



دانشگاه علوم پزشکی شیراز  
دانشکده پزشکی - بخش فارماکولوژی

# داروهای کاهنده چربی های خون

(آخرین بازنگری: بهمن ۱۳۹۴)

تهیه و تدوین:

دکتر حسین میرخانی

استاد فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

[www.h-mirkhani.ir](http://www.h-mirkhani.ir)

به نام، هستی بخش

قطره دانش که

بخش، از مش

پس از تجربه قبلی در خصوص تهیه راه‌های مطالعه برای فارماکولوژی آنتی یوتیک‌ها، تصمیم بر این شد که این امر در خصوص داروهای کاهنده چربی و داروهای موثر بر متابولیسم کلیم و استخوان نیز صورت گیرد. به مانند تجربه قبلی، متن ابتداء صورت شفاهی ضبط و سپس برای پیاده سازی و تایپ در اختیار دانشجویان پزشکی ورودی بهمن ۱۳۸۶ قرار گرفت و در نهایت توسط اینجانب بازبینی و تدوین شد. دانشجویانی که در پیاده سازی و تایپ این متن همکاری صمیمانه داشتند به قرار زیر بودند:

خانم ها: الهه معاری، مساحسی، فیروزه جعفری

و آقایان: علیرضا حقیقی، سیدمثم حسینی بن سجان

ضمن تشکر از همکاری، علاقمندی، پشتکار و احساس مسؤلیت این دانشجویان، امید آنکه حاصل این مشارکت در دک بهتر

دانشجویان از مباحث فارماکولوژی موثر باشد.

حسین میرجانی

اسفند ۱۳۸۹

## فهرست

۴.....	مقدمه و اهداف کلی.....
۵.....	ساختمان لیپو پروتئین ها.....
۷.....	متابولیسم لیپوپروتئین ها.....
۱۰.....	داروهای کاهشده چربی های خون.....
۱۰.....	استاتین ها.....
۱۰.....	مکانیسم عمل استاتین ها.....
۱۱.....	موارد مصرف استاتین ها.....
۱۳.....	عوارض جانبی استاتین ها.....
۱۴.....	مهارگرهای جذب کلسترول از روده.....
۱۵.....	رزین های متصل کننده اسیدهای صفراوی.....
۱۶.....	موارد مصرف کلستیرامین.....
۱۶.....	عوارض جانبی کلستیرامین.....
۱۶.....	فیبرات ها.....
۱۶.....	مکانیسم عمل فیبراتها.....
۱۷.....	موارد مصرف فیبرات ها.....
۱۷.....	عوارض جانبی جمفیپروزیل و فنوفیبرات.....
۱۸.....	نیکوتینیک اسید.....
۱۸.....	موارد مصرف نیکوتینیک اسید.....
۱۸.....	عوارض جانبی نیکوتینیک اسید.....
۱۹.....	روغن ماهی.....
۲۱.....	بررسی میزان یادگیری.....
۲۲.....	خودآزمایی.....

## داروهای کاهنده چربی های خون

### مقدمه و اهداف کلی

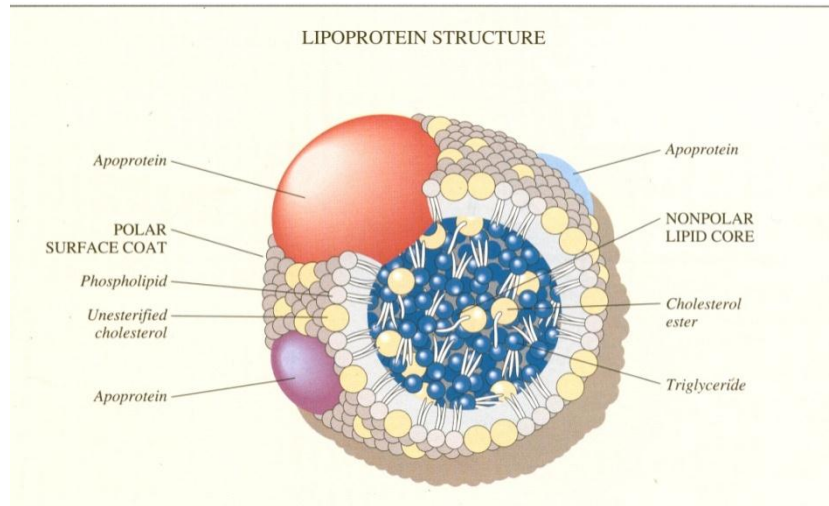
اختلال در میزان لیپوپروتئین های موجود در خون عامل خطر مهمی در بروز بیماری های گوناگون از جمله بیماری های ایسکمیک قلب و سکتته های مغزی به حساب می آید. در این فصل در ابتدا لیپوپروتئین های موجود در سرم از نظر ساختاری، متابولیسم و نقشی که در اختلالات عروقی بازی می کنند مورد بحث قرار خواهد گرفت. سپس به داروهای موجود که می توانند مقدار لیپوپروتئین ها را تغییر دهند پرداخته خواهد شد.

### پس از مطالعه این فصل دانشجو باید بتواند :

- وجوه ساختاری و تفاوت های کلی بین لیپوپروتئین های شیلومیكرون، VLDL، LDL و HDL را شرح دهد.
- چگونگی تولید، انتقال و متابولیسم لیپوپروتئین ها را توضیح دهد.
- دسته های مختلف داروهای کاهنده چربی را نام ببرد.
- مکانیسم اثر داروهای کاهنده چربی را شرح دهد.
- اثر داروهای کاهنده چربی بر نوع و مقدار لیپوپروتئین های سرم را بیان کند.
- موارد مصرف داروهای کاهنده چربی را بیان کند.
- عوارض جانبی مهم داروهای ضد چربی و نحوه پایش و مقابله با آن ها را بیان کند.

## ساختمان لیپوپروتئین ها

چربی های موجود در خون به دلیل عدم امکان امتزاج با آب، باید با کمک یک سری از حامل ها در خون انتقال پیدا کنند. اسیدهای چرب آزاد (free fatty acids) با اتصال به آلبومین منتقل می شوند. کلسترول و تری گلیسرید در داخل ذراتی تحت عنوان لیپوپروتئین ها قرار می گیرند و منتقل می شوند. لیپوپروتئین ها ساختار مرکب و نسبتاً پیچیده ای دارند. در مرکز این ذرات، اجزایی که چربی دوست تر هستند، از جمله تری گلیسریدها و استرهای کلسترول قرار دارند. در سطح لیپوپروتئین ها، کلسترول آزاد، فسفولیپیدها و مولکول هایی تحت عنوان آپوپروتئین ها وجود دارند (شکل ۱).



شکل ۱- ساختار کلی لیپوپروتئین ها

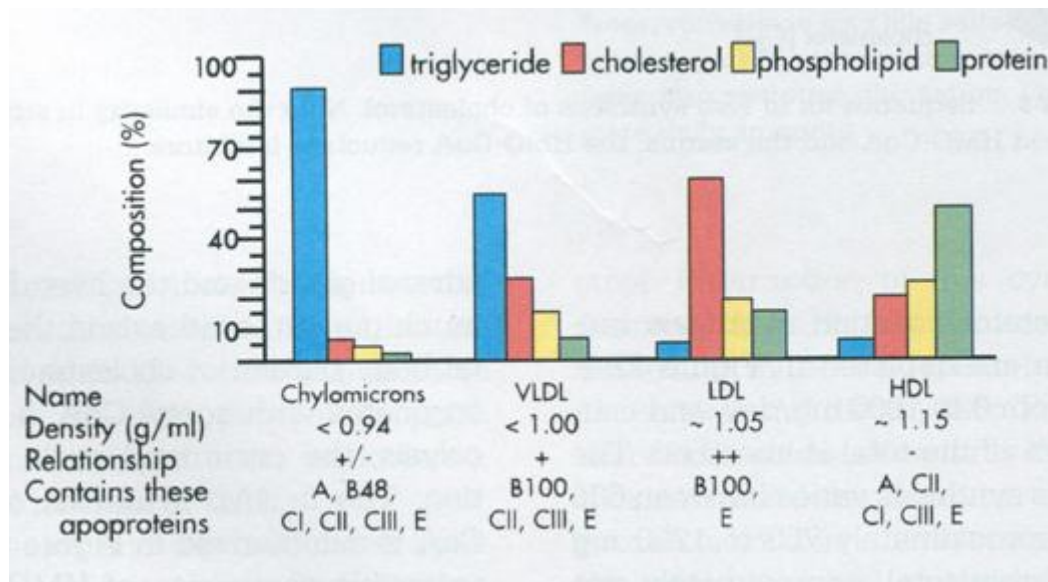
آپوپروتئین ها ۳ نقش عمده را ایفا می کنند:

- ۱) ممکن است نقش ساختاری داشته باشند بدین معنی که وجود آنها برای حضور و بقای لیپوپروتئین در خون الزامی است.
- ۲) ممکن است کوفاکتور آنزیم هایی باشند که در مسیر متابولیسم لیپوپروتئین ها عمل می کنند.
- ۳) ممکن است که لیگاند گیرنده هایی باشند که باعث شناسایی لیپوپروتئین ها و برداشت آنها توسط سلول می شوند.

شیلو میکرون، VLDL، LDL و HDL مهمترین لیپوپروتئین های منتقل کننده چربی ها در خون هستند.

شیلومیکرون ها از نظر اندازه، بزرگترین لیپوپروتئین هستند. قسمت عمده شیلومیکرون ها از تری گلیسرید و کسر کوچکی از آنها از کلسترول تشکیل شده است (۱۰ به ۱ یا بیشتر، شکل ۲). شیلومیکرون ها عامل انتقال چربی هایی هستند که از طریق رژیم غذایی وارد بدن انسان می شوند.

در VLDL نیز مانند شیلومیکرون میزان تری گلیسرید از کلسترول بیشتر است اما نسبت این ۲ ماده در مقایسه با شیلومیکرون کوچکتر است (به طور معمول ۵ به ۱، شکل ۲). هم چنان که در قسمت بعد ذکر خواهد شد، VLDL از کبد ترشح می شود و ماده اولیه ای است که در نهایت بعد از متابولیسم، تولید LDL می کند.



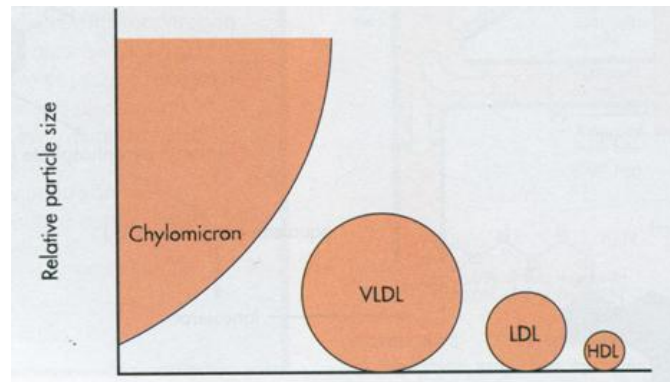
شکل ۲- مقایسه لیپوپروتئین ها از نظر چگالی و ترکیبات موجود در آنها

LDL لیپوپروتئین بسیار مهم دیگری است که برخلاف ۲ لیپوپروتئین قبلی، میزان کلسترول موجود در آن خیلی بیشتر از تری گلیسرید است (شکل ۲). به طور معمول در یک فرد طبیعی که اختلالی در متابولیسم چربی ها نداشته باشد، ۲/۳ کلسترول موجود در خون در LDL وجود دارد (در یک فرد در صورتی که کلسترول تام ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر باشد، میزان کلسترول موجود در LDL که از آن با اختصار LDL-C یاد می شود حدود ۱۳۰ میلی گرم در دسی لیتر است. در صورتی که فرد ناشتا باشد، بقیه کلسترول در VLDL و HDL قرار دارد).

در HDL نیز میزان کلسترول بیشتر از تری گلیسرید است (شکل ۲). در حالی که میزان LDL-C با خطر وقوع آترواسکلروز نسبت مستقیم دارد، هر قدر میزان کلسترول موجود در HDL (HDL-C) بیشتر باشد، این خطر کاهش می یابد. در بین لیپوپروتئین ها، از نظر اندازه شیلومیکرون ها بزرگترین هستند. در مرتبه بعد VLDL، سپس LDL و از همه کوچکتر HDL است (شکل ۳). شیلومیکرون ها و VLDL به دلیل اندازه بزرگشان، قابلیت خروج از رگ را ندارند. بنابراین با اینکه بالا رفتن آنها می تواند عوارضی را در بدن ایجاد کند (مانند پانکراتیت)، اما نقش مستقیمی در ایجاد آترواسکلروز ندارند. در طرف مقابل LDL به دلیل اندازه کوچکی که دارد، می تواند از لابلای سلول های اندوتلیال عروق خارج شود (شکل ۳). در فضای زیراندوتلیالی، کلسترول موجود در آن آزاد و روند آترواسکلروز آغاز و یا تسریع می شود. بدیهی است هر قدر LDL-C بالاتر باشد این خطر بیشتر است. HDL نیز به دلیل اندازه کوچک، می تواند از رگ خارج شود. این ذره قابلیت بارگیری کلسترول موجود در فضای زیر اندوتلیال را دارد بنابر این نقش محافظتی در جلوگیری از آترواسکلروز دارد.

با توجه به توزیع کلسترول در بین لیپوپروتئین های مختلف و تفاوت اندازه و نقش لیپوپروتئین ها در آترواسکلروز، در افراد دچار هیپرکلسترولمی برای بررسی میزان خطر باید نحوه پخش این ماده را بررسی کرد. به عبارت دیگر در مقادیر کم و بیش یکسان از کلسترول، در صورتی که به دلیل اختلال در متابولیسم، این ماده عمدتاً در LDL باشد، بیمار در معرض خطر بیشتری است. اگر بیمار دارای VLDL بالا باشد و به همین دلیل در کنار تری گلیسرید بالا، کلسترول بالایی نیز داشته باشد،

در مقایسه با مورد قبل در معرض خطر کمتری است. روند دارو درمانی دو بیمار فوق نیز با یکدیگر متفاوت است. اگر کلسترول موجود در HDL بالا باشد نه تنها بیمار در معرض خطر نیست بلکه پروفایل چربی او می تواند کاملاً رضایت بخش باشد.

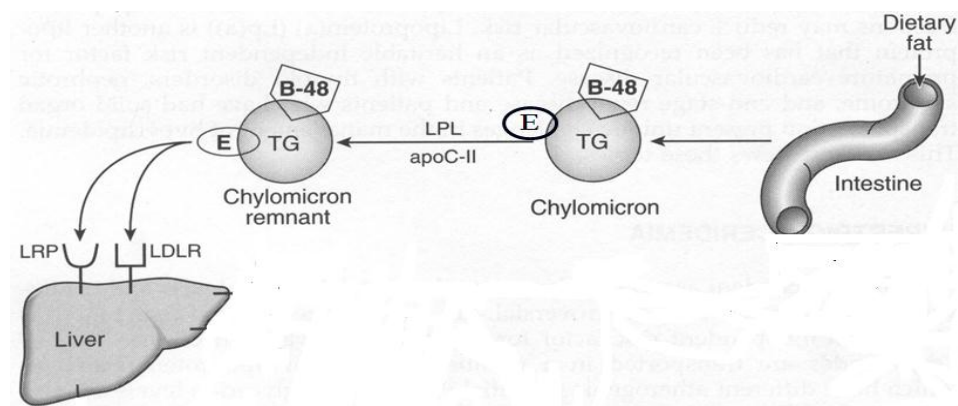


شکل ۳- مقایسه لیپوپروتئین ها از نظر اندازه

### متابولیسم لیپوپروتئین ها

متابولیسم لیپوپروتئین ها را می توان به ۲ قسمت تقسیم کرد: مسیر خارجی و مسیر داخلی.

مسیر خارجی مسیری است که طی آن، چربی های موجود در رژیم غذایی در داخل دستگاه گوارش متابولیزه می شوند (شکل ۴).



شکل ۴- مسیر خارجی متابولیسم چربی ها

LPL= lipoprotein lipase; LDL-R= LDL receptor; LRP= LDL receptor related protein

تری گلیسرید های موجود در رژیم غذایی به واسطه لیپازهای موجود در داخل دستگاه گوارش تجزیه می شوند. اسید های چرب آزاد شده مجدداً در جدار روده استریفیه می شوند و تولید تری گلیسرید می کنند و وارد شیلومیکرون ها می شوند. کلسترول آزاد نیز در جدار روده استریفیه می شود و بر روی شیلومیکرون ها بارگیری می شود. اخیراً داروهای مهارگر استری شدن کلسترول و بارگیری تری گلیسرید و کلسترول بر روی شیلومیکرون معرفی شده اند و نتایج امیدوار کننده ای در کاهش شیلومیکرون و چربی های خون نشان داده اند. شیلومیکرون ها از طریق مجاری لنفاوی وارد جریان خون می شوند. در جریان خون شیلومیکرون ها تحت تاثیر آنزیمی به نام لیپوپروتئین لیپاز (Lipoprotein Lipase; LPL) قرار می گیرند. آنزیمی است که به سلول های اندوتلیال در بسترهای عروقی عضلات اسکلتی و بافت چربی متصل است. LPL موجب تجزیه

تری گلیسرید موجود در شیلومیکرون و آزادی اسیدهای چرب می شود. اسید چرب بسته به اینکه در عروق کدام بافت آزاد شده باشد، سرنوشت متفاوتی خواهد داشت. چنان چه در قلب و یا در عضلات اسکلتی آزاد شده باشد، در داخل سلول ها برای تولید انرژی به مصرف خواهد رسید. چنان چه در عروق بافت های چربی آزاد شود، مجدداً استریفیه شده و تولید تری گلیسرید خواهد کرد و در بافت های چربی ذخیره می شود. سهم این دو مسیر متابولیسم، بستگی به میزان فعالیت فیزیکی فرد و چربی موجود در رژیم غذایی او دارد.

برای عمل LPL به کوفاکتوری به نام apo C-II نیاز است. این آپوپروتئین بر روی شیلومیکرون قرار دارد. بدون وجود apo C-II امکان متابولیسم تری گلیسرید توسط لیپوپروتئین لیپاز وجود ندارد. فقر ژنتیکی LPL و apo C-II به شکلی نادر در تعدادی از بیماران مشاهده می شود. این بیماران تری گلیسرید بسیار بالا دارند و مستعد بروز زانتوم (xantoma) و پانکراتیت هستند.

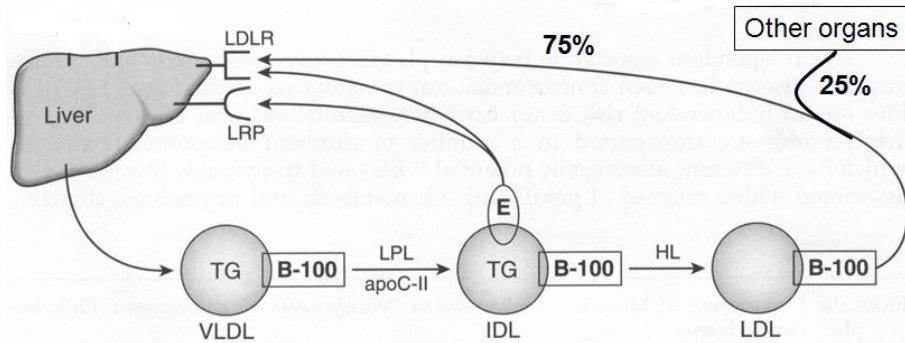
حاصل متابولیسم شیلومیکرون، باقی مانده شیلومیکرون (chylomicron remnant) نام دارد. در این ذرات نیز مقدار تری گلیسرید بالاتر از کلسترول است اما نسبت به لیپوپروتئین مادر (شیلومیکرون)، تری گلیسرید کمتری دارند. باقی مانده شیلومیکرون به واسطه آپو پروتئین E موجود بر روی این ذره، توسط هپاتوسیت ها شناسایی می شود. گیرنده های شناساگر این آپوپروتئین LDL-R و LRP نام دارند (LDL-R= LDL receptor; LRP= LDL receptor related protein). به دنبال اتصال آپو پروتئین E به این گیرنده ها، ذره اندوسیتوز می شود. افراد مختلف به دلیل تفاوت های ژنوتیپی، از نظر فنوتیپی، آپوپروتئین های E متفاوت تولید می کنند. تمایل بعضی از این انواع برای اتصال به گیرنده های کبدی کم است و اینگونه افراد در متابولیسم باقی مانده های شیلومیکرون و VLDL دچار مشکل هستند.

با توجه به توضیحات فوق، مقداری از چربی موجود در رژیم غذایی متابولیزه شده و به صرف تولید انرژی و یا ذخیره در بافت چربی می رسد و مابقی آن در اختیار هپاتوسیت ها قرار می گیرد.

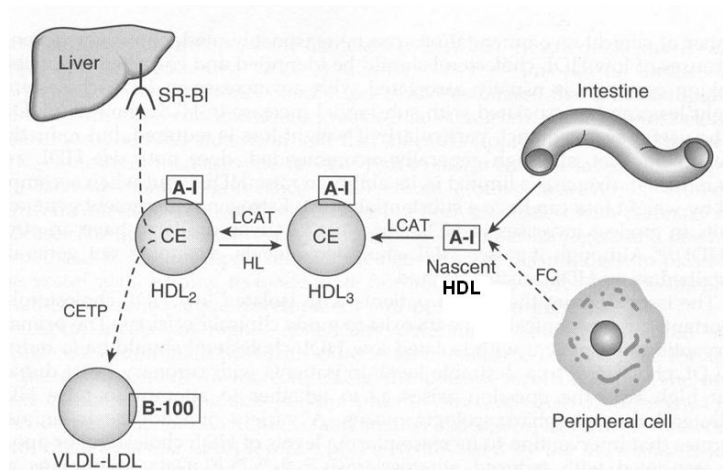
مسیر داخلی متابولیسم چربی ها توسط کبد و با ترشح VLDL شروع می شود (شکل ۵). VLDL نیز سرنوشتی مانند شیلومیکرون دارد بدین ترتیب که بعد از ترشح از کبد، در داخل عروق خونی توسط آنزیم LPL و به واسطه کوفاکتور apo C-II متابولیزه شده و تولید ذره ای به نام باقی مانده VLDL می کند. امروزه از این ذره بیشتر با نام IDL (intermediate density lipoprotein) یاد می شود. IDL نیمه عمر بسیار کوتاهی دارد و در مدت کوتاهی حدود نیمی از آن به دنبال اتصال آپوپروتئین E به LDL-R و LRP، توسط کبد برداشت می شود. نیم دیگر آن پس از برداشت تری گلیسرید توسط آنزیمی که بر روی هپاتوسیت ها قرار دارد و لیپاز کبدی (hepatic lipase; HL) نام دارد، تبدیل به LDL می شود. در صورتی که اختلالی در متابولیسم وجود نداشته باشد، حدود ۷۵٪ LDL به واسطه اتصال آپوپروتئین B100 به LDL-R توسط کبد برداشت می شود. بیان LDL-R مهمترین مکانیسم کبد برای کسب کلسترول از خون است و هرگونه اختلال در بیان این گیرنده و میزان آن می تواند هیپرکلسترولمی و عواقب منتج از آن را در پی داشته باشد. حدود ۲۵٪ LDL توسط اعضای که به کلسترول نیاز دارند (خصوصاً آنها که هورمون های استروئیدی تولید می کنند) برداشت می شود.



HDL که در روده ها ساخته می شود، قابلیت خروج از عروق خونی و رفتن به فضای زیر اندوتلیالی را دارد. در آنجا با کمک گیرنده ها و حامل ها، کلسترول آزاد موجود در غشاء سلول ها (از جمله ماکروفاژهای دیواره رگ) بر روی HDL بار می شود. آنزیمی به نام LCAT (Lecithin:Cholesterol Acyl Transferase) کلسترول آزاد را استریفیه می کند (شکل ۶).



شکل ۵- مسیر داخلی متابولیسم چربی ها  
LDL-R= LDL receptor; LRP= LDL receptor related; HL= hepatic lipase



شکل ۶- متابولیسم HDL  
FC= Foam Cell; LCAT= Lecithin:Cholesterol Acyl Transferase; CETP= Cholesteryl Ester Transfer Protein; SR= Scavenger Receptor

کلسترول استریفیه، چربی دوست تر است و در هسته HDL قرار می گیرد. به این ترتیب سطح HDL برای جذب و بلع کلسترول های بیشتر آزاد می شود. در طی فعل و انفعالاتی که انجام می گیرد، در نهایت HDL که اکنون کلسترول را از فضای زیر اندوتلیال جذب کرده، در گذر از کبد توسط گیرنده ای به نام SR-B1 شناسایی و اندوسیتوز می شود. علاوه بر مسیر فوق، راه دیگری نیز برای متابولیسم HDL وجود دارد که به نظر راه مفیدی نمی آید. در این مسیر کلسترول موجود در HDL با تری گلیسرید موجود در VLDL مبادله می شود. واسطه این مبادله، پروتئین حاملی است که CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein) نام دارد (شکل ۶). با فعال شدن این مسیر، کسری از کلسترول موجود در HDL به جای اینکه به کبد منتقل شود، مجدداً در سیکل داخلی متابولیسم چربی به گردش می افتد. هر قدر میزان VLDL بیشتر باشد (که با هیپر تری گلیسریدمی خود را نشان می دهد)، میزان HDL-C کمتر خواهد بود و بین این دو مقدار، نسبت عکس وجود دارد. یکی از دلایلی که درمان هیپر تری گلیسریدمی اهمیت دارد همین مسئله است. در سال های گذشته داروی

مهارگر CETP کشف شد ولی علی رغم اینکه HDL-C را بالا می برد به دلایل نامشخص تاثیر مثبتی بر پیشگیری از وقوع آترواسکلروز نداشت. لازم به ذکر است که در دو مورد رابطه معکوس بین میزان VLDL و HDL-C برقرار نیست: افراد مصرف کننده استروژن ها و مصرف کنندگان الکل. در این افراد، هر دو مقدار فوق در کنار یکدیگر می توانند افزایش پیدا کنند. مهمترین آپو پروتئینی که موجب بقاء و حضور HDL در خون می شود Apo AI نام دارد. افرادی که از نظر ژنتیکی در ساخت این آپوپروتئین دچار کمبود هستند HDL پایین دارند و مستعد آترواسکلروز هستند. هیپر تری گلیسریدمی از یک جنبه دیگر نیز خطر آترواسکلروز را افزایش می دهد. ثابت شده است که در افراد دارای VLDL و تری گلیسرید بالا، ذرات LDL چگال تر و کوچک تر هستند. اینگونه ذرات هم راحت تر به فضای زیر اندوتلیالی وارد می شوند و هم راحت تر اکسیده می شوند. هر دوی این موارد خطر تشکیل و پیشرفت پلاک آترو اسکلروز را افزایش می دهند.

## داروهای کاهنده چربی های خون

داروهای موجود و مهم کاهنده چربی های خون را می توان در ۶ خانواده تقسیم کرد:

- (۱) مهارگرهای HMG-Co A reductase که نام شایع تر آنها استاتین ها (statins) است.
- (۲) مهارگرهای جذب روده ای کلسترول که در حال حاضر تنها یک دارو با نام ازتیمایب (ezetimibe) در این خانواده قرار دارد.
- (۳) رزین های متصل کننده اسیدهای صفراوی (bile acid binding resins) که عموماً با نام رزین ها از آنها یاد می شود.
- (۴) مشتقات فیبریک اسیدها (fibrates) که عموماً به آنها فیبرات ها (fibrates) اطلاق می شود.
- (۵) نیکوتینیک اسید
- (۶) روغن ماهی (fish oil)

سه گروه اول عموماً برای درمان هیپر کلسترولمی مصرف دارند در حالی که سه گروه بعدی در درمان هیپرتری گلیسریدمی به کار می روند.

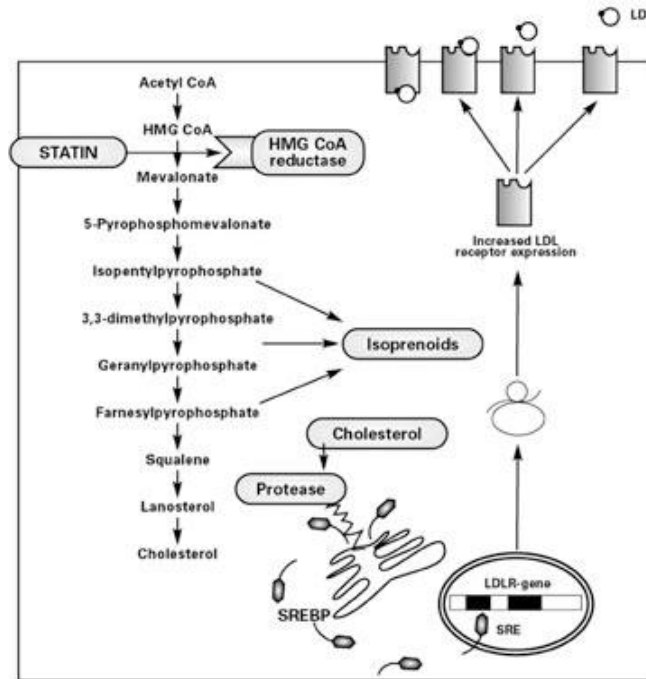
## استاتین ها

در ایران از خانواده استاتین ها ۳ داروی لواستاتین (lovastatin)، سیمواستاتین (simvastatin) و آترواستاتین (atorvastatin) موجود است.

## مکانیسم عمل استاتین ها

استاتین ها، مهارگر HMG-Co A reductase هستند. این آنزیم در مسیر سنتز استیل کوآنزیم آ به کلسترول، HMG-Co A (3-hydroxy 3-methyl glutaryl coenzyme A) را به مولونات تبدیل می کند (شکل ۷). مرحله ای که توسط این آنزیم کاتالیز می شود، مرحله محدود کننده سرعت (rate limiting) تولید کلسترول است. استاتین ها

پس از مصرف خوراکی به شدت توسط کبد برداشت می شوند بنابر این بیشترین اثر مهاري استاتين ها در کبد مشاهده می شود. با مهار آنزيم، ميزان ساخت کولسترول در هپاتوسيت ها کاهش پیدا می کند. به دنبال آن حس گرهایي که فاکتورهای رونویسی هستند فعال شده و به هسته سلول می روند و باعث افزایش رونویسی از ژن LDL-R می شوند (شکل ۷). افزایش LDL-R در سطح هپاتوسیت ها موجب برداشت بیشتر LDL، IDL و باقیمانده شیلومیكرون از خون و به تبع آن کاهش چربی ها می شود.



شکل ۷- مکانیسم عمل استاتین ها

HMG Co-A= 3-hydroxy 3-methyl glutaryl coenzyme A; SREBP= sterol regulatory element-binding protein

علاوه بر مکانیسم بالا، ادعا شده است که استاتین ها ساخت VLDL و ترشح آن را کاهش می دهند. به نظر می آید این اثر در نزد همه استاتین ها یکسان نیست.

به طور معمول بسته به دوز، استاتین ها میزان LDL-C را ۲۰-۵۵٪ کاهش می دهند. همچنین بسته به دوز و بسته به نوع دارو، ۷-۴۵٪ کاهش در تری گلیسرید ایجاد می کنند. این داروها افزایش خفیفی در حد ۵-۱۵٪ در HDL-C ایجاد می کنند. افزایش HDL-C تحت اثر استاتین ها بستگی تام به اثر آنها بر روی میزان VLDL و تری گلیسرید دارد. هم چنان که قبلا ذکر شد، بین HDL-C و VLDL نسبت معکوس برقرار است.

### موارد مصرف استاتین ها

استاتین ها داروی خط اول در درمان هیپر کلسترولمی با یا بدون هیپرتری گلیسریدمی هستند. استاتین ها علاوه بر اینکه از تشکیل پلاک های جدید جلوگیری می کنند، پلاک هایی را نیز که قبلاً تشکیل شده اند پایدار می کنند. به این ترتیب احتمال شکاف خوردن پلاک و حوادث حاد قلبی عروقی را به شکل بارزی کاهش می دهند. اثر پایدار کننده پلاک حتی در

کسانی که کلسترول خون آنها بالا نیست نیز دیده می شود از این رو امروزه از استاتین ها برای بیماران دارای خطر بالای حوادث قلبی عروقی حتی در غیاب هیپرکلسترولمی نیز استفاده می شود.

در بین استاتین های موجود در ایران و در دوزهای مصوب، آتورواستاتین قوی ترین استاتین در کاهش کلسترول است. اثر سیمواستاتین و آتورواستاتین در کاهش تری گلیسرید بیشتر از لوواستاتین است.

با توجه به اینکه حداکثر تولید کلسترول در کبد در ابتدای شب انجام می گیرد، توصیه می شود که سیمواستاتین و لوواستاتین در اوائل شب مصرف شوند (هر چند که عده ای معتقدند این توصیه اثر خیلی بارزی بر نتیجه درمان ندارد). چنین توصیه ای در مورد آتورواستاتین که نیمه عمر طولانی دارد موردی ندارد. معمولاً توصیه می شود آتورواستاتین در هنگام صبح و با شکم خالی مصرف شود.

نکته بسیار مهم که باید مد نظر باشد این است که بین دوز استاتین ها و اثر کاهنده آنها بر **LDL-C** ارتباط خطی وجود ندارد بلکه این ارتباط یک ارتباط خطی- لگاریتمی است. به طور معمول با ۲ برابر شدن دوز استاتین ها، حدود ۶ درصد کاهش بیشتر در میزان **LDL-C** حاصل می شود. به عنوان مثال اگر با تجویز دوز ۱۰ میلی گرم از آتورواستاتین، میزان **LDL-C** ۳۷٪ درصد کاهش یابد، با افزایش دوز به ۲۰ میلی گرم، ۴۳٪، با افزایش دوز به ۴۰ میلی گرم، ۴۹٪ و با افزایش دوز به ۸۰ میلی گرم (حداکثر دوز مجاز)، ۵۵٪ کاهش روی می دهد (جدول ۱). پس نباید انتظار داشت که با افزایش دوز، اثر استاتین ها بر میزان کلسترول به شکل خطی افزایش پیدا کند. در طرف مقابل بین دوز استاتین ها و عوارض جانبی آنها نسبت مستقیم و خطی برقرار است. از این رو مصرف دوزهای بالا از استاتین ها مگر در موارد خاص (مثلاً بیماران کمیابی که به شکل هموزیگوت فاقد گیرنده **LDL** هستند و کلسترول خونشان بسیار بالاست و فقط به دوزهای بالا از آتورواستاتین پاسخ نسبی می دهند) منطقی نیست و در صورت عدم کاهش کلسترول به میزان مطلوب بهتر است بر رعایت دقیق تر رژیم غذایی و استفاده همزمان از داروهای خانواده های دیگر متمرکز شد.

به طور معمول برای بررسی اثر استاتین ها و تعیین دوز مناسب از آنها ۸-۴ هفته زمان در نظر می گیرند.

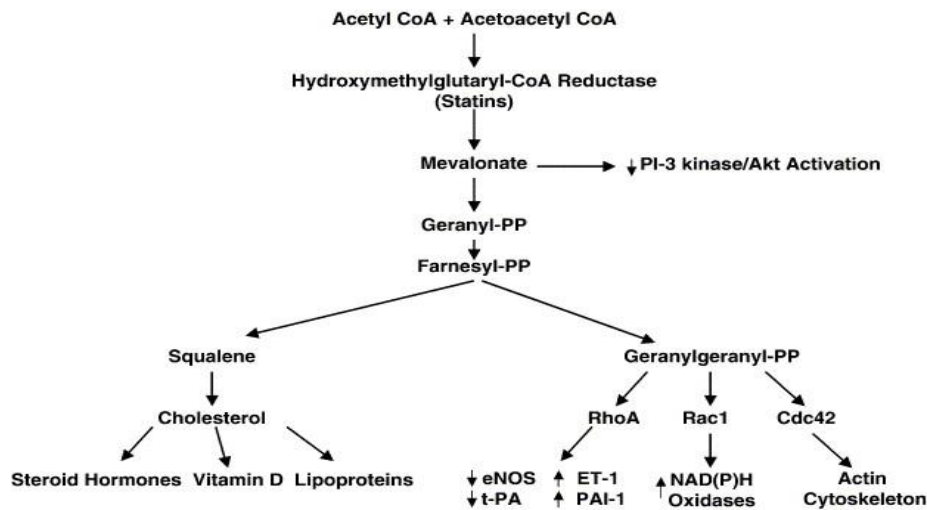
Statin	Dose				
	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Atorvastatin	31%	37%	43%	49%	55%
Fluvastatin	10%	15%	21%	27%	33%
Lovastatin	—	21%	29%	37%	45%
Pravastatin	15%	20%	24%	29%	33%
Rosuvastatin	38%	43%	48%	53%	58%
Simvastatin	23%	27%	32%	37%	42%

Numbers are based upon a meta-analysis of published data.

جدول ۱- مقایسه اثر استاتین ها در کاهش **LDL-C** با دوزهای مختلف. مقادیر بر اساس میانگین نتایج حاصل از مطالعات بالینی محاسبه شده اند

برای استاتین ها اثرات مفید دیگری از جمله پیشگیری از آلزایمر، پوکی استخوان و حتی پیشگیری از بعضی از سرطان ها قائل هستند. علت این آثار مفید استاتین ها را به این دلیل می دانند که در طی متابولیسم استیل کوآنزیم آ و تولید کلسترول، مواد جانبی دیگری نیز تولید می شوند که می توانند در بعضی از روندهای پاتولوژیک نقش داشته باشند (شکل ۸). استاتین ها علاوه بر کاهش ساخت کلسترول، تولید این مواد را نیز کاهش می دهند. با این حال مصرف استاتین ها هنوز برای درمان بیماری های دیگر مورد تصویب قرار نگرفته است. در یک "کارآزمایی بالینی دو سو کور تصادفی شده" که نتایج آن در سال

۲۰۱۱ منتشر شده است، سیمواستاتین در افراد مبتلا به آلزایمر خفیف تا متوسط بر علائم بیماری اثری نداشته است. با این حال شواهدی دال بر اثر مثبت این داروها در پیشگیری از آلزایمر وجود دارد.



شکل ۸- ترکیبات حد واسطه که در مسیر ساخت کلسترول تولید می شوند. استاتین ها با مهار آنزیم HMG Co-A reductase می توانند تولید این ترکیبات حد واسطه را کاهش دهند  
 eNOS= endothelial nitric oxide synthetase; t-PA= tissue plasminogen activator; ET= endothelin; PAI= plasminogen activator inhibitor

## عوارض جانبی استاتین ها

از عوارض کم اهمیت آنها تحریک گوارشی است که معمولاً خفیف و قابل تحمل است ولی در صورت لزوم می توان توصیه کرد که بیمار دارو را با شکم پر مصرف کند.

عارضه دیگر سمیت کبدی است. بر روی این عارضه در گذشته تاکید بیشتری می شد ولی با گسترش مصرف استاتین ها مشخص شده که احتمال بروز این عارضه توسط استاتین ها بسیار بعید است. با این حال مصرف استاتین ها در هیپاتیت حاد ویروسی و هیپاتیت الکلی تا زمانی که وضعیت بیمار بهبود نیافته ممنوع است. مصرف این داروها در بیماران دارای کبد چرب غیر الکلی و هیپاتیت مزمن با رعایت احتیاط های لازم (بررسی آنزیم های کبدی و اطمینان از عدم افزایش بیشتر آنها متعاقب شروع استاتین ها) منعی ندارد و حتی در بعضی از مطالعات اثر مفید استاتین ها بر سیر بیماری در کبد چرب غیر الکلی مشاهده شده است. عده ای بر این عقیده اند که برای احتیاط بیشتر بهتر است در تمام بیماران در زمان هایی که اندازه گیری چربی های خون انجام می گیرد، آزمون های عملکرد کبد نیز بررسی شود.

عارضه بسیار مهم دیگری که باید در مصرف استاتین ها مدنظر باشد، اثر سوء آنها بر روی عضلات است. استاتین ها در پاره ای از موارد می توانند باعث میالژی شوند بدون اینکه التهاب عضلانی را به وجود بیاورند. در این گونه موارد، مصرف داروهای کاهنده درد کفایت می کند. اما از این عارضه نادر تر ولی بسیار مهم تر، میوزیت ناشی از دارو است. میوزیت ممکن است منجر به رابدومیولیز شود و مواردی از مرگ متعاقب آن گزارش شده است. در میوزیت عضلات ملتهب می شوند و به لمس حساسند. در پی التهاب، امکان تخریب و تلاشی عضلات وجود دارد. بهترین معیار برای قضاوت در مورد درد های عضلانی ناشی از

مصرف استاتین ها و تفریق میالژی از میوزیت، اندازه گیری آنزیم کراتین کیناز (CK) است. در مواردی که این آنزیم به بیش از ۱۰ برابر مقدار نرمال افزایش یابد، باید بلافاصله به مصرف دارو خاتمه داد و از مصرف استاتین ها حتی بعد از برطرف شدن علائم چشم پوشید.

میوزیت شیوع زیادی ندارد (حدود ۱ در ۱۰۰۰) اما مصرف همزمان تعدادی از داروها با استاتین ها با مهار متابولیسم آنها (راه شایع تر) و یا مهار برداشت آنها توسط هپاتوسیت ها (راه کمتر شایع)، موجب افزایش غلظت استاتین ها می شود و چنانچه پزشک در کاهش دوز استاتین ها به میزان مقتضی اهمال کند، شیوع میوزیت می تواند تا چند ده برابر افزایش پیدا کند. سیکلوسپورین (سرکوب کننده سیستم ایمنی)، جمفیبروزیل (از داروهای کاهنده چربی که در همین فصل مورد بحث قرار می گیرد)، اریترومایسین و کلاریترومایسین (آنتی بیوتیک های ماکرولیدی)، ضد قارچ های آزولی، آمیودارون (ضد آریتمی)، وراپامیل و دیلتیازم، خواب آورها و ضد اضطراب هایی نظیر آلپرازولام، میدازولام و تریازولام و همچنین آب گریپ فروت از مهمترین مواردی هستند که موجب این تداخل می شوند. از این تداخلات حتی المقدور باید احتراز کرد اما در صورت لزوم مصرف همزمان داروهای متداخل و استاتین ها، باید دوز استاتین ها را به میزان مقتضی کاهش داد و کراتین کیناز را به شکل ادواری بررسی کرد. لازم به ذکر است که بعضی از استاتین ها کمتر مستعد تداخلات دارویی هستند اما سه داروی موجود در ایران در بین آنها قرار ندارند.

مصرف استاتین ها در دوران بارداری و شیردهی ممنوع است زیرا بیم آن می رود که از طریق اثر بر روی سنتز کلسترول استروئیدسازی را دچار اختلال کند.

در یک متا آنالیز که در سال ۲۰۱۱ منتشر شد ادعا شد که مصرف **دوز های بالا** از استاتین ها می تواند خطر بروز دیابت را افزایش دهد اما میزان افزایش این خطر ناچیز گزارش شد. اما در مطالعه کوهورتی که نتایج آن در ماه می سال ۲۰۱۵ منتشر شد میزان افزایش ۴۶٪ گزارش شده است که رقم قابل ملاحظه ای است. این عارضه که وابسته به دوز استاتین هاست در وهله اول به دلیل مقاومت به انسولین و در درجه بعد به دلیل کاهش نسبی ترشح این هورمون روی می دهد. مجموعه نتایج مطالعات انجام شده در خصوص این عارضه بر این نکته دلالت دارد که اگرچه مصرف استاتین ها در بیماران دچار هیپرلیپیدمی و آترواسکلروز قطعاً نتایج مثبت دارد اما در گزینش بیماران واجد شرایط و انتخاب دوز مناسب از دارو باید کاملاً دقت کرد ضمن اینکه باید به بیمار توصیه کرد تا عوامل خطر دیابت را کاهش دهد (رعایت رژیم غذایی، افزایش فعالیت).

### مهارگرهای جذب کلسترول از روده

در این خانواده یک دارو به نام ازتیمایب وجود دارد. این دارو پروتئین حاملی را که در روده مسئول جذب کلسترول است مهار می کند. دارو به صورت قرص های ۱۰ میلی گرمی تولید می شود و با این دوز، LDL-C را حدود ۲۰٪ کاهش می دهد. دارو بر میزان تری گلیسرید و HDL-C اثری ندارد که با توجه به مکانیسم اثر آن کاملاً قابل درک است.

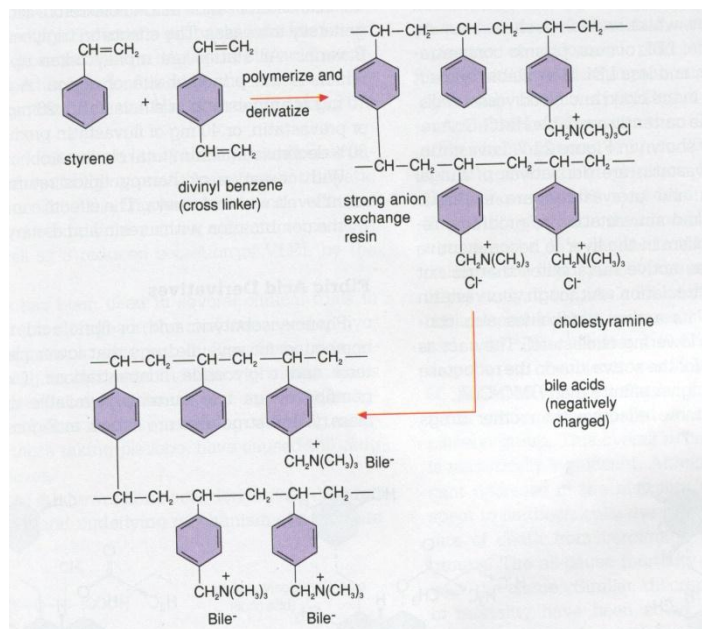
ازتیمایب در غالب موارد به عنوان داروی همراه در مواردی که پاسخ به استاتین ها کافی نبوده است به رژیم درمانی افزوده می شود. گهگاه در مواردی که مصرف استاتین ها ممنوع است (مثلاً به دلیل بروز میوزیت به دنبال مصرف استاتین ها)، از آن به عنوان داروی جایگزین استفاده می شود.

از تیمایب بسیار خوب تحمل می شود و در کارآزمایی های بالینی انجام شده، عوارض جانبی حاصله از آن، تفاوتی معنی دار با دارونما (placebo) نداشته است.

### رزین های متصل کننده اسیدهای صفراوی

رزین ها پلی مرهای غیر فرار جامد و یا نیمه جامد هستند که هم در طبیعت یافت می شوند و هم به صورت صناعی تولید می شوند.

رزین های متصل کننده ی اسیدهای صفراوی که در مباحث مربوط به اختلال چربی از آنها با نام رزین ها یاد می شود پلی مرهای مبادله کننده آنیون هستند. در ایران از این خانواده یک دارو به نام کلستیرامین (cholestyramine) موجود است. این فرآورده به صورت گرانول است و در پاکتهای کوچک (ساشه) قرار دارد. در هنگام مصرف باید پاکت را باز کرد و فرآورده را با محلولی که خوش طعم باشد (اما نه نوشابه های گاز دار) مخلوط نمود و خیساند و بعد از ۲-۳ دقیقه مصرف کرد. پس از ورود کلستیرامین به روده، کلر متصل به پلی مر با اسید های صفراوی مبادله می شود (شکل ۹).



شکل ۹- مکانیسم عمل کلستیرامین

اسید های صفراوی، حاصل اکسیداسیون کلسترول در کبد هستند که پس از ترشح در صفرا و ورود به روده و محلول کردن چربی ها، کسر بزرگی از آنها (به طور معمول حدود ۹۵٪) مجدداً از روده بازجذب و به کبد باز گردانده می شود و این چرخه مجدداً تکرار می شود. بر خلاف اسید صفراوی آزاد، اسید صفراوی متصل به کلستیرامین امکان بازجذب روده ای ندارد. بدین ترتیب کبد در هر چرخه، برای ترشح صفرا دچار کمبود بیشتری می شود و ناگزیر باید کلسترول های بیشتری را اکسیده کرده و تبدیل به اسیدهای صفراوی کند. پس در واقع به دنبال مصرف کلستیرامین، کبد به کلسترول بیشتری نیاز دارد. این نیاز افزایش یافته از ۲ مسیر قابل تامین است: یا ساخت از استیل کوآنزیم A که از نظر درمانی مفید به حساب نمی آید و یا افزایش گیرنده های LDL که از نظر درمانی بسیار مفید است. در عمل کبد هر دو کار را انجام می دهد. به طور معمول کلستیرامین به شکل وابسته به دوز LDL-C را به میزان ۳۰٪-۱۵ کاهش می دهد (دوز های بالا به ندرت توسط بیمار تحمل می شوند). با توجه به مکانیسم عمل کلستیرامین کاملاً قابل درک است که چنانچه این دارو همزمان با استاتین ها مصرف

شود تنها راهی که برای کبد جهت افزایش ساخت کلسترول باقی می ماند، افزایش گیرنده های LDL است بنابراین مصرف همزمان آنها موجب تقویت اثر آنها می شود.

کلستیرامین معمولاً اثری بر تری گلیسرید ندارد اما در بعضی افراد بخصوص آنهایی که تری گلیسرید خونشان از پیش بالا بوده است، این مقدار را می تواند افزایش دهد (احتمالاً به دلیل افزایش ترشح VLDL با مکانیسمی ناشناخته). اثر کلستیرامین بر HDL-C ناچیز است.

### موارد مصرف کلستیرامین

کلستیرامین در هیپر کلسترولمی مصرف می شود و معمولاً به عنوان داروی کمکی به کسانی داده می شود که استاتین ها نتوانسته اند میزان کلسترول آنها را در حد مورد نظر پایین بیاورند. این دارو ندرتاً به تنهایی در بیمارانی که مصرف استاتین ها در آنها امکان پذیر نبوده و یا ممنوع بوده مورد استفاده قرار می گیرد.

از کلستیرامین جهت کاهش خارش در بیمارانی که انسداد نسبی در جریان صفرا دارند استفاده می شود.

### عوارض جانبی کلستیرامین

کلستیرامین تلخ مزه است و بلع گرانول های آن نیز مشکل است. برای سهولت مصرف، توصیه می شود گرانول ها در صورت امکان در منزل آسیاب و ریز تر شوند، و پس از آن دو سه دقیقه با آبمیوه مخلوط شده و خیس بخورند و سپس توسط بیمار مصرف شوند.

کلستیرامین جذب گوارشی ندارد و عوارض جانبی آن عمدتاً مختص به دستگاه گوارش است. از جمله این عوارض می توان به یبوست (که گهگاه می تواند شدید باشد)، بروز هموروئید و در موارد بسیار نادر انسداد روده اشاره کرد. برای کاهش این عوارض توصیه می شود مصرف فیبر و مایعات افزایش یابد. نفخ، باد کردن شکم و دل آشوبه از دیگر عوارض داروست. کلستیرامین در دوز های بالا ممکن است موجب سوء جذب و استئاتوره شود.

اثر کلستیرامین بر اسید های صفراوی اختصاصی نیست و ممکن است تعدادی از داروها، در صورت مصرف همزمان، به آن متصل شوند. استاتین ها از جمله این داروها هستند. برای پیشگیری از این تداخل توصیه می شود یک ساعت پیش از مصرف کلستیرامین تا چهار ساعت بعد از مصرف آن، داروی دیگری از طریق خوراکی مصرف نشود.

### فیبرات ها

جمفیبروزیل (gemfibrozil)، فنوفیبرات (fenofibrate)، بزافیبرات (bezafibrate)، سیپروفیبرات (ciprofibrate)، و کلوفیبرات (clofibrate) در این خانواده قرار دارند. در ایران فقط دو داروی جمفیبروزیل و فنوفیبرات موجودند.

### مکانیسم عمل فیبراتها

فیبراتها، لیگاند های PPAR- $\alpha$  (proxisome proliferator-activated receptor alpha) هستند. PPAR- $\alpha$  گیرنده های هسته ای هستند که به صورت عوامل رونویسی (transcription factors) عمل کرده و بیان ژن های دخیل در متابولیسم چربی ها را تغییر می دهند. به دنبال تحریک این گیرنده ها توسط فیبرات ها، ۴ اثر مهم روی می دهد:



- ۱- افزایش بیان و فعالیت لیپوپروتئین لیپاز که نقش اساسی در متابولیسم شیلومیکرون و VLDL دارد.
  - ۲- افزایش ساخت Apo AI. این آپوپروتئین برای HDL نقش ساختاری دارد و موجب بقای HDL در خون می شود. به این ترتیب جمع آوری کلسترول از سطوح زیر اندوتلیال بیشتر می شود و HDL-C افزایش می یابد.
  - ۳- مهار ساخت Apo CIII. این کو فاکتور برخلاف ApoCII، لیپوپروتئین لیپاز را مهار و همچنین از اتصال باقیمانده شیلومیکرون و VLDL به گیرنده های کبدی می کاهد.
  - ۴- کاهش ساخت و ترشح VLDL در کبد.
- فیبراتها به طور معمول TG را ۵۰٪-۲۰ کاهش و HDL-C را ۲۵٪-۱۰ افزایش می دهند. افزایش HDL-C هم به دلیل کاهش VLDL و TG و هم به دلیل افزایش بقای HDL روی می دهد.
- اثر فیبرهای مختلف بر روی LDL-C یکسان نیست. جمفیروزیل اثر بارزی بر LDL-C ندارد و حتی ممکن است در بیماران دچار اشکال در متابولیسم LDL، LDL-C را بالاتر نیز ببرد. بالعکس، فنوفیبرات LDL-C را ۲۰٪-۱۰ کاهش می دهد.

### موارد مصرف فیبرات ها

هیپرتری گلیسریدمی، مهمترین مورد مصرف فیبرات ها است.

لازم به ذکر است که تعداد زیادی از بیماران هم در متابولیسم LDL و هم در متابولیسم VLDL اختلال دارند. در این بیماران به طور معمول ابتدا از استاتین ها (خصوصاً سیمواستاتین و آتورواستاتین که اثر کاهنده خوبی بر TG نیز دارند) استفاده می شود. در صورتی که بعد از کاهش کلسترول، TG در حد مطلوب کاهش نیافت، و رژیم غذایی و استفاده از روغن ماهی نیز یا میسر نبود و یا فاقد اثر کافی بود، ممکن است از جمفیروزیل و یا فنوفیبرات همراه با استاتین استفاده شود. با این حال باید توجه داشت که جمفیروزیل غلظت خونی استاتین ها و احتمال میوزیت ناشی از آنها را بالا می برد از این رو در این موارد باید دوز استاتین را به نصف تا یک چهارم کاهش داد و آنزیم کراتین کیناز را به طور ادواری بررسی کرد. فنوفیبرات در مقایسه با جمفیروزیل اثر بارزی بر غلظت استاتین ها ندارد و در صورت لزوم مصرف یک فیبرات با یک استاتین، داروی بسیار بهتری نسبت به جمفیروزیل است.

### عوارض جانبی جمفیروزیل و فنوفیبرات

عوارض گوارشی شایع ترین عارضه جانبی است که بیماران از آنها شکایت دارند. دل آشوبه، دل درد، تهوع و گهگاه اسهال و استفراغ از این جمله اند. مصرف دارو همراه با غذا، روش موثری برای تخفیف این عوارض است.

در مصرف بعضی از فیبرات ها، تولید سنگ های صفراوی افزایش یافته است. در صورت وجود سنگ های صفراوی بدون علامت، می توان به مصرف فیبرات ها ادامه داد اما در صورت بروز درد صفراوی، این داروها باید قطع شوند. به نظر می رسد که جمفیروزیل از این جنبه، ایمنی بهتری در مقایسه با فیبرات های دیگر داشته باشد.

فیبرات ها در موارد خیلی نادر موجب میوزیت شده اند. در حالی که احتمال این عارضه آنقدر کم است که پایش خاصی در مورد آن توصیه نشده است، بایستی به یاد داشت که جمفیروزیل ظاهراً با مهار برداشت استاتین ها توسط هیپاتوسیت ها و مهار متابولیسم آنها، احتمال میوزیت ناشی از آنها را به شدت افزایش می دهد به گونه ای که اگر هر دو دارو با دوز بیشینه

مجاز به طور همزمان مصرف شوند، احتمال میوزیت ناشی از استاتین ها ۵۰ برابر بیشتر می شود (افزایش از ۱/۰٪ در مصرف استاتین ها به تنهایی به ۵٪ در مصرف توام). فنوفیبرات مهارگر متابولیسم استاتین ها نیست و از این نظر ایمن تر از جمفیروزیل است.

فیبرات ها می توانند اثر وارفارین را افزایش بدهند و در صورت لزوم مصرف هر دو دارو، باید دوز وارفارین را بر اساس زمان پروترومبین (PT) تصحیح کرد.

## نیکوتینیک اسید

نیکوتینیک اسید، همان نیاسین است. به طور معمول وقتی اثر ویتامینی آن مد نظر است از نام نیاسین استفاده می شود و وقتی به عنوان داروی کاهنده چربی مورد اشاره قرار می گیرد، از نام نیکوتینیک اسید استفاده می شود. اثر کاهنده چربی نیکوتینیک اسید ارتباطی با اثر ویتامینی آن ندارد. دوزهای مورد استفاده از آن در کاهش چربی، چند صد برابر دوزهای ویتامینی آن است.

نیکوتینیک اسید فعالیت لیپوپروتئین لیپاز را افزایش می دهد، لیپولیز در بافت چربی را کاهش می دهد، ساخت VLDL و ترشح آن را در کبد کاهش می دهد و باعث افزایش HDL و طبیعتاً HDL-C می شود. مکانیسم عمل نیکوتینیک اسید برای حصول این آثار نامشخص است و فرضیات مطرح شده مورد اتفاق نظر نیست.

نیکوتینیک اسید اثر بارزی بر متابولیسم VLDL دارد و میزان تری گلیسرید را ۵۰٪-۲۰ درصد کاهش می دهد. دارو HDL-C را ۳۵٪-۱۵ افزایش می دهد و از این نظر موثر ترین داروی ضد چربی به حساب می آید. نیکوتینیک اسید به شکل وابسته به دوز LDL-C را ۲۵٪-۵ کاهش می دهد.

## موارد مصرف نیکوتینیک اسید

اصلی ترین مصرف نیکوتینیک اسید، درمان هیپرتری گلیسریدمی است اما با توجه به عوارض جانبی دارو و وجود دیگر داروهای موثر امروزه برای این منظور به ندرت به کار می رود.

مهمترین مورد مصرف نیکوتینیک اسید "پایین بودن مجزای HDL-C" (isolated low HDL-C) است. بیماران دچار این عارضه نه LDL-C بالا دارند و نه VLDL بالا، ولی ظاهراً به دلایل ژنتیکی، در ساخت HDL مشکل دارند و HDL-C آنها پایین است (عموماً کمتر از ۳۰ میلی گرم در دسی لیتر). این بیماران در معرض خطر آترواسکلروز زودرس هستند و نیکوتینیک اسید تنها داروی موثر برای آنهاست (کاهش وزن، افزایش فعالیت و خودداری از کشیدن سیگار از دیگر اقداماتی هستند که برای افزایش HDL توصیه می شوند).

## عوارض جانبی نیکوتینیک اسید

نیکوتینیک اسید دارای عوارض جانبی شایع و بعضاً شدیدی است که مصرف آن را برای بیماران بسیار مشکل می سازد و دقیقاً به دلیل همین مسئله مصرف آن بسیار کم است.

شایع ترین عارضه ی جانبی که تقریباً تمام بیماران از آن شکایت میکنند، برافروختگی (flushing) و خارش (pruritus) است که حدود نیم ساعت پس از مصرف دارو و عموماً در گردن، کمر بند شانه ای و دست ها ظهور می کنند.

این عارضه به دلیل آزادی پروستاگلاندین ها روی می دهد. مصرف آسپیرین و داروهای هم خانواده آن پیش از مصرف هر دوز از نیکوتینیک اسید، عارضه فوق را تخفیف می دهد. عوارض فوق به طور معمول بعد از گذشت یک تا دو هفته از مصرف دارو کاهش می یابند.

نیکوتینیک اسید معده را به شدت تحریک می کند و موجب دل آشوبه و دل درد در بسیاری از بیماران می شود. به همین دلیل توصیه می شود دارو حتماً همراه با غذا مصرف شود. مصرف نیکوتینیک اسید در بیمارانی که سابقه ی زخم پپتیک دارند ممنوع است.

نیکوتینیک اسید موجب هیپرگلیسمی می شود و در تجویز آن برای بیماران دیابتی، باید دوز داروهای کاهنده قند خون بازنگری شود. نیکوتینیک اسید می تواند افراد پیش دیابتی (افرادی که از نظر ژنوتیپی مستعد دیابت هستند اما دیابت هنوز در آنها ظهور واضحی ندارد) را دچار دیابت واضح بکند که ممکن است حتی پس از قطع دارو برنگردد.

نیکوتینیک اسید موجب هیپراوریسمی (افزایش اوریک اسید در خون) می شود. دارو در بیمارانی که سابقه نقرس دارند منع مصرف دارد و در افراد عادی ممکن است منجر به حملات نقرس شود.

نیکوتینیک اسید هپاتوتوکسیک است و ندرتاً ممکن است موجب آزردهی خطرناک کبد شود. میوزیت از عوارض نادر نیکوتینیک اسید است. دارو موجب خشکی پوست و مخاط می شود. برای بهبود خشکی پوست، از کرم های مرطوب کننده استفاده می شود.

## روغن ماهی

روغن ماهی به واسطه چربی های امگا ۳ موجود در آن، تری گلیسرید را کاهش می دهد. روغن ماهی اثر بارزی بر LDL-C ندارد و حتی ممکن است آن را افزایش دهد. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده اند که شیوع حوادث قلبی-عروقی در جوامعی که از غذاهای دریایی استفاده می کنند کمتر است و این ویژگی را به اثرات ضد التهاب و ضد تجمع پلاکتی روغن ماهی نسبت می دهند. با این حال کارآزمایی های بالینی که اخیراً انجام شده اند نشان داده اند که افزودن روغن ماهی به رژیم درمانی افرادی که تحت درمان با استاتین بوده اند، علی رغم کاهش در میزان تری گلیسرید، اثری بر میزان حوادث قلبی-عروقی نداشته است. به عبارت دیگر به نظر می آید حداقل در افراد تحت درمان استاتین ها، روغن ماهی موجب کاهش بیشتر در عوارض ناشی از آترواسکلروز نمی شود. فرآورده های موجود بسیار متنوع و از نظر میزان چربی های امگا ۳ کاملاً متفاوتند. این امر در انتخاب و تجویز روغن ماهی باید مد نظر باشد. بایستی در نظر داشت که تمام چربی های موجود در کپسول های روغن ماهی، امگا ۳ نیستند. از این رو به جای توجه به میزان تام روغن ماهی که معمولاً به دلایل تبلیغاتی با اندازه بزرگ بر روی فرآورده درج می گردد، باید میزان چربی های امگا ۳ موجود در فرآورده مبنای دوزبندی قرار گیرد. اخیراً در آمریکا و در بعضی از کشورهای اروپایی شکل دارویی خالص از اتیل ایکوزاپنتائوئیک اسید - که یک چربی امگا ۳ است - با نام ژنریک "ایکوزاپنت اتیل" تولید و در دسترس قرار گرفته است.

در افراد دچار دیس لیپیدمی، روغن ماهی برای کنترل هیپر تری گلیسریدمی به کار می رود. باید در نظر داشت که در صورت مصرف روغن ماهی به تنهایی، اثر قابل توجه آن بر میزان تری گلیسرید فقط با مصرف دوزهای بالا (۲ تا ۴ گرم) قابل

مشاهده است و این امر با توجه به اشکال در دسترس در بازار دارویی ایران و مقادیر موجود از چربی های امگا ۳ در آنها، هزینه زیادی را به بیمار تحمیل می کند.

روغن ماهی عارضه جانبی مهمی ندارد. در بعضی از بیماران موجب تحریک خفیف دستگاه گوارش می شود. بیشترین عارضه ای که بیماران از آن شکایت می کنند بادگلو است که معمولاً همراه با بوی نامطبوع ماهی است. علی رغم بی ضرری نسبی روغن ماهی، نگرانی هایی از نظر تشدید خطر خونریزی خصوصاً در افراد تحت درمان با وارفارین و همچنین اختلال در کنترل دیابت با مصرف دوزهای بالا از آن مطرح است.

## داروهای کاهنده چربی های خون

### بررسی میزان یادگیری

در صورتی که مطلب مربوط به هر مورد را آموخته اید، در مقابل آن علامت بزنید. در غیر این صورت مجدداً قسمت مربوطه را مطالعه نمایید.

- لیپوپروتئین های موجود در سرم، وجوه ساختاری و عوامل تشکیل دهنده آنها
- مقایسه لیپو پروتئین ها از نظر اندازه و ترکیبات موجود در آنها
- مسیرهای خارجی و داخلی متابولیسم لیپوپروتئین ها و چربی ها؛ آنزیم ها، کوفاکتورها، آپوپروتئین ها و گیرنده های دخیل در این فرآیندها
- متابولیسم HDL
- طبقه بندی داروهای کاهنده چربی ها
- مکانیسم اثر استاتین ها
- اثر استاتین ها بر لیپوپروتئین ها و چربی های سرم، مقایسه استاتین های موجود در ایران از این جنبه ها با یکدیگر
- موارد مصرف مصوب استاتین ها
- چگونگی ارتباط بین دوز استاتین ها و اثر آنها در کاهش LDL-C
- مضارفات بالقوه استاتین ها در موارد غیر دیس لیپیدمی و علت موثر بودن آنها در این موارد
- عوارض جانبی و تداخلات دارویی مهم استاتین ها و نحوه پایش و مقابله با آنها
- مکانیسم اثر ازتیمایب
- اثر ازتیمایب بر لیپوپروتئین ها و چربی های سرم
- موارد مصرف ازتیمایب
- عوارض جانبی ازتیمایب
- مکانیسم اثر کلستیرامین
- اثر کلستیرامین بر لیپوپروتئین ها و چربی های سرم
- موارد مصرف کلستیرامین
- عوارض جانبی کلستیرامین و نحوه مقابله با آنها
- نکات قابل توصیه به بیمار برای مصرف راحت تر کلستیرامین و احتراز از تداخلات دارویی
- مکانیسم اثر فیبرات ها
- اثر جمفیبروزیل و فنوفیبرات بر لیپوپروتئین ها و چربی های سرم و مقایسه آنها با یکدیگر
- موارد مصرف جمفیبروزیل و فنوفیبرات
- عوارض جانبی و تداخلات دارویی مهم فیبرات ها و نحوه مقابله با آنها؛ مقایسه جمفیبروزیل و فنوفیبرات از این جنبه
- اثر نیکوتینیک اسید بر لیپوپروتئین ها و چربی های سرم
- موارد مصرف نیکوتینیک اسید
- عوارض جانبی مهم نیکوتینیک اسید و نحوه مقابله با آنها
- اثر روغن ماهی بر لیپوپروتئین ها و چربی های سرم
- موارد مصرف روغن ماهی
- عوارض جانبی روغن ماهی

# داروهای کاهنده چربی های خون

## خودآزمایی

۱- با توجه به مسیرهای متابولیسم لیپوپروتئین ها و چربی ها، به نظر شما از چه راه هایی می توان در میزان لیپوپروتئین های خون تغییرات مفیدی ایجاد کرد؟ (فقط به مکانیسم هایی که در حال حاضر توسط داروها تحت تاثیر قرار می گیرند اکتفا نکنید و راه های دیگری نیز که اثر بر آنها به طور بالقوه می تواند مفید باشد را نیز مطرح کنید)

۲- برای کاهش LDL-C بیمار، آتورواستاتین را با دوز ۲۰ میلی گرم تجویز کرده ایم اما میزان کلسترول در حد دلخواه کاهش نیافته است. اگر دوز را به ۴۰ میلی گرم افزایش دهیم باید انتظار چه مقدار کاهش در کلسترول را داشته باشیم؟

۳- آیا شروع مصرف استاتین ها در کسی که قبلاً به واسطه کلسترول بالا دچار تصلب شرایین و تنگی شریان کرونری شده است می تواند مفید باشد؟ چرا؟

۴- آیا مصرف استاتین ها در افرادی که دارای کلسترول طبیعی هستند اما واجد دیگر عوامل خطر بیماری های قلبی-عروقی هستند (مثلاً دیابت) می تواند مفید باشد؟

۵- آیا فیبرات ها در درمان هیپرتری گلیسریدمی جایی دارند؟ در درمان هیپرکلسترولمی چگونه؟

۶- با آنکه از تیمایب هم کلسترول را کاهش می دهد اما همچنان استاتین ها خط اول درمان هیپرکلسترولمی به حساب می آیند و شواهدی دال بر اثر بیشتر آنها در کاهش حوادث قلبی عروقی در مقایسه با از تیمایب وجود دارد. چه توجیهی می توانید ارائه دهید؟

۷- با توجه به اینکه حد اکثر ساخت کلسترول در کبد در ساعات شب صورت می گیرد توصیه می شود لوآستاتین در عصر مصرف شود با این حال این توصیه در مورد آتورواستاتین موردی ندارد. چرا؟

۸- مهمترین ویژگی نیکوتینیک اسید در مقایسه با استاتین ها و فیبرات ها چیست؟

۹- به نظر شما در هر یک از حالات زیر، روال استفاده از داروهای کاهنده چربی به چه صورت خواهد بود؟

الف- بیمار با LDL-C بالا

ب- بیمار با VLDL و TG بالا

ج- بیمار با LDL-C بالا و VLDL و TG بالا

۱۰- در چه مواردی ممکن است با اینکه استاتین ها و فیبرات ها به طور معمول انتخاب اول باشند، مصرف آنها ممنوع باشد؟

۱۱- برای درمان دیس لیپیدمی چه توصیه های غیر دارویی برای بیمار خود دارید؟

۱۲- بر اساس باور عمومی، سیر و شوید در کاهش چربی های خون موثرند. با استفاده از اینترنت صحت این عقیده را بررسی کنید.

۱۳- در تعدادی از مطالعات اپیدمیولوژیک مشاهده شده است که مصرف رژیم های غذایی دریایی اثر بارزی بر تشکیل پلاک آترواسکلروز ندارد اما احتمال حوادث قلبی عروقی را به شکل معنی دار کاهش می دهد. تفسیر این یافته چیست؟

۱۴- در متنی که مطالعه کردید، در صفحه ۱۲ اشاره به نوعی از مطالعات بالینی شده که "کار آزمایشی بالینی دو سو کور تصادفی شده" نام دارد و در صفحه ۱۴ نیز نام نوع دیگری از مطالعات بالینی که متا آنالیز (meta analysis) و کوهورت نام دارند، آمده است. این مطالعات چه هستند؟ چرا و چگونه انجام می گیرند؟ چه اطلاعاتی را به دست می دهند؟