

اثرات ناخواسته داروهای موثر در درمان هیپرلیپیدمی



ترجمه: دکتر نسترن نفیسی ورچه - دکتر محمدعلی فرامرزی
داروخانه‌ها و مراکز اطلاعات دارویی دانشکده داروسازی تهران

خلاصه

داروهای مختلفی که در درمان هیپرلیپیدمی به کار می‌روند اثرات ناخواسته مشخصی دارند. داروهای متصل شونده به اسیدهای صفراوی (Bile acid sequestrants): اختلالات گوارشی، اسیدوز، بدجذبی ویتامین‌ها و سایر داروها. مهارکننده‌های HMG CoA ردوکتاز: میوزیت و غیرطبیعی شدن تست‌های

عملکرد کبدی، تداخل با مشتقات اسید فیبریک.

■ مشتقات اسید فیبریک:

اختلالات گوارشی، میوزیت، غیرطبیعی شدن تست‌های عملکرد کبدی، کلستان، حساسیت به نور، تداخل با وارفارین و داروهای مهارکننده HMG CoA ردوکتاز، اختلال عملکرد کلیه.

■ پروباکول (Probucol):

اسهال، طولانی شدن فاصله QT در

الکتروکاردیوگرام.

■ مشتقات اسیدنیکوتینیک:

برافروختگی پوست، اختلالات گوارشی، هپاتیت، هیپرگلیسمی و هیپراوریسمی.

■ روغن‌های ماهی:

خونریزی از بینی، تداخل با ضدانعقادها، هیپرگلیسمی.

داروهای متصل شونده به اسیدهای صفراوی

مشکلات گوارش متداول ترین اثرات ناخواسته این داروها هستند و یبوست، سوزش سردل، نفخ، استفراغ و اسهال به دنبال مصرف این داروها گزارش شده است.

کلستیرامین جذب ویتامین‌های محلول در چربی (K,D,A) و نیز اسیدفولیک را کاهش می‌دهد؛ بنابراین باید از تجویز آن در زنان باردار پرهیز کرد. سوء جذب چربی‌ها می‌تواند منجر به ایجاد استئاتوره (مدفوع چرب) گردد. در خردسالان تحت درمان با کلستیرامین که حجم مایعات بدن آنان کاهش یافته باشد و بزرگسالانی که به طور همزمان تحت درمان با اسپیرونولاکتون بوده‌اند، اسیدوز متابولیک هیپرکلرمیک دیده شده است.

در یک بیمار با ادرار اسیدی ناشی از اسیدوز متابولیک، سنگهای اسیداوریک در مجرای ادرار مشاهده شده است.

کلستیرامین ممکن است جذب بسیاری از داروهای دیگر از جمله دیگوکسین، کلروتیازید، وارفارین، آسپیرین، فنوباریتون، فنیل‌بوتازون، پروپرانولول، تیروکسین، گلی‌پیزاید، پراواستاتین (Pravastatin) و فلوواستاتین

(Fluvastatin) را به تاخیر انداخته یا کاهش دهد، بنابراین داروها باید حداقل ۱ ساعت قبل یا ۴ ساعت بعد از کلستیرامین مصرف شوند.

●● کلستیرامین جذب ویتامین‌های محلول در چربی و نیز اسید فولیک را کاهش می‌دهد، بنابراین باید از تجویز آن در زنان باردار پرهیز کرد. ●●

کولستپول (Colestipol) جذب دیگوکسین، پروپرانولول، کلروتیازید، بنزیل پنی‌سیلین و جسم فیبروزیل را به تاخیر انداخته یا کاهش می‌دهد ولی بر جذب کلوفیبرات، آسپیرین، تولبوتامید و متیل‌دوپا تاثیری ندارد. همچنین با وجودیکه هیچگونه تأثیری بر جذب وارفارین مشاهده نشده ولی اندازه‌گیری زمان پروترومبین هنگام مصرف توام این دارو با کولستپول قویاً توصیه می‌شود. در اکثر مطالعات ارزشیابی دارو در انسان، با مصرف کولستپول تغییری در جذب ویتامین‌های محلول در چربی گزارش نشده است ولی رعایت احتیاط خصوصاً در مورد کودکان، زنان باردار یا مادران شیرده ضروری است.

مهارکننده‌های ۳-هیدروکسی - ۳-متیل گلووتاریل کوآنزیم A ردوکتاز:

داروهای این دسته معمولاً به خوبی تحمل می‌شوند. شکایت‌های گوارشی مثل اسهال، درد، یبوست و نفخ به همراه بثورات جلدی، سرگیجه، خارش و سردرد شایعترین عوارض جانبی هستند. جدی‌ترین عارضه جانبی این داروها، آسیب کبدی و عضلانی است. در یک مطالعه

وسیع که هر دو روی لوواستاتین (Lovastatin) انجام گرفت، مشخص شد در تعدادی از بیمارانی که ترانس آمینازهای سرم آنها به بیش از ۳ برابر بالاترین حد نرمال رسیده، بروز این عارضه و ایسته به دوز بوده است.

همچنین حدود ۲ درصد بیمارانی که سیمواستاتین (Simvastatin) مصرف می‌کردند، این اختلالات را نشان داده‌اند. یک مورد یرقان انسدادی با فلواستاتین و یک مورد کلکناز با لوواستاتین نیز گزارش شده است.

میوزیت که با افزایش واضح فعالیت کراتینیناز کیناز سرم مشخص می‌شود به ندرت در اثر مصرف لوواستاتین و سیمواستاتین مشاهده شده است. درمان توام با سیکلوسپورین، اسیدنیکوئینیک (نیاسین)، جم فیبروزیل یا دانازول احتمال خطر را افزایش می‌دهد. خطر میوزیت در اثر مصرف پراواستاتین تنها، کم است ولی در بیمارانی که جم فیبروزیل هم دریافت می‌کنند می‌تواند حتی به ۵ درصد برسد.

● شایع‌ترین عارضه جانبی مشتقات اسیدفیبریک، ناراحتی‌های خفیف گوارشی است. ۶۶

یک مورد رابرومیولیز به دنبال سندرم MELAS^(۱) و یک مورد درماتومیوزیت با سیمواستاتین گزارش شده است.

در یک بیمار که فلواستاتین را به تنهایی مصرف می‌کرده است میوزیت مشاهده شده است، هر چند که در این مورد تمرینات شدید ورزشی ممکن است دخیل بوده باشد. ولی به هر حال کنترل کراتینیناز همچنان توصیه

می‌شود. مطالعات با دامنه کمتر در مورد تجویز توام جم فیبروزیل و اسید نیکوئینیک، هیچ موردی از میوزیت را نشان نداده‌اند.

معاینات مرتب Slit - Lamp چشم‌ها در طول درمان با مهارکننده‌های HMGCOA ردوکتاز توصیه می‌شود، زیرا از ایجاد کاتاراکت در سگها با مصرف دوزهای بالای لوواستاتین گزارشاتی در دست است. از آنجا که تاکنون به دنبال استفاده مداوم این دارو در انسان، بروز چنین عارضه‌ای مشاهده نشده انجام چنین معایناتی، آنقدر که قبلاً تصور می‌شد ضروری نیست.

● افزایش جزئی و بدون علامت آنزیم‌های کبدی در طول درمان با جم فیبروزیل و فنوفیبرات مشاهده شده است. ۶۶

بی‌خوابی خصوصاً در اثر داروهای مهارکننده HMGCOA ردوکتاز لیپوفیل، مثل لوواستاتین و سیمواستاتین گزارش شده ولی مطالعات آزمایشگاهی تاییدی در این زمینه با شکست مواجه شده‌اند.

در معدودی از بیماران مصرف‌کننده سیمواستاتین، نوروپاتی محیطی مشاهده شده که در اکثر آنان پس از قطع دارو، علائم به طور نسبی یا کامل برطرف گردیده است.

لوواستاتین و سیمواستاتین هر دو با وارفارین تداخل دارند ولی این تداخل در مورد فلواستاتین یا پراواستاتین مشاهده نشده است. در هر حال تعیین زمان پروترومبین ضمن مصرف توام وارفارین با این داروها توصیه شده است.

تجویز سیمواستاتین با دیگوکسین منجر به افزایش جزئی (کمتر از ۰/۳ Mg) غلظت دیگوکسین شده است.

دوزهای بالای لوواستاتین در جوندگان تراژون است و انواع غیرطبیعی شدن اسکلت همراه با تنگی مری، در نوزادان زنانی که لوواستاتین را همراه با دکس آمفتامین در سه ماهه اول بارداری مصرف می‌کرده‌اند گزارش شده است.

ترشح صفراوی کلسترول در طول درمان با اسیدنیکو تینیک افزایش می‌یابد ولی به نظر نمی‌رسد که موجب ازدیاد سنگهای صفراوی گردد. ۶۶

سیمواستاتین در موشهای صحرایی تراژون است و از بروز اختلالات تناسلی در نوزادان زنانی که در طی حاملگی سیمواستاتین مصرف نموده‌اند گزارشاتی در دست است.

مشنقات اسید فیبریک

شایع‌ترین عارضه جانبی این گروه از داروها، ناراحتی‌های خفیف گوارش است. سردرد (خصوصاً با مصرف جم فیبروزیل و بنزافیبیرات)، خستگی، بثورات جلدی، آلورسی و افزایش وزن هم گزارش شده‌اند.

هر چند که این داروها معمولاً به خوبی تحمل می‌شوند اما اولین نتایج در مورد عوارض جدی مصرف دراز مدت این داروها، به دنبال مطالعات بالینی WHO بر روی کلوفیبرات به دست آمد.

این مطالعات نشان داد که علیرغم کاهش مرگ و میر ناشی از بیماری عروقی کرونر،

موارد مرگ در بیماران تحت درمان با کلوفیبرات افزایش می‌یابد. بسیاری از این مرگ‌ها به دنبال کوله‌سیستکتومی به علت کلستان است که می‌توان آنرا به حساب تغییرات صفرا ناشی از مصرف کلوفیبرات دانست. بروز تغییرات مشابهی در ترکیب صفرا به دنبال درمان با جم فیبروزیل نیز مشاهده شده است. پیگیری گسترده بیماران در مطالعه قلب هلسینکی (Helsinki)، حاکی از افزایش موارد کوله‌سیستکتومی در گروه تحت درمان بوده است، با این حال با مصرف بنزافیبیرات یا فنوفیبرات افزایشی در میزان تشکیل سنگ صفرا گزارش نشده است.

افزایش جزئی و بدون علامت آنزیم‌های کبدی در طول درمان با جم فیبروزیل و فنوفیبرات مشاهده شده است. سازندگان جم فیبروزیل گزارشاتی دال بر کاهش هموگلوبین، هماتوکریت و تعداد گلوبولهای سفید ارائه می‌دهند؛ هر چند که این تغییرات در مطالعه قلب هلسینکی دیده نشده است.

طی مطالعه وسیع دیگری در مورد مصرف کلوفیبرات در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر قلب، افزایش دیس‌آریتمی بطنی، آنژین، کلودیکاسیون اینترمیتانت و آمبولیسم ریوی در طول درمان مشاهده گردید. در مطالعه قلب هلسینکی موارد متعددی از فیبریلاسیون دهلیزی و آپاندیسیت حاد نیز در بیماران تحت درمان با جم فیبروزیل گزارش شده است.

بسیار میوزیت در اثر مصرف تمامی فیبرات‌ها گزارش شده ولی در صورت مصرف توام با لوواستاتین و یا در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه، خطر بروز آن به طور

قابل توجهی افزایش داشته است. میوزیت در بیمارانی که روزانه ۲۰۰ میلی‌گرم سیپروفیبرات (Ciprofibrate) مصرف می‌کنند به میزان بیشتری مشاهده می‌شود؛ از این جهت کارخانه سازنده دارو و تجویز آنرا به صورت یک دوز روزانه ۱۰۰ میلی‌گرمی توصیه کرده است که در بیماران دارای

تمام مشتقات اسیدفیبریک، با طولانی کردن زمان پروترومبین، اثرات وارفارین را تشدید می‌کنند. کلوفیبرات منجر به تشدید اثرات فنی‌توئین و سولفونیل‌اوره‌ها می‌شود. تداخل بین جم‌فیبروزیل و مهارکننده‌های HMGCOA ردوکتاز قبلاً ذکر شد.

۹۹ درمان هیپرکلسترولمی، میزان بیمار و مرگ و میر ناشی از اختلالات قلبی - عروقی را کاهش داده است، هر چند که در مورد میزان مرگ و میر غیر قلبی - عروقی آن اختلالات نظر وجود دارد. ۶۶

نارسایی کلیوی دوز آن حتی به میزان بیشتری کاهش داده می‌شود.

کلوفیبرات و بنزافیبرات در کسانی که سابقه نارسایی کلیه داشته‌اند منجر به تسریع افت عملکرد کلیه شده است. نفریت بینابینی در یک بیمار فاقد سابقه نارسایی کلیه که کلوفیبرات مصرف می‌کرد، مشاهده شده است.

تمامی فیبرات‌ها بثورات پوستی ایجاد می‌کنند ولی به نظر می‌رسد که تنها بنزافیبرات و فنوفیبرات حساسیت به نور پدید می‌آورند.

سندرم و اسکولیت، پدیده رینو و پلی‌آرتریت در بیماری که جم‌فیبروزیل مصرف می‌کرده گزارش شده است. یک مورد سندرم شبه لوپوس هم به کلوفیبرات نسبت داده شده است.

اخیراً گزارشی از یک مورد نوروپاتی محیطی ناشی از بنزافیبرات ارائه شده است.

ناتوانی جنسی هم در بیمارانی که مشتقات اسید فیبریک را مصرف می‌کنند به وقوع پیوسته است.

پروباکول

عوارض گوارشی خصوصاً اسهال معمولاً گذراست و نیازی به قطع دارو نیست. این دارو ممکن است باعث طولانی شدن فاصله QT در الکتروکاردیوگرام شود و در بیماران مبتلا به بیماری‌های جدی قلب و یا در بیماران دارای QT طولانی در اثر سایر عوامل، باید با احتیاط به کار رود.

واکنش‌های افزایش حساسیت مثل خارش شدید، آنژیوادم و بثورات جلدی هم با مصرف این دارو گزارش شده است.

مشتقات اسیدنیکوتینیک

تحریک معده، در بیماران مبتلا به سوزش سرد دل، تهوع و اسهال هنگام مصرف اسیدنیکوتینیک نسبتاً شایع است.

گرفتنی ناشی از اسید نیکوتینیک شدیداً آزار دهنده است ولی می‌توان آنرا با تجویز فرآورده‌های آهسته رهش دارو یا با تجویز آسپیرین قبل از مصرف این دارو کاهش داد.

سایر واکنش‌های پوستی گزارش شده عبارتند از کهیر، خشکی پوست، پوسته پوسته شدن خفیف، ریزش مو و پیگمانتاسیون قهوه‌ای.

عارضه گُر گرفتگی با آسی‌پی‌موکس (Acipimox) کمتر از اسید نیکوتینیک پدید می‌آید و عوارض گوارشی آن هم شیوع کمتری دارد. یک مورد کهیر همراه با کلاپس و دیس‌پنه در بیماری که آسی‌پی‌موکس مصرف می‌نمود گزارش گردیده، در حالیکه ادم لب‌ها در چندین بیمار تحت درمان با این دارو مشاهده شده است. ترشح صفراوی کسترویل در طول درمان با اسیدنیکوتینیک افزایش می‌یابد ولی به نظر نمی‌رسد که موجب ازدیاد سنگهای صفراوی گردد. مواردی از افزایش ترانس آمینازها و همچنین هپاتیت نیز دیده شده است؛ به نظر می‌رسد که این مشکل عمدتاً در اثر فرآورده‌های آهسته رهش ایجاد گردیده، ولی در تمامی بیماران بررسی و کنترل این مورد توصیه می‌شود.

عوارضی مانند دیس ریتمی‌های دهلیزی، اختلال دید، سندرم Sicca، پروپتوز (Proptosis) و ادم سیستمیک ماکولار را نیز به اسیدنیکوتینیک نسبت داده‌اند. میوپاتی، خصوصاً در مواردی که دارو همزمان با مهارکننده‌های HMGCOA ردوکتاز مصرف می‌شود، نادر است ولی نیاز به کنترل همچنان وجود دارد. ممکن است هیپرگلیسمی بروز کند و نیاز افراد دیابتی به انسولین افزایش یابد. هیپرتروفی و ضخیم شدن طبقه حساس پوست هم مشاهده شده است. در مقابل به نظر می‌رسد که آسی‌پی‌موکس هیپرگلیسمی ایجاد نمی‌کند.

هیپراوریسمی به دنبال مصرف اسید

نیکوتینیک دیده شده که ممکن است موجب بروز حمله حاد نقرس گردد.

در بیماران تحت درمان با اسیدنیکوتینیک، لوکوپنی، ترومبوسیتوپنی و کاهش گلبولین متصل شونده به تیروکسین هم گزارش شده است.

روغن‌های ماهی (اسیدهای چرب امگا - ۳)

عوارض گوارشی به دنبال مصرف این داروها نسبتاً شایع هستند و تداخل با ضدانعقادها درباره آنها ذکر شده است.

افزایش شیوع خونریزی از بینی در میان گروهی از بالغین که تحت درمان با روغن‌های ماهی بوده‌اند گزارش شده است. بروز یک مورد تب، میالژی و لنفادنوپاتی به مصرف اسیدهای چرب امگا - ۳ نسبت داده شده است.

مصرف این روغن‌ها در بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی تیپ IIa باید با احتیاط صورت گیرد زیرا کولسترول موجود در LDL آنها تمایل به افزایش دارد. همچنین در بیماران دیابتی که کنترل قند خونشان به سادگی امکان پذیر نیست، رعایت احتیاط ضروری است.

اثرات جانبی کاهش لیپیدها بر میزان بیماری و مرگ و میر

درمان هیپرکلسترولمی، میزان بیماری و مرگ و میر ناشی از اختلالات قلبی - عروقی را کاهش داده است هر چند که در مورد میزان مرگ و میر غیرقلبی - عروقی آن اختلاف نظر وجود دارد که به دو علت عمده است. اولاً متآنالیز نتایج مطالعات بالینی که بر پایه پیشگیری از هیپرکلسترولمی استوار است، نشانگر افزایش

مرگ و میر ناشی از سرطان و مرگ ناگهانی در بیماران تحت درمان است. ثانیاً مطالعات جمعیتی نشان می‌دهند که سطوح پایین کلسترول (کمتر از 4 mmol/lit، که بسیار پایین تر از مقدار بیست که در مطالعات انجام شده به منظور کاهش چربی خون، حاصل می‌شود) با افزایش مرگ و میر ناشی از سرطان و سایر بیماریهای غیر قلبی همراه بوده است.

تجزیه و تحلیل بیشتر دو مورد از وسیع‌ترین مطالعات بالینی پیشگیری اولیه یعنی مطالعه کلینیک‌های تحقیقات لیپید و مطالعه قلب هلسینکی، هیچگونه رابطه دوز-پاسخی بین کاهش لیپیدها و مرگ تروماتیک نشان نداده است. به علاوه از میان 8 مورد خودکشی در گروههای تحت درمان با دارو فقط 3 مورد آنها دارو را واقعاً در آن زمان مصرف می‌کردند و از 10 بیماری که در اثر تصادفات فوت کرده‌اند 6 نفرشان دارو را دقیقاً طبق دستور پزشک مصرف نمی‌کرده‌اند. نگرانی در مورد افزایش خطر بروز سرطان به دنبال مصرف کلوفیبرات افزایش یافته، ولی در مطالعه WHO هیچ ارتباط وابسته به دوزی مشاهده نشده است.

بر اساس مطالعات جمعیتی، مرگ و میر غیر قلبی - عروقی فقط با سطوح بسیار پایین کلسترول تام ارتباط دارد که احتمالاً بدین علت است که بیماریهایی که منجر به فوت این افراد شده‌اند باعث کاهش کلسترول می‌شوند و برعکس آن چندان صادق نیست.

با سه مطالعه‌ای که اخیراً انجام گرفته بر ارزش و اعتبار عقاید فوق افزوده شده است.

اولاً یک مطالعه دراز مدت در مردان جوان نشان داده که غلظت‌های بالای کلسترول

زمینه‌ساز اختلالات کرونر در آینده است و ضمناً پایین‌ترین سطوح کلسترول در حد پایه (3-4 mmol/lit) با حداقل میزان مرگ و میر همراه بوده است. مورد دوم یعنی مطالعه '4s' که یک مطالعه بالینی و پیشگیری ثانویه با سیمواستاتین بود، نشان داده که میزان مرگ و میر قلبی و نیز کل موارد مرگ و میر در گروه تحت درمان کاهش یافته است. مطالعه سوم در مورد اثرات پراوستاتین بر 6595 مرد اهل گلاسکوی اسکاتلند که فاقد سابقه بیماری ایسکمیک قلب بودند، انجام گرفت. این مطالعه حاکی از کاهش اندک-ولی معنی‌دار از نظر آماری- در تعداد مرگ و میر ناشی از بیماری کرونر قلب، بدون افزایش مرگ و میر ناشی از سایر علل بود.

بدون شک، درمان به منظور کاهش کلسترول در جهت کاهش خطر بیماریهای عروقی کرونر سودمند است اگر چه سودمندی حقیقی بالینی آن به وضعیت پیشرفت بیماری، در هر فرد خاص بستگی دارد. بسیاری از افراد که شدیداً در معرض خطرند، ضمن درمان به منافع بسیاری دست می‌یابند ولی همزمان با مصرف وسیع‌تر داروهای پایین آورنده چربی خون باید در مورد اثرات ناخواسته احتمالی نیز هوشیار بود.

زیرنویس:

(1). Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, lactic Acidosis, and Strokellike episodes (MELAS).

منبع:

Gam F.L. Adverse effects of drugs used to treat hyperlipidaemia; Adverse Drug React. Bull. 1990; 176: 667 - 670