



روز و و استاتین

دکتر مریم حسن بیگی
داروساز

افزایش سطح چربی خون شامل هر دو نوع چربی کلسترول و تری گلیسیرید می‌شود. این بیماری عالیمی ندارد اما می‌تواند باعث افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی و عروقی و آسیب Coronary artery (به رگ‌های تغذیه‌کننده قلب)، cerebrovascular disease (به رگ‌های مغزی)، peripheral vascular disease (به عروق محيطی بدن) و عروق محيطی بدن (به ناحیه قفسه سینه، آترواسکلروزیس، حمله قلبی سکته مغزی و مشکلات دیگر گردند. به همین دلیل درمان چربی خون بالا ضروری می‌باشد.

پیشگیری کردن از بیماری‌های قلبی - عروقی باید در افرادی که خطر بالای ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی را دارند، انجام شود. کسانی که در حال حاضر دارای آترواسکلروزیس هستند، افراد مبتلا به دیابت ملیتوس، افراد بالای ۴۰ سال افرادی که سابقه خانوادگی ابتلا به بیماری‌های

■ مقدمه

چربی در بدن انواع مختلفی دارد. کلسترول که گاهی نیز لیپید خوانده می‌شود به صورت طبیعی در خون یافت می‌شود چرا که بدن برای انجام برخی فعالیت‌های خود به آن نیاز دارد. به دلیل نامحلول بودن چربی‌ها در آب، کلسترول و مواد چرب دیگر در کبد وارد ترکیباتی می‌شوند که لیپوپروتئین نامیده می‌شوند و سپس وارد جریان خون می‌گردند. لیپوپروتئین‌ها یک بخش قطبی و هیدروفیل (فسفولیپیدها + کلسترول استر) و یک هسته غیرقطبی (کلسترول استر + تری گلیسیرید) دارند. لایه بیرونی همچنین دارای پروتئین‌هایی است که آپولیپوپروتئین خوانده می‌شوند و لیگاند‌هایی هستند که باعث اتصال به سلول‌ها می‌شوند. ۳ نوع لیپوپروتئین در خون یافت می‌شود. لیپوپروتئین با چگالی بسیار پایین (VLDL)، لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) و لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL).

قلبی - عروقی را دارند و افراد در معرض خطر محسوب می‌شوند. هرچقدر سن بیشتر باشد خطر بیماری نیز بالاتر می‌رود، بهویژه در افراد بالای ۷۵ سال اگر سیگاری باشند یا سابقه پرفشاری خون داشته باشند، خطر بیماری بالاتر نیز می‌باشد. کاهش LDL و افزایش HDL از پیشرفت آترواسکلروزیس جلوگیری می‌کند، همچنین این بیماران باید نحوه زندگی خود را اصلاح کنند. تغییر رژیم غذایی، کنترل وزن، ورزش کردن و دوری از الكل و سیگار بسیار کمک کننده است.

افرادی که سابقه تیروپید کم کار دارند، باید داروی مناسب برای درمان تیروپید را دریافت کنند، چرا که درمان کم کاری تیروپید خود برخی مشکلات چربی خون را درمان می‌کند. به علاوه هیبو تیروپیدیسم باعث بالا رفتن خطر عارضه میوزیتیس با داروهای کاهنده چربی خون می‌شود.

تصمیم‌گیری برای شروع درمان کلسترول بالا به میزان LDL و HDL بستگی دارد. سطح کلسترول تام خون را هر زمان از روز می‌توان اندازه‌گیری کرد و نیازی به ناشتا بودن ندارد. میزان کلسترول کل پایین‌تر از mg/Dl ۲۰۰ طبیعی، بین ۲۰۰-۲۳۹ لب مرز و بالاتر از ۲۴۰ به عنوان کلسترول بالا در نظر گرفته می‌شود. LDL که گاهی به نام کلسترول بد خوانده می‌شود برای پیش‌بینی بیماری‌های قلبی - عروقی ارزش تشخیصی بالاتری نسبت به کلسترول تام دارد. اندازه‌گیری LDL بهتر است که در حالت ناشتا انجام گیرد. اما میزان بالاتر از HDL که کلستروول خوب نامیده می‌شود با ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی نسبت عکس دارد. مقدار HDL mg/dl ۶۰

یا بالاتر عالی است، اما وقتی میزان آن به mg/dl ۴۰ یا پایین‌تر می‌رسد برای بالا بردن آن کار زیادی نمی‌توان انجام داد. برای اندازه‌گیری آن همانند کلسترول تام نیازی به ناشتا بودن نیست. از داروهای مؤثر در پایین آوردن سطح کلسترول خون استاتین‌ها هستند. استاتین‌ها خط اول درمان کلسترول بالای خون هستند و برای پیشگیری نیز استفاده می‌شوند، این داروها خطر بیماری‌های قلبی-عروقی را کاهش می‌دهند. درمان چربی خون بسیار بالا (SEVER HYPER LIPIDEIA) احتمالاً با بالاترین مقدار مصرف استاتین‌ها کنترل نمی‌شود و باید همراه آن داروهای دیگری مانند کلسپیرامین یا ازتیماپیت تجویز شوند، که البته احتمال بروز عارضه جانبی رابدومیلوز را بیشتر می‌سازد و نیاز به پایش بیمار است. استاتین‌ها برای کاهش کلسترول بالای ارثی نیز مفید هستند. یک استاتین قوی مانند روزوواستاتین در مواردی استفاده می‌شود که غلظت LDL در خون ۵۰ درصد بالاتر از سطح پایه است. استاتین قوی‌تر احتمال ایجاد عارضه رابدومیلوز بیشتری دارد.

■ روزوواستاتین

روزوواستاتین دارویی از دسته استاتین‌ها است که با برنزد کرستور (Crestor) و ملح کلسیم به شکل قرص‌های ۵، ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرمی وارد بازار شد. روزوواستاتین باعث کاهش میزان LDL و تری‌گلیسیرید و افزایش HDL می‌شود که این خود باعث کند شدن روند تولید پلاک در رگ‌ها می‌گردد. مورد مصرف این دارو در بزرگسالان و کودکان بالای ۱۰ سال است. این دارو مهارکننده

داشته‌اند، باید بررسی کبدی شوند. در افرادی که سطح سرمی CPK بالا رفته است (>10 times ULN) احتمال نارسایی حاد کلیوی به علت شکسته شدن بافت ماهیچه‌ای (رابدومیلوز) وجود دارد و دارو باید قطع شود. جذب این دارو در نزد آسیابی به مقدار بیشتری صورت می‌گیرد و به مقدار مصرف پایین‌تری نیاز دارند. در افراد بالای ۶۵ سال به علت افزایش عارضه آسیب ماهیچه‌ای منع مصرف دارد.

■ عوارض جانبی

علایمی که در صورت مشاهده باید بلافضله به اورژانس مراجعه شود شامل کهیر، ورم صورت لب‌ها یا زبان و سختی تنفس می‌باشد.

در موارد نادر روزوهاستاتین می‌تواند باعث رابدومیلوز و در نتیجه آن نارسایی کلیوی شود. علایم نارسایی کلیوی به صورت ورم مج و زانو کاهش میزان ادرار و دردناک شدن دفع آن است. در مواقعی که فرد درد غیرعادی در عضلات و ضعف بهویژه زمانی که توأم با تب باشد و تغییر رنگ ادرار به زرد تیره دارد، باید دارو را قطع کرده و به پزشک مراجعه کند. بقیه موارد عوارض که در صورت مشاهده باید با پزشک تماس گرفته شود شامل: تهوع، درد شکمی، خارش، احساس خستگی کم شدن اشتها، زرد شدن چشم‌ها و یا پوست که نشانه مشکلات کبدی است.

عارض شایع عبارتند از: سرفه و خشکی گلو احتقان، خارش و درد بدنی، آبریزش بینی، اسهال و خشکی دهان. بعضی عوارض جانبی نیز ممکن است اتفاق بیفتد که چندان مهم نباشند و صرفاً به این دلیل هستند که بدن در حال تنظیم دارو می‌باشد.

رقابتی و انتخابی HMG-CoA reductase آنزیم، ۳-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A را به mevalonate که پیش‌ساز کلسترول است تبدیل می‌کند. به علاوه مطالعات *in vitro* و *in vivo* نشان داده‌اند که این دارو به میزان زیادی وارد کبد می‌شود و در آن‌جا از دو طریق باعث تنظیم چربی می‌شود: اول، باعث افزایش تعداد گیرنده‌های LDL در سطح سلول‌ها شده که وارد سلول می‌شوند و در آن‌جا کاتالیزه می‌گردند. دوم، باعث کاهش سنتز VLDL در کبد می‌شود که خود باعث کاهش میزان VLDL و LDL می‌شود.

■ مصرف در بارداری و شیردهی

صرف این دارو در بارداری ممنوع است. روزوهاستاتین در گروه X قرار داشته و احتمال آسیب به جنین را دارد. در دوران شیردهی نیز دارو وارد شیر مادر شده و بهتر است که مصرف نگردد.

■ موارد منع مصرف

در افرادی که حساسیت به دارو و یا ترکیبات آن دارند و در کسانی که مشکلات و نارسایی کبدی دارند، منع مصرف دارد. در مواردی که آنژیم ترانس آمیناز به‌طور غیرمنتظره بالا می‌رود، مصرف دارو قطع می‌شود.

■ احتیاط‌ها

در افرادی که سابقه مشکلات کبدی دارند عملکرد کبدی توسط آزمون‌های آزمایشگاهی باید به‌طور مرتب بررسی شود. افرادی که زیاد الکل مصرف می‌کنند یا در گذشته زیاد مصرف

صرف آنتی‌اسیدهایی که حاوی منیزیم و آلومینیوم هستند به همراه روزوواستاتین باعث سخت شدن جذب دارو و برای بدن می‌شوند. اگر طبق نظر پزشک نیاز به صرف آنتی‌اسید هست باید ۲ ساعت بعد از صرف روزوواستاتین باشد. برنامه غذایی فرد باید به گونه‌ای باشد که شامل غذاهای پرچرب نباشد، چرا که صرف بی‌رویه غذاهای پرچرب اثر دارو را خنثی می‌کنند. اگرچه به‌طور کلی داروهای هم‌زمان با یکدیگر صرف شوند، گاهی در مواردی ۲ دارو با وجود داشتن تداخل با یکدیگر صرف می‌شوند. در این طور موقع تنظیم مقدار صرف یا رعایت یک سری نکات ضروری می‌باشد. صرف روزوواستاتین باید با داروهای زیر همراه باشد و اگر همراه هم تجویز شوند، باید تعديل مقدار انجام شود. جم فیبروزیل، فنوفیرات، سیکلوسپورین، نیاسین داپتومایسین و فنوفیریک اسید جزء این داروهای هستند. صرف روزوواستاتین با داروهای زیر می‌تواند باعث بالا رفتن عوارض جانبی دارو شود: آمیو دارون، دزوژسترول، دروسپیرنون، استرادیول والرات، فلوكونازول، ایتر کونازول، لوونورژسترول مدروكسی پروژستررون و وارفارین.

■ مقدار مورد استفاده

در بزرگسالان مقدار صرف اولیه ۵ تا ۱۰ میلی‌گرم در روز و در ادامه درمان، ۵ تا ۴۰ میلی‌گرم همراه غذا یا بدون غذا صرف می‌شود. در بزرگسالان در موارد بالا بودن ارزی کلسترول مقدار صرف مورد استفاده در شروع درمان و ادامه درمان ۲۰ میلی‌گرم می‌باشد.

گاهی لازم است دارو به‌طور موقت قطع گردد و بعد از مرتفع شدن مشکل صرف آن ادامه باید که برخی از این موارد عبارتند از: تشنج کنترل نشده، بر هم خوردن تعادل یون‌ها، عفونت یا بیماری شدید، بی‌آب شدن بدن و یا جراحی سنگین. البته، توجه به این نکته ضروری است که صرف دارو نباید قطع شود (مگر طبق نظر پزشک). روزوواستاتین بخشی از برنامه درمانی کاهش کلسترول است که شامل ورزش، رژیم غذایی و کنترل وزن می‌شود. این موارد در کنار هم باعث پیشگیری از ابتلا به بیماری‌های قلبی و عروقی می‌شوند.

■ تداخل‌های داروبی، غذایی و الکل
کلیرانس روزوواستاتین وابسته به متابولیسم کبدی این دارو نیست. این دارو به عنوان سوبسترا برای ناقل‌های پروتئینی خاصی مانند ناقل organic aniontransport (OATP1B1 کبدی) (ing polyprotein 1B1 breast cancer resistance protein) است. تجویز هم‌زمان روزوواستاتین با داروهایی که مهارکننده این ناقل‌ها باشند مانند سیکلوسپورین باعث افزایش غلظت پلاسمایی روزوواستاتین و افزایش خطر بروز میوپاتی می‌شود.

صرف اکثر داروها باید به همراه غذا باشد. چون برخی غذاها با داروهای تداخل ایجاد می‌کنند. کسانی که این دارو را دریافت می‌کنند باید از صرف الکل خودداری کنند، چرا که الکل باعث افزایش تری‌گلیسیرید و باعث بالا رفتن خطر سمیت کبدی می‌شود.

□ دفع

به دنبال تجویز خوراکی، روزوهاستاتین و متابولیت‌هایش در درجه اول از راه مدفوع دفع می‌شوند (۹۰ درصد).

□ نژاد

مطالعات انجام شده، هیچ تفاوت فارماکوکینتیکی را بین نژادهای سفید و سیاه‌پوست نشان ندادند. اما یک مطالعه که در آمریکا انجام گرفت، نشان داد که نژاد آسیایی، AUC_{Cmax} و غلظت پلاسمایی بیشتری بعد از خوردن دارو دارند.

□ جنس

مطالعات انجام شده هیچ تفاوتی را در غلظت پلاسمایی ایجاد شده از دارو در مرد و زن نشان نداد. غلظت پلاسمایی در افراد مسن زیر ۶۵ سال و افراد جوان تفاوتی ندارد.

□ نارسایی کلیوی

نارسایی کلیه از خفیف تا متوسط ($CL_{Cr} \geq 30$ ml/min/1.73 m²) اثربری روی غلظت روزوهاستاتین ندارد، اما غلظت پلاسمایی روزوهاستاتین تا ۳ برابر در افرادی که نارسایی شدید کلیوی ($CL_{Cr} < 30$ ml/min/1.73 m²) دارند بیشتر می‌شود.

□ اختلال‌های کبدی

در افراد الكلی، غلظت پلاسمایی روزوهاستاتین به مقدار اندکی افزایش پیدا می‌کند.

منابع

1. WWW.Drugs.com/rosuvastatin
2. WWW.Rxlist.com/ rosuvastatin
3. APPLIED therapeutic 10th edition/hyperlipidemia
4. British national formulary 63 march 2012/statin
5. Drug information hand book 19th edition/ rosuvastatin

در کودکان ۱۰ تا ۱۷ ساله در موارد بالا بودن اثری کلسترول مقدار مصرف ۵ تا ۲۰ میلی‌گرم یک بار در روز، همراه یا بدون غذا می‌باشد. برای کودکان زیر ۱۰ سال باید توسط پزشک محاسبه مقدار مصرف صورت پذیرد.

در طول مدت درمان بهموی بیمار توسط پزشک به طور مداوم بررسی می‌شود. اگر روند کاهش کلسترول و تری‌گلیسرید مطلوب بود، باید کاهش مقدار مصرف انجام گیرد و در صورت لزوم مصرف آن قطع شود.

■ فارماکوکینتیک

□ جذب

در مطالعات فارماکولوژیک مشخص شده که دارو در عرض ۳ تا ۵ ساعت به بالاترین میزان غلظت پلاسمایی خود می‌رسد. فراهمی زیستی دارو تقریباً ۲۰ درصد است. مصرف دارو در صبح یا عصر به همراه غذا یا بدون غذا روی AUC روزوهاستاتین اثری ندارد.

□ توزیع

میانگین حجم توزیع دارو در steady state تقریباً ۱۳۴ لیتر است. روزوهاستاتین به میزان ۸۸ درصد به پروتئین‌های پلاسمایی آلبومین اتصال می‌یابد. این اتصال برگشت‌پذیر است و به غلظت دارو در پلاسما وابسته نیست. روزوهاستاتین متابولیسم گستردگای ندارد. متابولیت عمده آن که N-desmethyl rosuvastatin به توسط سیتوکروم P450 2C9 تولید می‌شود. این متابولیت یک ششم تا نصف ترکیب اصلی دارای اثرات مهار کنندگی آنزیم HMG-CoA reductase می‌باشد.