

داروهای کاهش‌دهنده چربی خون

ترجمه: دکتر سودابه علی دادی
واحد علمی شرکت داروسازی اسوه

و یا زمانی که هیپرلیپیدمی شدید بوده و خطر بروز مشکلات ناشی از آن زیاد باشد. بالا بودن میزان کلسترول خون، علت اصلی بیماری‌های قلبی - عروقی است. کاهش سطح کلسترول خون به ویژه LDL-C می‌تواند باعث کاهش حملات قلبی ناشی از بیماری‌های عروق کرونر (CHD) شود.

■ استاتین‌ها

(مهارکننده‌های HMG-COA reductase)
مسهارکننده‌های ۳ هیدروکسی - ۳ متیل گلووتاریل - کوآنزیم A (HMG-COA) ردوکتاز یا استاتین‌ها، موثرترین داروهای کاهش‌دهنده LDL-C

کاهش میزان کلسترول خون باعث توقف یا بازگشت روند آترواسکلروز و در نهایت، کاهش معنی‌داری در میزان مرگ و میر ناشی از آن می‌شود. هر ۱۰ درصد کاهش در میزان کلسترول سرم منجر به ۳۰ - ۲۰ درصد کاهش در وقوع بیماری‌های قلبی - عروقی می‌شود. هیپرلیپیدمی به ویژه بالا بودن میزان کلسترول و LDL سرم، عامل خطر مهمی در پیشرفت روند بیماری‌های قلبی - عروقی آترواسکلروتیک است. اولین قدم در درمان هیپرلیپیدمی اولیه، رعایت رژیم غذایی و کاهش وزن است. دارودرمانی در صورتی توصیه می‌گردد که ورزش و رژیم غذایی به تنهایی قادر به کنترل لیپید سرم نباشند

در دسترس هستند. این دسته دارویی باعث کاهش ملایم تری گلیسرید (TG) و کمی افزایش HDL-C می شود. دیگر اثرات این داروها شامل کاهش اکسیداتیو استرس و التهاب عروق همراه با افزایش پایداری ضایعه آترواسکلروز است. از جمله داروهای این دسته لوواستاتین، سیمواستاتین، پارواستاتین، فلوواستاتین و آتورواستاتین هستند. استاتین ها با مهار رقابتی آنزیم HMG-COA reductase باعث مهار سنتز کلسترول می شود.

کاهش در میزان کلسترول هپاتوستیت ها، باعث افزایش تعداد رسپتورهای کبدی LDL-C می شود و کلیرانس LDL-C و اجزای سازنده اولیه آن را از گردش خون افزایش می دهد. اگرچه مکانیسم اولیه استاتین ها کاهش LDL-C است، باعث مهار تولید کبدی VLDL نیز می شوند. در بیمارانی که تک درمانی یا دوز بالای استاتین ها به تنهایی پاسخ درمانی لازم را تامین نمی کند، لازم است از ترکیب سایر داروها نظیر ازتیمایب (Ezetimibe)، رزین های متصل شونده به نمک های صفاووی و یا نیاسین در کنار آن ها استفاده کرد.

استاتین ها دارای عوارض جانبی قابل تحمل بوده و بروز عوارض جدی در آن ها نادر است. از مهم ترین مشکلات ناشی از آن ها رابدومیولیز و سمیت کبدی است.

■ مهارکننده های جذب کلسترول

ازتیمایب، اولین دارو در دسته مهارکننده های جذب کلسترول است که به تازگی وارد بازار

شده است. ازتیمایب، به طور انتخابی باعث مهار جذب کلسترول موجود در رژیم غذایی و نیز صفاووی از پرزهای روده می شود و در نهایت، با کاهش ذخیره کلسترول کبدی، میزان کلیرانس آن از خون توسط کبد افزایش می یابد. ازتیمایب باعث کاهش میزان LDL-C به میزان ۱۸ درصد می گردد و به طور نسبی در کاهش میزان TG و افزایش HDL-C نقش دارد. این دارو به تنهایی یا همراه با سایر داروهای کاهنده چربی به کار می رود. در بیمارانی که میزان LDL-C در تک درمانی با استاتین ها به هدف مورد نظر نمی رسد، تجویز هم زمان ازتیمایب باعث ایجاد اثر هم افزایی و کاهش LDL-C می شود. ازتیمایب دارای اثربخشی بالایی بوده و تا به حال عارضه جانبی خاصی از آن گزارش نشده است.

■ رزین های متصل شونده به اسیدهای صفاووی

داروهای موجود در این دسته شامل Cholestyramine و Colestipol، Colesevelam هستند. رزین های متصل شونده به اسیدهای صفاووی در روده به اسیدهای صفاووی متصل گردیده و با ایجاد کمپلکس غیرمحلول به درون مدفوع ترشح می شوند. در نتیجه، کاهش گردش روده ای - کبدی، اسیدهای صفاووی، افزایش جبران شونده ای در سنتز اسیدهای صفاووی از کلسترول در کبد مشاهده می گردد. در دوز استاندارد، رزین های متصل شونده به اسیدهای صفاووی باعث کاهش غلظت LDL-C به میزان ۲۰ - ۱۰ درصد و افزایش HDL-C به میزان ۵

■ نیکوتینیک اسید

از مکانیسم‌های اولیه عملکرد نیکوتینیک اسید یا نیاسین، مهار حرکت اسیدهای چرب آزاد از بافت‌های محیطی و در نتیجه، کاهش در سنتز کبدی تری‌گلیسیرید و ترشح VLDL است. نیاسین همچنین باعث مهار تبدیل VLDL به LDL می‌شود. توانایی نیاسین در افزایش HDL-C در حدود ۳۰ درصد است که نسبت به سایر داروهای کاهنده چربی خون بسیار بیشتر می‌باشد.

به علاوه، نیکوتینیک اسید لیپوپروتئین a سرم را در حدود ۳۰ درصد کاهش می‌دهد. این نکته را باید مورد توجه قرار داد که تغییر در میزان LP(a) و HDL-C وابسته به دوز بوده و معمولاً با مقدار مصرف زیاد دارو قابل دستیابی است.

مهم‌ترین عارضه جانبی نیاسین، فلاشینگ است و چون فلاشینگ به واسطه پروستاگلاندین‌ها ایجاد می‌شود، پیش‌درمانی با آسپیرین می‌تواند از شدت آن بکاهد. شکل آهسته رهش دارو نیز در تخفیف این عارضه موثر است. همچنین بیمارانی که از فرم آهسته رهش نیاسین استفاده می‌کنند، تحمل بهتر و عوارض جانبی کمتری نسبت به شکل دارویی معمول آن دارند. بروز مشکلات گوارشی در افرادی که از نیاسین استفاده می‌کنند، متفاوت است. به علاوه، نیاسین ترشح توبولی اسید اوریک را مهار و باعث ایجاد هیپراوریسمی و گاه بروز نقرس در بعضی افراد می‌شود. همچنین ممکن است عدم توانایی در تحمل گلوکز

درصد می‌شود. رزین‌ها باید در ۲-۳ دوز منقسم همراه غذا مصرف گردند و مصرف آن‌ها در بین وعده‌های غذایی فاقد اثر می‌باشد.

مهم‌ترین عارضه جانبی این دسته، عوارض گوارشی شامل درد شکمی، نفخ و یبوست است. یبوست شایع‌ترین عارضه آن‌ها است و تقریباً در ۳۰ درصد از بیماران اتفاق می‌افتد. Colesevelam نسبت به سایر رزین‌ها عوارض جانبی کمتری دارد.

کلستیرامین ممکن است باعث ایجاد اسیدوز هیپرکلرمیک در کودکان و بزرگسالان با نقص عملکرد کلیوی شود.

به دلیل قابلیت اتصال این دسته، رزین‌های متصل شونده به اسیدهای صفراوی می‌تواند در جذب داروهای دیگر نظیر دیگوکسین، وارفارین، تیروکسین، مدرهای تیازیدی و استاتین‌ها تداخل ایجاد کنند. برای جلوگیری از این تداخل‌های دارویی، بهتر است بین مصرف رزین‌ها و این داروها ۴-۱ ساعت فاصله باشد. نکته مهم و قابل توجه این است که Colesevelam با جذب این داروها تداخل ایجاد نمی‌کند. به طور معمول، رزین‌های متصل شونده به نمک‌های صفراوی به عنوان درمان کمکی همراه با استاتین‌ها در بیمارانی که نیاز به کاهش میزان LDL-C دارند، استفاده می‌شوند. این رزین‌ها غیرقابل جذب بوده و وارد گردش خون سیستمیک نمی‌گردند. گاه در کودکان، نوجوانان و افراد شیرده یا باردار هم استفاده می‌شوند اما استفاده از آن‌ها در دوران بارداری نادر است.

در بیماران مبتلا به دیابت نوع II به وقوع بپیوندد اگرچه این اثر معمولاً خفیف است. تغییر در میزان ترانس آمیناز سرم و سمیت شدید کبدی، از دیگر عوارض این دارو می‌باشد. سمیت کبدی، افزایش اسید اوریک خون و افزایش قند خون با دوز بیش از ۳ گرم در روز نیاسین شایع است. دوز ۲۰۰۰ - ۱۵۰۰ میلی‌گرم در روز به طور معنی‌داری باعث کاهش TG سرم می‌شود، در حالی‌که افزایش میزان HDL نسبی است. با این دوز، بروز عوارض جانبی کمتر از دوزهای بالا می‌باشد. بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی خانوادگی معمولاً به درمان چند دارویی (ترکیب استاتین‌ها و نیاسین) برای بهینه ساختن پروفایل چربی نیاز دارند.

■ فیبرات‌ها

فیبرات‌ها موثرترین داروها در کاهش میزان TG سرم هستند. اثر هیپولیپیدمی فیبرات‌ها به خاطر تحریک رسپتور $(RRAR-\alpha)$ می‌باشد. فیبرات‌ها باعث افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب در کبد و عضله، کاهش سنتز کبدی VLDL، افزایش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز و کاهش تولید apo C-III می‌شوند. جم فیبروزیل و فنوفیبرات تنها داروهای این دسته هستند که مورد تایید FDA قرار دارند.

مهم‌ترین عارضه جانبی گزارش شده از این دسته، عوارض گوارشی از جمله درد شکمی است. از جمله عوارض جانبی دیگر آن اختلال عملکرد نعوظ، میوزیت در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی، بثورات جلدی، میوپاتی،

آریتمی، هیپوکالمی، افزایش سطح آمینوترانسفرازها یا آلکالین فسفاتازها و کوله‌لیتیاژ است.

چون فیبرات‌ها اتصال پروتئینی بالایی دارند با تداخل در اتصال پروتئینی سایر داروها باعث ایجاد مشکل خواهند شد. به عنوان مثال، تجویز هم‌زمان وارفارین با فیبرات‌ها، باعث افزایش پاسخ هیپوترومبیمی می‌شود. در بیمارانی که از فیبرات‌ها استفاده می‌کنند، دوز وارفارین باید تا ۳۰ درصد کاهش یابد. اندیکاسیون اصلی فیبرات‌ها در درمان کاهش میزان TG در بیماران مبتلا به هیپرتری‌گلیسیریدی شدید است.

موارد مصرف دیگر آن شامل هیپرلیپوپروتئیمی نوع II و نیز پایین بودن میزان HDL-C است. این داروها در بیماران مبتلا به hyperlipidemia Combined، دیابت نوع ۲ و سندرم متابولیک موثر می‌باشند.

منبع

Rader DJ. Therapy to reduce risk of coronary heart disease. Clin Cardiol. 2003; 26: 2-8.

