

# دیس لیپیدی

## داروهای آنتی هیپر لیپیدمیک

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### ■ طبقه بندی لیپوپروتئین ها

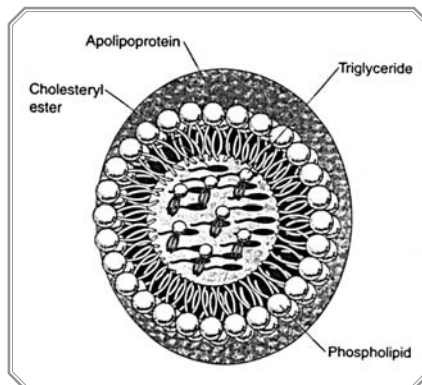
لازم است که چربی های غیرمحلول در آب (کلسترول و تری گلیسیریدها) به عنوان منابع انرژی، تولید هورمون های استروئیدی و اسیدهای صفراوی، در فاز آبی پلاسما به صورت قابل انتقال درآمده و به بافت های مختلف برسند. برای این منظور، لیپیدها به صورت لیپوپروتئین حمل می شوند که پنج نوع اصلی آن ها شامل کیلومیکرون ها، لیپوپروتئین با دانسیته خیلی کم (VLDL)، لیپوپروتئین با دانسیته متوسط (IDL)، لیپوپروتئین با دانسیته کم (LDL) و لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL) می باشند که هر کدام از

بیماری های قلبی عروقی یکی از علل اصلی مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته است و تصور می شود که تا سال ۲۰۲۰ بیش از ۴۰ درصد همه مرگ و میرها در جهان مربوط به این بیماری ها باشد. ریسک فاکتورهای مختلف برای این بیماری ها شامل سن، سیگار، دیابت، هیپرتانسیون و سابقه خانوادگی برای بیماری زودرس شریان کورونری و هیپرلیپیدمی یا دیس لیپیدمی (ناهنجاری در غلظت لیپوپروتئین های خون) می باشند. در این فصل به طبقه بندی لیپوپروتئین ها، متابولیسم لیپوپروتئین ها و فارماکولوژی داروهای ضد هیپرلیپوپروتئینمی پرداخته شده است.

غیراستریفیه و آپولیپوپروتئین‌ها احاطه شده است (شکل ۱). آپولیپوپروتئین‌ها به‌عنوان پروتئین‌های ساختمانی، کوفاکتور برای آنزیم‌ها و لیگاند برای اتصال به بعضی از گیرنده‌ها عمل می‌کنند. ناهنجاری در هر یک از این فانکشن‌ها می‌تواند منجر به دیس لیپیدی شود. همه لیپوپروتئین‌ها دارای ساختمان اساسی مشابه (هسته و سطح) بوده ولی از لحاظ سایز، دانسیته، تحرک الکتروفوریتیک، ترکیب لیپیدی و نوع آپولیپوپروتئین با هم متفاوت هستند (جدول ۱).

### کیلومیکرون‌ها (Chylomicrons)

ذرات بسیار بزرگ با دانسیته کم هستند که غنی از تری‌گلیسریدهای غذا بوده و در روده سنتز می‌شوند. عده‌ای از آپولیپوپروتئین‌ها در کیلومیکروها وجود دارند که مهم‌ترین آن‌ها APO B48 و APO CII می‌باشند. نیمه عمر کیلومیکرون‌ها فقط ۵ تا ۳۰ دقیقه بوده و در غلظت تری‌گلیسرید پلاسما نوسان دیده می‌شود.



شکل ۱ - ساختمان لیپوپروتئین، شامل یک هسته (CORE) چربی هیدروفوبیک و یک سطح فسفولیپیدی هیدروفیلک و آپولیپوپروتئینی

این‌ها دارای اهمیت فیزیولوژیک و آناتومیک ویژه هستند (شکل ۱). لیپوپروتئین‌ها دارای یک هسته چربی هیدروفوبیک (استرهای کلستریل و تری‌گلیسریدها) است که به وسیله یک سطح فسفولیپیدی هیدروفیلک، کلسترول آزاد

جدول ۱ - خواص فیزیکیوشیمیایی لیپوپروتئین‌ها

Lipoprotein	Density (g/dL)	Molecular Weight (Da)	Diameter (nm)	Lipid [%] *		
				TG	Chol	PL
Chylomicrons	0.95	$400 \times 10^6$	75 - 1200	80 - 95	2 - 7	3 - 9
VLDL	0.95 - 1.006	$10 - 80 \times 10^6$	30 - 80	55 - 80	5 - 15	10 - 20
IDL	1.006 - 1.019	$5 - 10 \times 10^6$	25 - 35	20 - 50	20 - 40	15 - 25
LDL	1.019 - 1.063	$2.3 \times 10^6$	18 - 25	5 - 15	40 - 50	20 - 25
HDL	1.063 - 1.21	$1.7 - 3.6 \times 10^6$	5 - 12	5 - 10	15 - 25	20 - 30

\*Percentage of composition. TG = triglycerides; Chol = cholesterol; PL = phospholipids.

و لیپوپروتئین‌های آتروژنیک (Atherogenic) می‌باشند. بنابراین اندازه‌گیری APO B، روش مستقیم برای پی بردن به تعداد ذرات آتروژنیک (VLDL، IDL و LDL) می‌باشند.

#### HDLs

ذرات با دانسیته بالا هستند که در کبد و روده سنتز می‌شوند. این‌ها دارای تعدادی آپوپروتئین هستند که مهم‌ترین آن‌ها APO A است که عامل حفاظتی در برابر آترواسکلروزیز (Atherosclerosis) می‌باشد. هر پنج نوع لیپوپروتئین از طریق مسیرهای متابولیک با هم مرتبط هستند که در این مسیرها لیپیدها به انواع بافت‌های بدن تحویل داده می‌شوند. مهم‌ترین مسیرهای متابولیک لیپوپروتئین شامل مسیرهای آگزوژن، آندوژن و HDL می‌باشند.

#### ■ مسیر آگزوژن متابولیسم لیپوپروتئین

این مسیر مسؤؤل جذب چربی‌های غذا و انتقال آن‌ها به بافت‌های مختلف بدن برای مصرف شدن یا ذخیره شدن می‌باشد (شکل ۲).

#### VLDLs

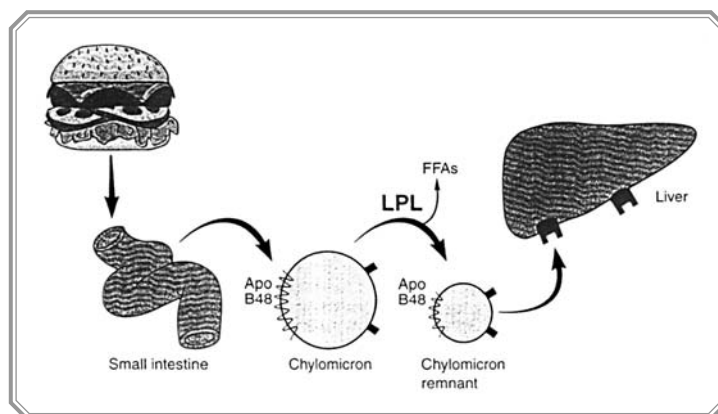
ذرات بزرگ هستند که در کبد سنتز شده و دارای تری‌گلیسریدهای آندوژن و مقدار کمی استرکلستریل می‌باشند. آپولیپوپروتئین اصلی آن‌ها شامل APO B100، APO CII، APO CIII و APO E می‌باشند. نیمه عمر VLDLs تقریباً ۱۲ ساعت است.

#### IDLs

ذرات کوچک‌تری هستند که مرحله حد واسط در تبدیل VLDL به LDL می‌باشند. آن‌ها استرهای کلستریل و تری‌گلیسریدها را حمل کرده و دارای آپولیپوپروتئین‌های B100، CII و E می‌باشند.

#### LDLs

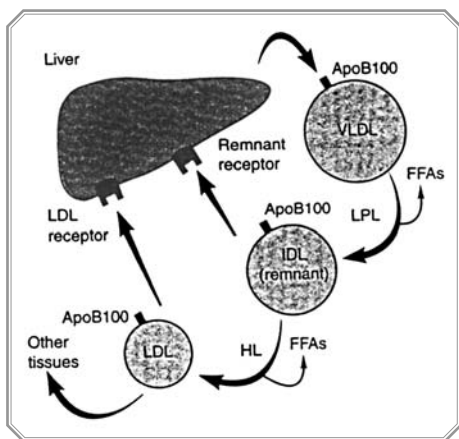
ذرات خیلی کوچک و غنی از استرکلستریل هستند که از هیدرولیز متوالی تری‌گلیسرید از ذرات VLDL و IDL تولید می‌شوند. تنها آپوپروتئین موجود در LDLs، APO B100 است. نیمه عمر LDLs تقریباً سه روز است. ذرات IDL، VLDL و LDL هر سه دارای APO B100 بوده



شکل ۲ - مسیر آگزوژن متابولیسم لیپوپروتئین

### ■ مسیر آندوژن متابولیسم لیپوپروتئین

این مسیر با سنتز ذرات VLDL توسط کبد آغاز می‌شود (شکل ۳). اسیدهای چرب آزاد شده به جریان خون، به وسیله کبد برداشت می‌شوند. اسیدهای چرب در کبد برای تولید انرژی و یا تشکیل مجدد تری‌گلیسرید به کار گرفته می‌شود. تری‌گلیسریدهای ساخته شده می‌تواند در هیپاتوسیت‌ها ذخیره یا در مجموعه VLDL وارد و به جریان خون آزاد شوند. لیپوپروتئین لیپاز موجود در سطح آندوتلیوم، باعث هیدرولیز تری‌گلیسریدهای موجود در هسته VLDL شده و اسید چرب آزاد را به جریان خون رها کرده و در نتیجه جثه VLDL کوچک‌تر شده و تبدیل به IDL می‌شود که ذرات Triglyceride-depleted می‌باشند. تقریباً نصف ذرات IDL از طریق گیرنده‌هایی که APO E را شناسایی می‌کنند توسط کبد برداشت شده و نصف بقیه توسط لیپاز

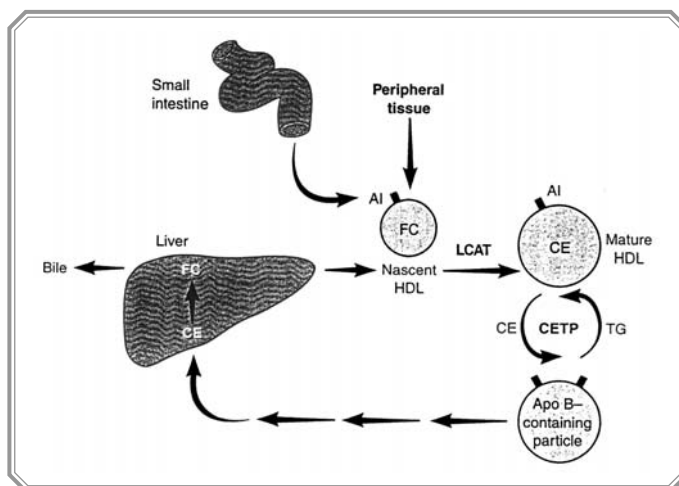


شکل ۳ - مسیر آندوژن متابولیسم لیپوپروتئین

تری‌گلیسریدهای موجود در غذا در روده هیدرولیز شده و تولید اسیدهای چرب می‌کنند. اسیدهای چرب توسط سلول‌های مخاطی برداشت شده و با گلیسرل و منوگلیسریدها ترکیب شده و مجدداً تبدیل تری‌گلیسرید می‌شوند. کلسترول آزاد نیز استریفیه شده و تبدیل به استرکلستریل می‌شود. تری‌گلیسریدها و استرکلستریل با آپولیپوپروتئین‌هایی مثل APO B48 به صورت یک مجموعه به نام کیلومیکرون Incomplete درآمده و وارد سیستم لنفاوی می‌شود. بعداً این کیلومیکرون‌های ناقص از طریق مجرای توراسیک (مجرای لنفاوی که لنف را به ورید می‌رساند) وارد جریان خون سیستمیک شده و در آنجا با ذرات HDL ترکیب و تبدیل به کیلومیکرون‌های Complete می‌شود. به این ترتیب یک ذره کیلومیکرون کامل حاوی مقدار زیادی تری‌گلیسرید، مقدار کمی استرکلستریل، APO CII، APO B48 و APO E و بعضی آپوپروتئین‌های دیگر تولید می‌شود. در جریان خون، لیپوپروتئین لیپاز (LPL)، آنزیمی که به سطح آندوتلیال عروق متصل است، تری‌گلیسرید موجود در کیلومیکرون‌ها را هیدرولیز کرده و باعث آزاد شدن اسیدهای چرب آزاد به جریان خون شده و به عنوان منبع انرژی مصرف و یا در آدیپوسیت‌ها (بافت چربی) ذخیره می‌شود. به این جهت اندازه ذرات کیلومیکرون کوچک و کوچک‌تر می‌شود. کیلومیکرون باقی‌مانده (remnant)، از طریق گیرنده‌ای که میل ترکیبی با APO E موجود در این کیلومیکرون‌ها دارد، توسط کبد، از خون گرفته می‌شود. کلسترول موجود در کیلومیکرون باقی‌مانده، به ذخیره کلسترول کبدی می‌پیوندد.

آزاد درون سلولی بالا باشد بیان ژن مولد گیرنده LDL متوقف می‌شود. سنتز کلسترول از طریق مهار ۳ - هیدروکسی - ۳ - متیل گلوکوتاریل - کوآنزیم A ردوکتاز (HMG-CoA reductase) کاهش می‌یابد که این آنزیم، آنزیم مرحله rate-limiting سنتز کلسترول آندوژن می‌باشد. در مقابل، کم شدن مقدار کلسترول آزاد درون سلولی، باعث تحریک Expression گیرنده LDL و افزایش فعالیت HMG-CoA reductase شده و در نتیجه، آپ تیک LDL از پلاسما و سنتز کلسترول افزایش می‌یابد. باید متذکر شد که همه ذرات LDL از طریق گیرنده LDL، از خون برداشت نمی‌شوند بلکه مقداری از LDL توسط سلول‌های دیگر از جمله ماکروفاژها برداشت شده و باعث تجمع چربی در درون سلول و ساخته شدن سلول‌های کف آلود (foam cells) شده و باعث آترواسکلروزیز (تصلب شرایین) می‌شوند.

کبدی (HL) که در آندوتلیوم عروق کبدی مستقر است به ذرات کوچک‌تر و غنی از استرکلستریل یعنی LDL تبدیل می‌شوند. تنها آپولیپوپروتئینی که در LDL وجود دارد همان ملکول‌های B100 است که روی ذرات VLDL وجود داشته است. ذرات LDL، با اتصال به گیرنده‌هایی که APO B100 را شناسایی می‌کنند توسط بافت کبد یا بافت‌های غیرکبدی برداشت شده و به ترتیب در سنتز اسیدهای صفراوی یا تحویل کلسترول لازم برای ساختن غشا یا ذخیره کردن آن به کار می‌روند. در کبد، LDL برداشت شده توسط سلول‌های کبدی، به وسیله هیدرولیز لیپوزومی متلاشی شده و کلسترول آزاد وارد مجموعه ذخیره داخل سلولی می‌شود. در کبد، مقدار کلسترول آزاد درون سلولی، سرعت سنتز کلسترول آندوژن و Expression گیرنده LDL توسط هیپاتوسیت‌ها را تعیین می‌کند. به طوری که وقتی مقدار کلسترول



شکل ۴ - مسیر متابولیسم HDL

### ■ مسیر متابولیسم HDL

کبد و روده ذرات HDL نوظهور (Nascent HDL)، حاوی آپولیپوپروتئین‌ها، فسفولیپیدها و حداقل مقدار لیپید را سنتز می‌کنند (شکل ۴). این ذرات کوچک، در ضمن تبدیل کیلومیکرون‌ها به باقیمانده کیلومیکرون‌ها و تبدیل VLDL به IDL، مقدار بیشتری فسفولیپید و آپوپروتئین کسب می‌کنند. آپوپروتئین‌های اصلی HDL شامل APO AI و APO AII و آپوپروتئین‌های دیگری مثل APO C و APO E می‌باشند. ذرات HDL نوظهور، از بافت‌های محیطی کلسترول غیراستریفیه یا کلسترول آزاد (FC) کسب کرده و توسط آنزیم لسیتین کلستریل‌اسیل ترانسفراز (LCAT) به استرکلستریل تبدیل می‌کند (کوفاکتور این تغییر APO AI است). این مرحله، مرحله اول برگرداندن کلسترول از بافت‌های محیطی (از جمله ماکروفاژهای موجود در ضایعات آترواسکلروتیک) توسط HDL و حمل آن به کبد برای ترشح در صفا می‌باشد. پس از آن که کلسترول استریفیه در مجموعه ذرات HDL نوظهور قرار گرفت، ذرات بزرگ‌تر شده و می‌تواند استرکلستریل خود را از طریق فعالیت آنزیم کلستریل استرترانسفراز پروتئین (CETP) به ذرات حاوی APO-B (VLDL، IDL و LDL) منتقل کند. این مرحله همراه با انتقال متقابل تری‌گلیسریدها از ذرات حاوی APO-B به HDL است که احتمالاً نقشی در کلیرنس HDL از جریان خون ایفا می‌کند. سپس لیپاز کبدی روی HDL غنی از تری‌گلیسرید عمل کرده و آن را مجدداً تبدیل به HDL نوظهور می‌کند که آماده پذیرش کلسترول از بافت‌های محیطی و تکرار سیکل یاد

شده می‌باشد. برآیند عمل کرد این مسیر، تحویل دادن کلسترول آزاد از بافت‌های محیطی به کبد است که در کبد در صفا ترشح شده و یا در مسیر دیگری به کار گرفته می‌شود.

### ■ طبقه‌بندی و علل دیس لیپیدی

دیس لیپیدی می‌یا ناهنجاری در غلظت لیپوپروتئین‌ها، توسط Fredrickson طبقه‌بندی شده (جدول ۲) است که این طبقه‌بندی براساس فنوتیپ بیوشیمیایی لیپوپروتئین افزایش یافته می‌باشد، اغلب آزمایشگاه‌های بالینی، غلظت توتال کلسترول (TC)، غلظت توتال تری‌گلیسرید (TG)، کلسترول LDL (LDL-C) و کلسترول HDL (HDL-C) را گزارش می‌کنند.

امروزه، ناهنجاری‌های چربی خون به صورت زیر طبقه‌بندی می‌شوند:

۱- افزایش جداگانه LDL-C

۲- هیپرتری‌گلیسریدی (معمولاً همراه با غلظت کم HDL-C می‌باشد)

۳- بالا رفتن توام LDL-C و TG

۴- کم بودن جداگانه HDL-C

۵- بالا بودن جداگانه HDL-C

در همه موارد فوق‌الذکر، ناهنجاری می‌تواند مربوط به اختلال ژنتیکی اولیه یا یک اختلال ثانویه بوده و یا مربوط به هر دو علت باشد. به عنوان مثال، بالا رفتن کلسترول LDL می‌تواند مربوط به نقص اولیه‌ای مثل نقص فامیلی APOB، کمبود یا نبود گیرنده‌های LDL و نقص ثانویه‌ای چون هیپوتیروئیدیسم و سیندرم نفروتیک باشد. جدول ۳ مجموعه‌ای از علل ثانویه دیس لیپیدی را نشان می‌دهد.

جدول ۲ - طبقه‌بندی دیس‌لیپیدمی فردریکسون

Type	Clinical Designation	Plasma Lipid Changes	Primary Defect
I	Familial hyperchylomicronemia	↑↑ chylomicrons (↑↑ TG, ↑ cholesterol)	Lipoprotein lipase deficiency, Apo CII deficiency
IIa	Familial hypercholesterolemia	↑ LDL cholesterol	LDL receptor deficiency, defective Apo B
IIb	Combined hyperlipoproteinemia	↑ VLDL, ↑ LDL (HDL may be ↓)	LDL receptor deficiency, ↑ production of VLDL
III	Dysbetalipoproteinemia	↑ IDL (↑ cholesterol, ↑ TG)	Atypical form of Apo E, causing poor uptake of IDL by the liver
IV	Familial hypertriglyceridemia	↑ VLDL, ↓ HDL (↑ TG, ↑/normal cholesterol)	?
V	Mixed hypertriglyceridemia	↑↑ chylomicrons, ↑↑ VLDL	?
VI	Familial hyperalphalipoproteinemia	↑ HDL	?

جدول ۳ - علل ثانویه دیس‌لیپیدمی

High LDL	High TG	Low HDL (isolated)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypothyroidism</li> <li>• Nephrotic syndrome</li> <li>• Cholestatic liver disease</li> <li>• Medications: cyclosporin, sirolimus, tacrolimus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulin resistance or metabolic syndrome</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Alcohol consumption</li> <li>• Chronic kidney disease</li> <li>• Hepatocellular disease</li> <li>• Pregnancy</li> <li>• Abdominal obesity</li> <li>• Medications: OCP, estrogen, retinoids, steroids, protease inhibitors, - blockers, thiazides, cyclosporine, sirolimus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Most commonly associated with the insulin resistance or metabolic syndrome</li> <li>• Smoking</li> <li>• Lack of physical activity</li> </ul>

## ■ درمان دیس لیپیدی

دو نوع درمان غیرفارماکولوژیکی و فارماکولوژیکی برای درمان دیس لیپیدی وجود دارد. درمان غیرفارماکولوژیکی شامل تغییراتی در رژیم غذایی، افزایش فعالیت فیزیکی، کاهش وزن و ترک سیگار می باشد. برای کم کردن کلسترول LDL، کاهش دادن چربی اشباع شده (چربی هیدروژنه)، مقدار کلسترول و چربی توتال در رژیم غذا، سودمند می باشد. افزایش Soluble fibre، Soy protein (سویا نشاسته کم و پروتئین زیاد دارد) و استرول های گیاهی نیز سودمند بوده و مجموعاً ۵ تا ۱۰ درصد کلسترول LDL را کاهش می دهند. برای پایین آوردن تری گلیسرید باید اقدام به کاهش وزن، افزایش فعالیت فیزیکی و افزایش مصرف اسیدهای چرب Omega-3 شود. با این اقدامات مقدار کلسترول HDL نیز افزایش می یابد (شاید به علت

کاهش TGS). قطع مصرف سیگار نیز باعث افزایش مقدار HDL می شود.

برای بعضی از بیماران، با توجه به شدت دیس لیپیدی، ضمن توصیه به رعایت تغییرات یادشده در روش زندگی (Lifestyle modifications)، به طور هم زمان درمان فارماکولوژیکی نیز آغاز می شود. در موارد دیگر، اگر تغییرات انجام شده در روش زندگی موثر نیافتد، اقدام به درمان با داروهای پایین آورنده چربی خون می شود.

انتخاب دارو بستگی به نوع ناهنجاری در لیپوپروتئین می باشد. داروها را می توان با توجه به این که عمدتاً LDL خون (استاتین ها، رزین ها، مهارکننده های جذب کلسترول، استرول ها و استانول ها)، TGS خون (فیبرات ها، روغن ماهی) یا هر دو (نیاسین) را پایین می آورند به سه گروه تقسیم نمود. جدول ۴، اثر داروهای آنتی هیپرلیپیدمیک روی

جدول ۴ - اثر داروهای ضد چربی خون روی انواع مختلف دیس لیپیدی

Medication	Total Cholesterol	Triglycerides	LDL-C	HDL-C
Statins	↓ (15 - 30%)	↓ (5 - 20%)	↓↓ (25 - 55%)	↑ (5 - 10%)
Bile acid binding resins	↓ (15 - 20%)	↑	↓↓ (20 - 30%)	↑ (2 - 5%)
Cholesterol absorption inhibitors	↓ (10 - 15%)	↓ (5 - 6%)	↓ (15 - 20%)	↑ (1 - 4%)
Fibrates	↓	↓↓ (40 - 50%)	↓ or ↑	↑↑ (10 - 20%)
Niacin	↓ (20 - 40%)	↓↓ (20 - 50%)	↓ (5 - 25%)	↑↑ (15 - 35%)



**جدول ۵ - اثرات جانبی و موارد منع مصرف داروهای پایین آورنده چربی خون**

Medication	Recommended Dose Range	Side Effects	Contraindications / Cautions
<b>Statins</b>			
Atorvastatin (Lipitor)	10 - 80 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myositis</li> <li>• Hepatitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Active liver disease</li> <li>• Pregnancy / lactation</li> <li>• Renal dose adjustment (for most)</li> <li>• Beware of drug interactions</li> </ul>
Fluvastatin (Lescol)	20 - 80 mg		
Lovastatin (Mevacor)	20 - 80 mg		
Pravastatin (Pravachol)	10 - 40 mg		
Rosuvastatin (Crestor)	10 - 40 mg		
Simvastatin (Zocor)	10 - 80 mg		
<b>Bile acid binding resins</b>			
Cholestyramine (Questran)	2 - 24 g	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Constipation</li> <li>• Upper GI discomfort</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biliary obstruction</li> <li>• Can alter absorption of other drugs</li> <li>• Inconvenient</li> </ul>
Colestipol (Colestid)			
<b>Cholesterol absorption inhibitors</b>			
Ezetimibe (Ezetrol)	10 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allergy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pregnancy / lactation</li> <li>• Moderate to severe hepatic dysfunction</li> </ul>
<b>Fibrates</b>			
Bezafibrate	400 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upper GI discomfort</li> <li>• Cholelithiasis (?)</li> <li>• Myositis</li> <li>• Kidney impairment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe kidney dysfunction</li> <li>• Hepatic dysfunction</li> <li>• Gallbladder disease</li> <li>• Primary biliary cirrhosis</li> <li>• Pregnancy / lactation</li> </ul>
Fenofibrate	67 - 200 mg		
Gemfibrozil	600 - 1200 mg		
<b>Niacin</b>			
	1 - 3 g	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Flushing</li> <li>• Hepatotoxicity</li> <li>• GI discomfort</li> <li>• Diarrhea</li> <li>• Hyperglycemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Active peptic ulcer disease</li> <li>• Hepatic dysfunction</li> <li>• Recent active gout</li> </ul>

GI = gastrointestinal

انواع مختلف دیس لیپیدمی را نشان می‌دهد. جدول ۵، اثرات جانبی و موارد منع مصرف داروهای پایین آورنده چربی خون (Lipid-lowering agents) را نشان می‌دهد.

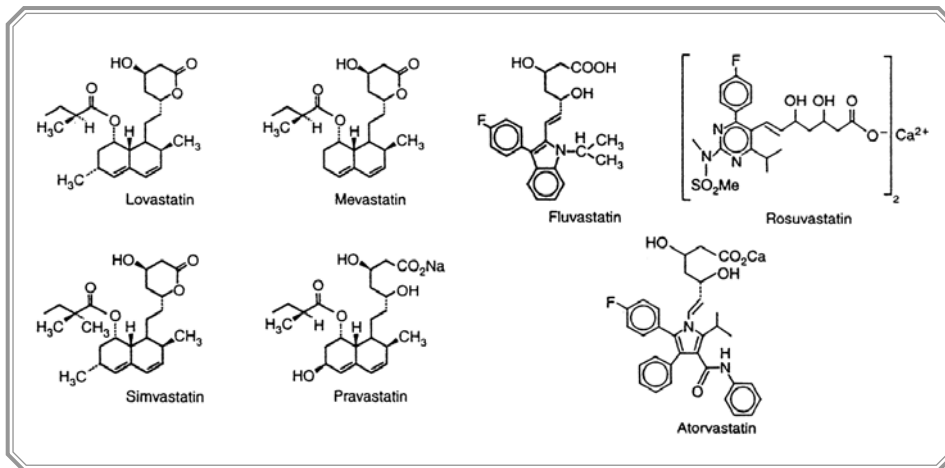
**۱ - داروهای پایین آورنده LDL**  
**الف - استاتین‌ها**  
 (مهارکننده‌های HMG-CoA-reductase)  
 در حال حاضر ۶ داروی این گروه (شکل ۵) شامل

تا ۵۵ درصد کاهش در LDL ایجاد می‌شود. این داروها، اثرات کمی روی لیپوپروتئین‌های دیگر ایجاد می‌کنند. تری‌گلیسریدها را ۵ تا ۲۰ درصد کاهش داده و HDL را ۵ تا ۱۰ درصد افزایش می‌دهند. افیکسی استاتین‌های مختلف متفاوت است، آتورواستاتین و روسواستاتین بیشترین کاهش را روی LDL اعمال می‌کنند که علتش احتمالاً نیمه عمر پلاسمایی طولانی آن‌ها است. این داروها، می‌توانند غیر از اثر پایین آوردن چربی خون، اثرات سودمند دیگری نیز ایجاد کنند. به‌عنوان مثال نشان داده شده که استاتین‌ها، فانکشن آندوتلیال را اصلاح کرده و اثر ضدالتهابی دارند، که این اثرات شاید در اثرات حفاظتی آن‌ها روی سیستم قلب و عروق سهیم باشد. البته هنوز مشخص نشده که اثرات *non-lipid lowering*، مربوط به کم شدن غلظت LDL، مربوط به کم

آتورواستاتین (Lipitor)، پراواستاتین (Pravachol)، روسواستاتین (Crestor)، فلوواستاتین (Lescol)، لوواستاتین (Mevacor)، و سیمواستاتین (Zocor) در کوران مصرف هستند.

■ مکانیسم اثر و میزان کارایی: استاتین‌ها، مهارکننده‌های رقابتی HMG-CoA reductase هستند و لذا سنتز کلسترول در کبد را مهار کرده و در نتیجه باعث کم شدن کلسترول داخل سلولی و افزایش تعداد گیرنده‌های LDL روی سلول‌های هپاتوسیت می‌شوند. افزایش تعداد گیرنده‌های LDL، باعث افزایش برداشت LDL توسط کبد شده و در نتیجه LDL خون کاهش می‌یابد. استاتین‌ها، همچنین ترشح VLDL توسط کبد را کاهش می‌دهند که این اثر نیز به نوبه خود باعث کاهش مقدار کلسترول LDL می‌شود.

بسته به این که از کدام استاتین استفاده شود ۲۵



شکل ۵ - ساختار شیمیایی مهارکننده HMG-CoA reductase

شدن اسید موولانیک و یا مربوط به اثر ذاتی خود دارو می‌باشد. با مصرف استاتین‌ها خطر بیماری‌های قلبی عروقی ۳۰ تا ۳۵ درصد کم می‌شود.

#### فارماکوکینتیکس استاتین‌ها

لوواستاتین، سیم‌واستاتین و پراواستاتین از قارچ *Aspergillus terreus* تهیه می‌شوند. بقیه استاتین‌ها ترکیبات سنتتیک هستند و از لحاظ ساختمانی متفاوت از استاتین‌های مشتق از قارچ می‌باشند. بعضی از تفاوت‌های فارماکوکینتیکی آن‌ها در جدول ۶ نشان داده شده است.

به استثنای لوواستاتین و سیم‌واستاتین، همه استاتین‌ها ترکیبات فعال بوده و مستقیماً باعث مهار آنزیم HMG-CoA reductase شده و سپس به متابولیت‌های غیرفعال یا کم‌فعال متابولیزه می‌شوند. لوواستاتین و سیم‌واستاتین پرودراگ‌های غیرفعال بوده و توسط کبد هیدرولیز شده و متابولیت‌های فعال آن‌ها سنتز کلاسترول را مهار کرده و سپس به

متابولیت‌های غیرفعال تبدیل می‌شوند. هر ۶ استاتین، به خوبی از دستگاه گوارش جذب شده ولی در کبد متحمل متابولیسم عبور اول می‌شوند. لوواستاتین، سیم‌واستاتین و آتورواستاتین، عمدتاً توسط CYP3A4 و فلوواستاتین توسط CYP2C9 متابولیزه می‌شوند. در صورتی‌که، پراواستاتین و روسواستاتین توسط سیستم سیتوکرم P450 تقریباً متابولیزه نمی‌شوند. این دو دارو، برعکس بقیه که لیوفیلیک هستند، هیدروفیلیک می‌باشند. نیمه عمر حذف استاتین‌ها از ۲ تا ۲۰ ساعت متفاوت است. بیشترین نیمه عمر مربوط به آتورواستاتین و روسواستاتین (۱۵ و ۲۰ ساعت) می‌باشد. دفع ادراری استاتین‌ها نسبتاً کم است. نکته مهم و قابل ذکر درباره استاتین‌ها این است که فلوواستاتین، لوواستاتین، پراواستاتین و سیم‌واستاتین برای ایجاد حداکثر اثر، باید عصرها مصرف شده ولی آتورواستاتین و روسواستاتین در

جدول ۶ - خواص فارماکوکینتیکی استاتین‌ها

Drug	Mechanism of Hepatic Metabolism	Protein Binding (%)	Renal Excretion (%)	Lipophilicity	Elimination Half-Life (hours)
Atorvastatin	CYP 3A4	> 98	< 2	Yes	15
Fluvastatin	CYP 2C9	> 99	5	Yes	3
Lovastatin	CYP 3A4	> 95	10	Yes	2
Pravastatin	Sulfation	50	20	No	2
Rosuvastatin	CYP 2C9 (minor)	88	10	Slight	20
Simvastatin	CYP 3A4	> 95	13	Yes	3

هر زمان از روز می‌توانند مصرف شوند (شاید به علت نیمه عمر طولانی).

■ **اثرات جانبی، تداخل اثرها و موارد منع مصرف استاتین‌ها:** مصرف استاتین‌ها بسیار گسترده بوده و روی هم رفته داروهای بسیار سالم بوده و به خوبی تحمل شده ولی چند مورد عارضه جانبی ایجاد می‌کنند. در ۱ تا ۲ درصد بیماران، بالا رفتن زودگذر ترانس آمینازهای کبدی اتفاق می‌افتد. توصیه شده که در بیماران تحت درمان با استاتین‌ها، باید سه ماه پس از شروع درمان و نیز به صورت پریودیک مقدار این آنزیم‌ها چک شود. این داروها گاهی ایجاد میالژی می‌کنند که ممکن است همراه با بالا رفتن یا بدون بالا رفتن غلظت کراتینیناز باشد. به ندرت، افزایش شدید کراتینیناز منجر به رابدومیولایز (Rhabdomyolysis) می‌شود. این عوارض، پس از قطع مصرف دارو، از بین می‌روند. خطر بروز عوارض این داروها، معمولاً وابسته به دوز می‌باشد. در چند مورد رابطه بین مصرف طولانی مدت استاتین‌ها و نوروپاتی محیطی گزارش شده است. مصرف هم‌زمان لووآستاتین، سیم‌واستاتین یا آتورواستاتین با ماکرولیدها، مهارکننده‌های پروتئاز و سیکلوسپورین (مهارکننده‌های CYP3A4) می‌تواند منجر به افزایش غلظت پلاسمایی استاتین‌ها و افزایش شدت اثرات جانبی آن‌ها شود. همچنین مصرف مقدار زیاد عصاره grapefruit (بیشتر از یک لیتر در روز) باعث افزایش غلظت خونی لووآستاتین، سیم‌واستاتین و آتورواستاتین می‌شود. استاتین‌ها با وارفارین نیز ایجاد تداخل می‌کنند، لذا موقع درمان با استاتین‌ها، زمان پروترومبین باید به دقت زیر نظر باشد. همه استاتین‌ها با فیبرات‌ها (به

ویژه جم‌فیروزیل) تداخل اثر داشته و باعث افزایش خطر سمیت عضلانی می‌شوند و لذا باید با احتیاط مصرف شوند. P - گلیکوپروتئین ترانسپورتر داروها از غشا سلول‌ها است. استاتین‌ها نیز سوبسترا برای حمل توسط P - گلیکوپروتئین بوده و لذا مصرف هم‌زمان استاتین‌ها با داروهای دیگری که سوبسترا برای P - گلیکوپروتئین هستند می‌تواند در جذب استاتین دخالت کند.

در بیماران مبتلا به بیماری کبدی، و در دوران حاملگی و شیردهی مصرف استاتین‌ها ممنوع است. گرچه، دفع کلیوی استاتین‌ها کم است ولی دیس فانکشن شدید کلیوی می‌تواند منجر به افزایش غلظت پلاسمایی استاتین‌ها شود و لذا در بیماران مبتلا به آسیب شدید کلیوی، دوز استاتین‌ها باید کاهش داده شود. دوز روزانه استاتین‌ها در جدول ۵ درج شده است.

#### ب - رزین‌های متصل شونده به اسید صفراوی (Bile acid binding resins)

رزین‌ها به نام به دام اندازهای اسید صفراوی (Bile acid sequestrants) نیز نامیده می‌شوند. از رزین‌های در کوران مصرف بالینی می‌توان کلسترآمین (Questran) و کولستپول (Colestid) را نام برد.

■ **مکانیسم اثر و میزان کارایی:** رزین‌ها به اسید صفراوی متصل و آن‌ها را به صورت نامحلول در آب در می‌آورند که به این صورت وظیفه هاضمه‌ای خود را از دست داده و ضمناً از دستگاه گوارش بازجذب نمی‌یابند. رزین‌ها، ساختار کاتیونی داشته و به فرم آنیونی اسیدهای صفراوی متصل می‌شوند و از بازجذب آن‌ها از روده جلوگیری می‌کنند. نتیجه

در بیمار، داروها بایستی ۲ ساعت قبل یا ۴ ساعت پس از رزین مصرف شوند. رزین‌ها معمولاً به صورت پودر، که در یک لیوان آب به صورت سوسپانسیون درمی‌آید، مصرف می‌شوند و طعم نامطبوع دارند و بنا به دلایل ذکر شده معمولاً Compliance بیمار کم می‌باشد.

### ج - مهارکننده‌های جذب کلسترول

■ مکانیسم اثر و میزان کارایی: ازه‌تی‌میب (Ezetimib) اولین عضو گروهی از داروها است که به‌طور انتخابی، مهارکننده جذب کلسترول موجود در غذا و کلسترول صفرا از Brush border مخاط روده می‌باشد. با این داروها، جذب تری‌گلیسریدها و ویتامین‌های محلول در چربی تحت تاثیر قرار نمی‌گیرد. ازه‌تی‌میب، پس از مصرف خوراکی به خوبی جذب می‌شود. ازه‌تی‌میب و متابولیت فعال آن (گلوکورونیدازه‌تی‌میب) مهارکننده‌های فعال جذب کلسترول هستند. متابولیت گلوکورونید آن پس از تولید در کبد، از طریق صفرا مجدداً به روده برگشته و دوباره بازجذب پیدا می‌کند (سیکل روده‌ای کبدی). نیمه عمر ازه‌تی‌میب و متابولیت آن تقریباً ۲۰ تا ۳۰ ساعت است.

ازه‌تی‌میب به تنهایی (منوتراپی) ۱۵ تا ۲۰ درصد غلظت LDL را کاهش می‌دهد. مصرف آن همراه استاتین‌ها ۱۵ تا ۲۰ درصد بیشتر از استاتین تنها باعث کاهش LDL می‌شود. اثر ازه‌تی‌میب روی HDL و TGS ناچیز است. در بیماران مبتلا به هیپرکلسترولمی ارثی هوموزیگوت، اضافه کردن ازه‌تی‌میب به استاتین به خوبی باعث کاهش کلسترول خون می‌شود. مواردی از آلرژی به ازه‌تی‌میب گزارش شده است.

این اثرات، افزایش دفع اسیدهای صفراوی از روده و در نتیجه کم شدن صفرا در کبد است که منجر به افزایش تولید جبرانی اسیدهای صفراوی از کلسترول می‌شود. از طرف دیگر، چون صفرا باعث امولسیفیه شدن چربی‌ها در روده نمی‌شود کلسترول و چربی‌های موجود در غذا جذب نخواهند شد. کم شدن کلسترول داخل سلولی در کبد، باعث افزایش گیرنده‌های LDL و در نتیجه باعث افزایش برداشت LDL از خون توسط کبد و نهایتاً کاهش غلظت LDL پلاسما می‌شود. خود رزین‌ها از دستگاه گوارش جذب نمی‌شوند. کاهش مقدار LDL خون توسط رزین‌ها، وابسته به دوز بوده و با دوزهای حداکثر رزین، ۲۰ تا ۳۰ درصد کاهش مشاهده می‌شود. رزین‌ها ۲ تا ۵ درصد افزایش در غلظت HDL ایجاد می‌کنند. اثر رزین‌ها روی تری‌گلیسریدهای خون مطلوب نیست به طوری که در بیمارانی که غلظت تری‌گلیسرید آن‌ها بالا باشد با مصرف رزین‌ها، غلظت تری‌گلیسریدها بالاتر می‌رود.

■ عوارض جانبی رزین‌ها: عوارض عادی مصرف رزین‌ها شامل نفخ، سوءهاضمه و یبوست است. با توجه به این که رزین‌ها به اسیدهای صفراوی متصل می‌شوند، جذب ویتامین‌های محلول در چربی نیز مختل شده و لذا با دوزهای زیاد، کمبود ویتامین‌های محلول در چربی و نیز استئاتوره ایجاد می‌کنند. رزین‌های کاتیونیک، میل شدید اتصال به ترکیبات اسیدی داشته و لذا جذب روده‌ای بعضی از داروها مثل وارفارین، تiazیدها، فنیل بوتازون، باربیتورات‌ها، تیروکسین و گلیکوزیدهای قلبی را مانع می‌شوند. به این جهت در صورت نیاز به مصرف این داروها

بیماران مبتلا به سیتوسترولمی یک درمان کمکی سودمندی است.

## ۲ - داروهای پایین آورنده تری گلیسرید (Triglyceride-lowering agents)

### الف - مشتقات اسید فیبریک (فیبرات‌ها)

فیبرات‌هایی که در کلینیک در کوران مصرف هستند شامل جم‌فیروزیل، فنوفیبرات و بزافیبرات هستند. فیبرات‌ها غلظت VLDL را در خون کاهش داده و غلظت HDL را افزایش می‌دهند. محل اثر فیبرات‌ها، گیرنده هسته‌ای به نام PPAR $\alpha$  (Peroxisome proliferator-activated receptor) است که زیر نوع اصلی PPAR در کبد می‌باشد. PPAR $\alpha$ ، نقش اصلی را در تنظیم متابولیسم کبدی چربی و سنتز و کاتابولیسم لیوپروتئین‌ها ایفا می‌کند. فعال شدن PPAR $\alpha$  توسط فیبرات‌ها، باعث همانندسازی تعدادی از ژن‌ها و افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب کبدی شده و در نتیجه سوبسترا برای ساخته شدن تری گلیسرید و VLDL را کاهش و در نتیجه سنتز VLDL کبدی را کم می‌کند. فعال شدن PPAR $\alpha$ ، همچنین منجر به افزایش فعالیت لیوپروتئین لیپاز می‌شود. این اثر از طریق مهار Expression آپوپروتئین C III (مهارکننده لیوپروتئین لیپاز) ایجاد می‌شود. فیبرات‌ها با این اثر، باعث کاهش سنتز VLDL در کبد و افزایش کلیرنس پلاسمایی VLDL می‌شوند. علاوه بر این، فیبرات‌ها از طریق افزایش Expression دو پروتئین اصلی موجود در HDL (آپو A I و آپو A II) باعث افزایش ساخته شدن HDL شده و از این طریق باعث افزایش انتقال کلسترول

## د - استرول‌ها و استانول‌ها (Sterols and Stanols)

استرول‌ها و استانول‌های گیاهی که عمدتاً در آجیل، حبوبات و غلات و روغن‌های گیاهی وجود دارند، از لحاظ ساختمانی شبیه کلسترول هستند. مهم‌ترین استرول‌های موجود در طبیعت سیتوسترول (Sitosterol)، کمپسترول (Campesterol) و استیگماسترول (Stigmasterol) می‌باشند. بدن انسان نمی‌تواند استرول‌ها را سنتز کند و لذا بایستی از طریق غذا تامین شوند. با توجه به این‌که، فقط استرول‌های استریفیه شده می‌توانند وارد کیلومیکرون‌ها شده و جذب شوند. استرول‌ها و استانول‌های گیاهی به علت این‌که خیلی کم استریفیه هستند، از روده به مقدار خیلی کم جذب می‌شوند. با وجود این، این ترکیبات، شاید از طریق جانشین شدن کلسترول در میسل‌ها، باعث کاهش جذب روده‌ای کلسترول می‌شوند. این کاهش جذب کلسترول، باعث افزایش سنتز کلسترول آندوژن و بیان ژن LDL شده و برداشت LDL از خون را افزایش داده و منجر به کاهش غلظت LDL خون (۱۰ تا ۲۰ درصد) می‌شود. در بعضی از کشورها محصولات غذایی مثل مارگارین (Margarine) یا کره گیاهی تولید و مصرف می‌شوند. اثر جانبی قابل توجهی از مصرف استرول‌ها و استانول‌ها گزارش نشده است. به ندرت، Sitosterolemia ایجاد می‌شود که یک بیماری ارثی است که در آن استرول‌های گیاهی جذب غیرعادی (Hyperabsorption) داشته و باعث کاهش ترشح صفرا و افزایش غلظت استرول‌های گیاهی شده و خطر آترواسکلروز افزایش می‌یابد. نشان داده شده که ازه‌تی‌میب در

از بافت‌های محیطی به HDL می‌شوند. نشان داده شده که فیبرات‌ها، ۴۰ تا ۵۰ درصد تری‌گلیسریدها را کاهش و HDL را ۱۰ تا ۲۰ درصد افزایش می‌دهند. اثر این داروها روی کلسترول LDL غیرقابل پیش‌بینی است به این معنی که، کاهش کمی در LDL ایجاد می‌کنند ولی در ۱۰ تا ۱۵ درصد بیماران اثر پارادوکس ایجاد کرده و غلظت LDL را افزایش می‌دهند. بزافیبرات و فنوفیبرات نسبت به جم‌فیبروزیل این مزیت را دارند که برعکس جم‌فیبروزیل (که روزی دوبار مصرف می‌شود) این داروها با دوز یک بار در روز مصرف می‌شوند.

فیبرات‌ها پس از مصرف در بدن به متابولیت‌های فعال هیدرولیز شده و سپس با اسید گلوکوکورونیک، کانجوگه می‌شوند. نیمه عمر حذف برای جم‌فیبروزیل ۲ ساعت و برای فنوفیبرات ۲۰ ساعت است. همه فیبرات‌ها عمدتاً از طریق ادرار و به مقدار کم از طریق مدفوع دفع می‌شوند.

■ **اثرات جانبی، تداخل دارویی و موارد منع مصرف فیبرات‌ها:** اثرات جانبی اصلی فیبرات‌ها شامل اختلالات اپی‌گاستریک و شکمی، تهوع و اسهال می‌باشند. افزایش تشکیل سنگ‌های صفراوی در بیماران درمان شده با جم‌فیبروزیل و کلوفیبرات گزارش شده است. خطر ایجاد التهاب عضلات ارادی (Myositis) توسط فیبرات‌ها تاحدودی وجود دارد که در صورت مصرف توام این داروها با استاتین‌ها، این خطر افزایش می‌یابد. نشان داده شده که جم‌فیبروزیل در صورت مصرف هم‌زمان با استاتین‌ها به‌طور ویژه‌ای باعث ایجاد میوزیت می‌شود. به نظر نمی‌رسد

که وقوع میوزیت با مصرف هم‌زمان استاتین‌ها با فنوفیبرات یا بزافیبرات، افزایش یابد. با مصرف فیبرات‌ها، افزایش برگشت‌پذیر در کره‌آتی‌نین پلاسما نیز دیده می‌شود. فیبرات‌ها در بیماران با کلیه‌های نارسا باید با احتیاط مصرف شده و در مورد فنوفیبرات و بزافیبرات نیاز به تعدیل دوز می‌باشند. ناهنجاری‌های دیگر آزمایشگاهی شامل بالا رفتن آنزیم‌های کبدی، کم‌خونی و لوکوپنی می‌باشند. مصرف فیبرات‌ها در بیماران مبتلا به بدکاری شدید کبدی و در دوران حاملگی و شیردهی ممنوع است. در ارتباط با تداخل دارویی، مصرف توام فیبرات و استاتین باید با احتیاط انجام شود و بیمار از لحاظ ایجاد میوزیت زیرنظر باشد. نشان داده شده که جم‌فیبروزیل می‌تواند به‌طور قابل توجهی، غلظت خونی رپاگلی‌نید را افزایش داده و ایجاد هیپوگلیسمی کند. بنابراین، مصرف توام این دو دارو ممنوع می‌باشد. فیبرات‌ها با وارفارین نیز تداخل اثر داشته و زمان پروترومبین باید تحت کنترل باشد.

#### پ - کپسول‌های روغن ماهی (Fish oil capsules)

اسیدهای چرب امگا - ۳ نقش حفاظتی علیه بیماری‌های قلبی عروقی داشته و خوردن ماهی وقوع بیماری‌های قلبی عروقی را کاهش می‌دهد. درمان با اسیدهای چرب امگا - ۳ (۱ گرم در روز) به‌طور قابل توجهی باعث کاهش مرگ و میر ناشی از سکته قلبی شده است. از لحاظ مکانیسم عملکرد اسیدهای چرب امگا تری، معلوم شده که این اسیدهای چرب شاید از طریق کم کردن سنتز VLDL در کبد و افزایش فعالیت لیپوپروتئین

افزایش می‌یابد. نیاسین غلظت کلسترول LDL را ۵ تا ۲۰ درصد کم کرده و غلظت کلسترول HDL را ۱۵ تا ۳۵ درصد افزایش و غلظت تری‌گلیسرید را ۲۰ تا ۵۰ درصد کاهش می‌دهد.

نیاسین در دو مسیر متابولیزه می‌شود. در یک مسیر با گلایسین کانجوگه شده و تبدیل به اسید نیکوتینوریک می‌شود. در مسیر دیگر متحمل واکنش اکسیداسیون - احیا شده و تبدیل به نیکوتینامید و پیریمیدین‌ها می‌شود. مسیر اول همراه با فلاشینگ (برافروختگی) و مسیر دوم همراه با سمیت کبدی است. فرآورده‌های سریع آزادکننده نیاسین، به سرعت باعث اشباع شدن مسیر دوم می‌شود (که مسیر Low-capacity است) و لذا باعث می‌شود که قسمت اعظم دارو توسط مسیر اول (که مسیر High capacity است) متابولیزه شود. عکس این حالت با فرمولاسیون آهسته آزادکننده نیاسین اتفاق می‌افتد. فرمولاسیون سریع آزادکننده باید روزی سه بار مصرف شود. در حالی که فرمولاسیون آهسته آزادکننده روزانه یک بار مصرف می‌شود. مصرف نیاسین به تنهایی یا همراه با فیبرات‌ها، باعث کم شدن حوادث سوء قلبی عروقی می‌شود. مصرف توام نیاسین و رزین‌ها، ایجاد اصلاح پارامترهای لیپیدی شده و کمک به سیر قهقرایی بیماری آترواسکلروتیک می‌کند. مصرف توام نیاسین با استاتین‌ها نیز مطالعه شده و نشان داده شده است که خطر مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی، سکته قلبی و سکته مغزی کاهش می‌یابد.

■ **عوارض جانبی، تداخل اثر و موارد منع مصرف نیاسین:** مصرف نیاسین با توجه به اثرات

لیپاز غلظت تری‌گلیسریدها را ۲۰ تا ۵۰ درصد کاهش می‌دهند. اسیدهای چرب امگا تری با زنجیر طولانی، ظاهراً به هم چسبیدن پلاکت‌ها و فانکشن آندوتلیال را کاهش می‌دهند. به علاوه، پیشنهاد شده که اسیدهای چرب امگا -۳ خاصیت ضدآریتمی داشته و لذا باعث کاهش وقوع آریتمی و مرگ ناگهانی می‌شوند. امروزه مکمل‌های اسیدهای چرب امگا -۳ در دسترس قرار گرفته است. برای کم کردن غلظت تری‌گلیسریدها، روزانه ۳ تا ۴ گرم اسید چرب امگا -۳ لازم است. احتمالاً برای ایجاد اثرات سودمند قلبی عروقی، دوزهای کوچک‌تر کافی می‌باشند. دوزهای بالا ( $>20g/day$ ) می‌تواند اثرات جانبی مثل افزایش زمان خونروی و تهوع و سایر اختلالات گوارشی ایجاد کند.

### ۳ - داروهای کاهش‌دهنده LDL و TGs نیاسین (اسید نیکوتینیک)

نیاسین (ویتامین B3) امروزه به‌عنوان داروی OTC به‌صورت فرمولاسیون‌های فوری آزادکننده و آهسته آزادکننده عرضه شده است. اثر آنتی‌هیپرلیپیدمیک نیاسین در سال ۱۹۵۵ کشف شد که هیچ‌گونه ارتباطی با نقش نیاسین به‌عنوان ویتامین ندارد. نیاسین باعث مهار آزاد شدن اسیدهای چرب آزاد از بافت آدیپوز و مهار استریفیه شدن تری‌گلیسریدها در کبد می‌شود. بنابراین تولید VLDL در کبد کاهش یافته و آن هم به نوبه خود باعث کاهش IDL و LDL در خون می‌شود. کلسترول HDL، احتمالاً از طریق مهار آپ تیک کبدی APO-A I (آپوپروتئین اصلی HDL)،



جانبی آن، به ویژه برافروختگی در پوست محدود می‌باشد. این عارضه منجر به قطع مصرف دارو در بیشتر از ۲۵ درصد بیماران می‌شود. نسبت به این عارضه، در طولانی مدت تولرنس ایجاد می‌شود ولی بعضی از بیماران، نیاسین را به مدت طولانی مصرف نمی‌کنند تا تولرنس ایجاد شود. مصرف آسپیرین قبل از دوز اول، می‌تواند شدت فلاشینگ را کاهش دهد. درمان با نیاسین باید با دوزهای کم شروع شده و به آرامی افزایش داده شود. خوردن نیاسین با غذا و اجتناب از مصرف غذاهای تند (ادویه‌دار)، نوشابه‌های داغ و دوش آب گرم در حوالی مصرف نیاسین، اقدامات سودمند دیگر در جهت کاهش فلاشینگ ناشی از نیاسین هستند. با فرمولاسیون‌های آهسته آزادکننده، میزان وقوع فلاشینگ پوست کمتر بوده ولی در مقابل خطر ایجاد هیپاتوتوکسیسیته (شاید به علت افزایش متابولیسم از طریق مسیر دوم یا غیر کانسروگیشن) و اثرات پایین‌آورندگی چربی خون با این فراورده‌ها کمتر است. با توجه به این‌که این فراورده‌ها به صورت OTC در دسترس می‌باشند به بیماران باید گفته شود که فقط از یک نوع آن‌ها استفاده کنند، زیرا تعویض فرم سریع آزادکننده به آهسته آزادکننده نیز باعث افزایش خطر سمیت کبدی می‌شود. فراورده Extended-release نیاسین که یک داروی تجویز شده توسط نسخه است، در مقایسه با فرمولاسیون سریع آزادکننده، کمتر ایجاد فلاشینگ کرده و در مقایسه با فرمولاسیون آهسته آزادکننده کمتر ایجاد سمیت کبدی می‌کند. با دسترسی به این نوع فراورده، امروزه فلاشینگ و هیپاتوتوکسیسیته نیاسین کم و

قابلیت تحمل دارو توسط بیمار بهتر شده و احتمالاً باعث افزایش مصرف دارو در درمان هیپرلیپیدمی خواهد شد. نیاسین علاوه بر این دو نوع عارضه جانبی، عوارضی مثل عوارض گوارشی (تهوع، استفراغ، اسهال و درد شکم) ایجاد می‌کند. تداخل دارویی مهم با نیاسین اتفاق نمی‌افتد. رزین‌های پایین‌آورنده چربی خون در جذب نیاسین دخالت می‌کنند و لذا باید در زمان‌های متفاوت مصرف شوند. مصرف توام نیاسین با یک استاتین ممکن است باعث افزایش خطر میوزیت شود ولی صحت وقوع این تداخل هنوز مورد بحث است.

از مصرف نیاسین در بیماران مبتلا به زخم‌های گوارشی، نارسایی کبدی یا وجود سابقه نقرس، اجتناب شود. وجود دیابت یا معیوب بودن تحمل گلوکز، مورد منع مصرف مطلق برای نیاسین نیست ولی احتمال وقوع هیپرگلیسمی وجود داشته و باید زیر نظر باشد.

## منابع

1. Ballantyne CM, Corsini A, Davison MH, et al. Risk for myopathy with statin therapy for high risk patients. Arch Intern Med. 2003; 163: 553 - 564.
2. Cheng AY, Leiter LA. Clinical use of ezetimibe. Can J Clin Pharmacol. 2003; 10 (suppl A): 21A - 25A
3. Kalant H, Grant DM and Mitchell J. Medical Pharmacology. 7 th edition; 2007: 466 - 482.

