



## روز وواستاتین

دکتر مریم حسن بیگی

داروساز

### ■ 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 غیراستری) و یک هسته غیرقطبی (کلسترول استر + تری‌گلیسیرید) 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).

افزایش سطح چربی خون شامل هر دو نوع چربی کلسترول و تری‌گلیسیرید می‌شود. این بیماری علائمی ندارد اما می‌تواند باعث افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی و عروقی و آسیب به رگ‌های تغذیه‌کننده قلب (Coronary artery disease)، رگ‌های مغزی (cerebrovascular disease) و عروق محیطی بدن (peripheral vascular disease) شود. این تغییرات می‌توانند منجر به درد در 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

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 الکل و سیگار بسیار کمک‌کننده است.

افرادی که سابقه تیروئید کم‌کار دارند، باید داروی مناسب برای درمان تیروئید را دریافت کنند، چرا که درمان کم‌کاری تیروئید خود برخی مشکلات چربی خون را درمان می‌کند. به‌علاوه هیپو تیروئیدیسم 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 ۲۰۰ mg/dl طبیعی، بین ۲۳۹-۲۰۰ لب مرز و بالاتر از ۲۴۰ به‌عنوان کلسترول بالا در نظر گرفته می‌شود. LDL که گاهی به‌نام 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 بالاتری از HDL که کلسترول 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 ۴۰ mg/dl 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 (SEVERE HYPER LIPIDEIA) احتمالاً با بالاترین مقدار مصرف استاتین‌ها کنترل نمی‌شود و باید همراه آن داروهای دیگری مانند کلستیرامین یا از تیمایب تجویز شوند، که البته احتمال بروز عارضه جانبی رابدومیولوز 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 رابدومیولوز بیشتری دارد.

#### ■ روزوواستاتین

روزوواستاتین دارویی از دسته استاتین‌ها است که با برند کرساتور (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 (رابدومیولوز) وجود دارد و دارو باید قطع شود. جذب این دارو در نژاد آسیایی 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

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

در موارد نادر روزوواستاتین می‌تواند باعث رابدومیولوز و در نتیجه آن نارسایی کلیوی شود. علائم نارسایی کلیوی به صورت ورم مچ 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.

عوارض 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 است. این آنزیم، 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A را به mevalonate که پیش‌ساز کلسترول است تبدیل می‌کند. به‌علاوه 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

مصرف این دارو در بارداری ممنوع است. روزوواستاتین 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 آنزیم 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

گاهی لازم است دارو به طور موقت قطع گردد و بعد از مرتفع شدن مشکل مصرف آن ادامه یابد 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 مصرف 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 دارویی، غذایی و الکل

کلیرانس روزوواستاتین وابسته به متابولیسم کبدی این دارو نیست. این دارو به‌عنوان سوبسترا برای ناقل‌های پروتئینی خاصی مانند ناقل OATP1B1 کبدی (-organic aniontransport) و ناقل BCRP در پستان (ing polyprotein 1B1) است. تجویز هم‌زمان روزوواستاتین با داروهایی که مهارکننده این ناقل‌ها باشند مانند سیکلوسپورین باعث افزایش غلظت پلاسمایی روزوواستاتین و افزایش خطر بروز میوپاتی می‌شود.

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

مصرف 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 مصرف آنتی‌اسید هست باید ۲ ساعت بعد از مصرف روزوواستاتین باشد. برنامه غذایی فرد باید به گونه‌ای باشد که شامل غذاهای پرچرب نباشد، چرا که مصرف بی‌رویه غذاهای پرچرب اثر دارو را خنثی می‌کند. اگرچه به‌طور کلی داروها نباید هم‌زمان با یکدیگر مصرف شوند، گاهی در مواردی ۲ دارو با وجود داشتن تداخل با یکدیگر مصرف می‌شوند. در این‌طور مواقع تنظیم مقدار مصرف یا رعایت یک سری نکات ضروری می‌باشد. مصرف روزوواستاتین نباید با داروهای زیر همراه باشد و اگر همراه هم تجویز شوند، باید تعدیل مقدار انجام شود. جم فیبروزیل، فنوفیرات، سیکلوسپورین، نیاسین داپتومایسین و فنوفیریک اسید جزء این داروها هستند. مصرف روزوواستاتین با داروهای زیر می‌تواند باعث بالا رفتن عوارض جانبی دارو شود: آمیو دارون، دزوژسترون، دروسپیرنون، استرادیول والرات، فلوکونازول، ایترا کونازول، لوونورژسترون مدروکسی پروژسترون و وارفارین.

#### ■ مقدار مورد استفاده

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

### □ دفع

به دنبال تجویز خوراکی، روزوواستاتین 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 و غلظت پلاسمایی Cmax 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 m<sup>2</sup>) اثری روی غلظت روزوواستاتین ندارد، اما غلظت پلاسمایی روزوواستاتین تا ۳ برابر در افرادی که نارسایی شدید کلیوی ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) دارند بیشتر می‌شود.

### □ اختلال‌های کبدی

در افراد الکلی، غلظت پلاسمایی روزوواستاتین به مقدار اندکی افزایش پیدا می‌کند.

### منابع

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

در کودکان ۱۰ تا ۱۷ ساله در موارد بالا بودن ارثی 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 بهبودی بیمار توسط پزشک به‌طور مداوم بررسی می‌شود. اگر روند کاهش کلسترول و تری‌گلیسیرید 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 روزوواستاتین اثری ندارد.

#### □ توزیع

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