



North Khorasan University
of Medical Sciences

فارماکولوژی بالینی داروهای موثر بر دیس لیپیدمی



انجمن فارماکولوژی پایه و بالینی ایران
Iranian society of basic and clinical pharmacology

isbcp.ir

دکتر امیررضا افشاری

داروساز و متخصص فارماکولوژی

عضو هیات علمی و استادیار تمام وقت دانشکده پزشکی

عضو انجمن علمی فارماکولوژی پایه و بالینی ایران

E-mail: Amirreza.Afshari2@gmail.com



Dr.Afshariar

تعاریف

لیپوپروتئین

ماکرومولکولهای پیچیده ای در جریان خون که در حمل و نقل لیپیدها نقش دارند.

آپولیپوپروتئین

پروتئین هایی که بر سطح لیپوپروتئین ها واقع شده اند و در تنظیم متابولیسم و برداشت آنها توسط سلولها نقش دارند.

لیپوپروتئین با دانسیته کم (LDL)

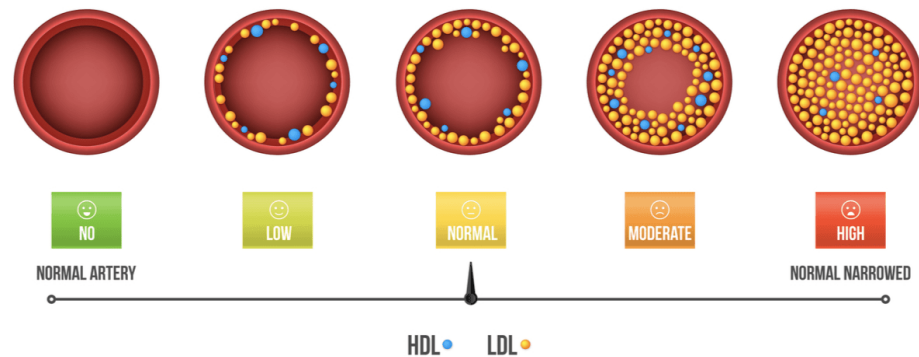
لیپوپروتئین هایی حاوی کلسترول که جهت تنظیم میزان برداشت توسط کبد و سایر سلول ها، به گیرنده های LDL نیاز دارند.

افزایش غلظت LDL با بروز آترواسکلروز همراهی زیادی دارند.

لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL)

لیپوپروتئین هایی حاوی کلسترول که وظیفه انتقال کلسترول از بافت به کبد را بر عهده دارند. غلظت پایین این مولکول ها همراهی زیادی با آترواسکلروز دارد.

CHOLESTEROL



➤ لیپوپروتئین با دانسیته بسیار کم (VLDL)

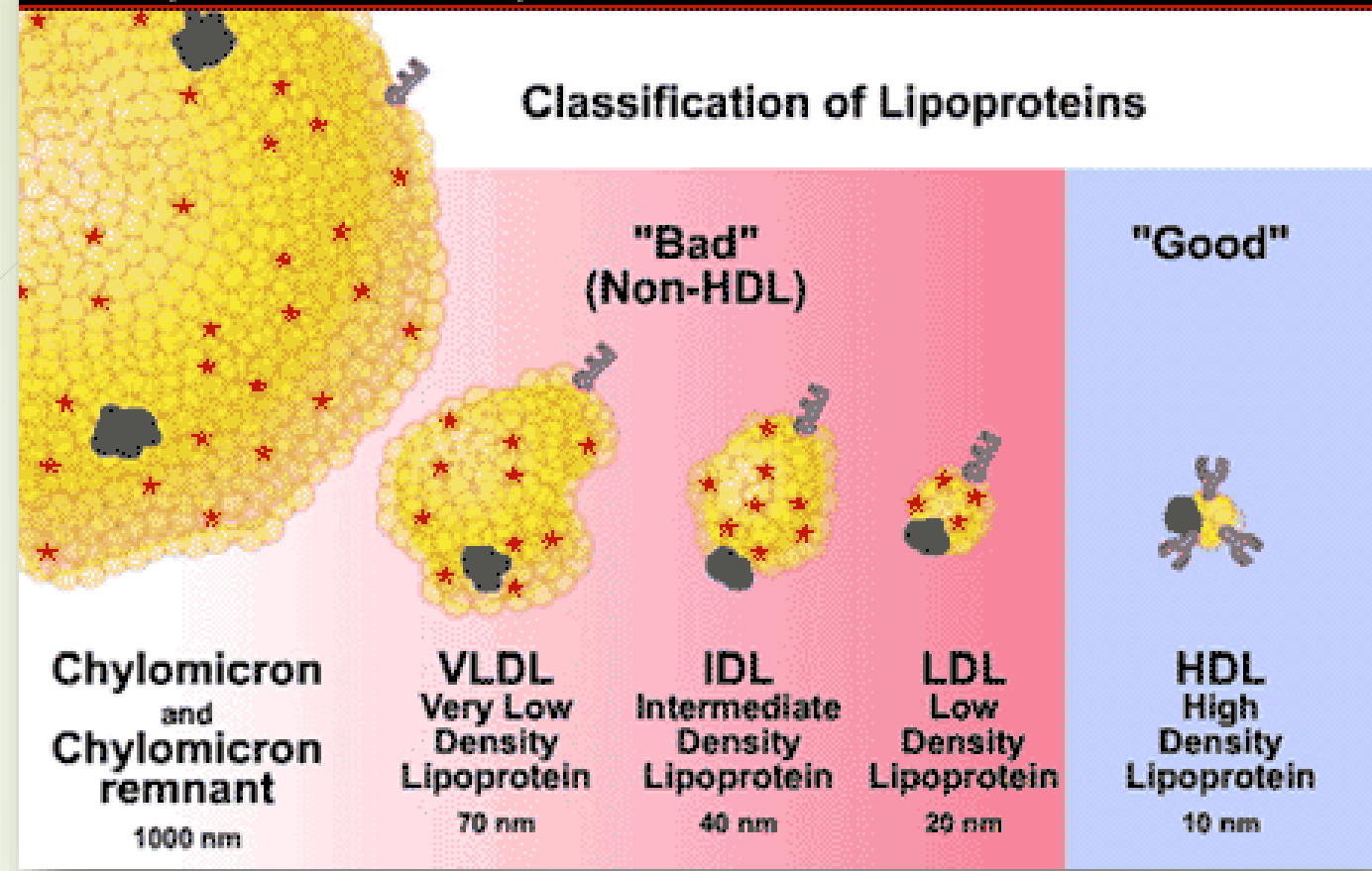
➤ لیپوپروتئین هایی حاوی کلسترول و تری گلیسرید که توسط کبد ترشح شده و بدین وسیله تری گلیسرید را به بافت های محیطی منتقل می کند. همچنین پیش ساز LDL می باشند.

➤ آنزیم HMG-CoA ردوکتاز

➤ ۳ هیدروکسی ۳ متیل گلووتاریل - کوآنزیم A ردوکتاز آنزیمی است که مرحله محدودکننده سرعت سنتز کلسترول را کاتالیز می کند.

➤ لیپوپروتئین لیپاز (LPL)

➤ آنزیمی که بطور عمده در سطح سلولهای اندوتلیال موجود است. این آنزیم اسیدهای چرب آزاد را از تری گلیسرید موجود در لیپوپروتئین ها آزاد می کند. این اسیدهای چرب آزاد به داخل سلولها منتقل می شود.



	Composition	Density	Size
Chylomicrons	TG >> C, CE	Low	Large
VLDL	TG > CE	↓	↑
IDL	CE > TG		
LDL	CE >> TG		
HDL	CE > TG	High	Small

➤ اهمیت **کلسترول** در سنتز اسید صفراوی، سنتز استروئیدها، و تشکیل غشای سلولی است. منابع کلسترول، کبد و مواد غذایی است.

➤ اکثریت ۳۲ میلیون نفری که هر ساله در جهان دچار حملات قلبی می شوند، دارای یک یا چند عامل خطر زمینه ساز شامل فشار خون بالا، دیابت، مصرف دخانیات، تغذیه نامناسب، چربی خون بالا و کم تحرکی هستند که اکثر آنها قابل کنترل یا تصحیح می باشند.

➤ تحقیقات نشان داده است که LDL بالا مهمترین نقش را در ایجاد آترواسکلروز و بیماری های عروق کرونر ایفا می کند. تخمین زده می شود که در دنیا کلسترول بالا عامل ایجاد ۱۸٪ از بیماری های عروقی مغز و ۵۶٪ از بیماری های ایسکمیک قلبی است که این میزان حدود ۷.۹٪ موارد مرگ را در بر می گیرد.

➤ بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی، در سال ۲۰۰۸، حدود ۳۹٪ از بالغین ۲۵ سال به بالا، میزان کلسترول بالا داشته اند. بر اساس همین گزارش، ۵۴.۱٪ از جمعیت ایران مبتلا به هیپرکلسترولمی بوده اند. این میزان در مقایسه با سایر کشورها زیاد می باشد. در این گزارش ها، هیپر کلسترولمی با میزان کلسترول توتال بیشتر از 5 mmol/liter یا 193 mg/dl بالا تعریف شده است.

➤ در گزارش وزارت بهداشت، میزان متوسط کلسترول توتال در ایران در سال ۱۳۸۵، ۱۸۵ و شیوع کلسترل بالاتر از ۲۰۰، ۳۲.۸٪ گزارش شده است. همچنین شیوع تری گلیسرید بالا در ایران در سال ۱۳۸۶ ۱۹٪، کلسترول توتال بالا در سال ۱۳۸۶، ۳۳٪ و در سال ۱۳۸۳، ۴۴٪ گزارش شده است.

- دیس لیپیدمی یک عامل خطر برای ایجاد بیماری های قلبی عروقی آترواسکلروتیک (ASCVD) است که شامل بیماری عروق کرونر، بیماری عروق مغزی و بیماری شریان محیطی است. اگرچه دیس لیپیدمی یک عامل خطر برای ASCVD است، سطوح غیرطبیعی به این معنی نیست که باید داروهای کاهش دهنده چربی شروع شود. عوامل دیگری مانند شرایط همراه و سبک زندگی علاوه بر دیس لیپیدمی، در ارزیابی خطر قلبی عروقی در نظر گرفته می شود.
- در کشورهای توسعه یافته، بیشتر دیس لیپیدمی ها هیپرلیپیدمی هستند. یعنی افزایش لیپیدها در خون. این اغلب به دلیل رژیم غذایی و سبک زندگی است.

➤ نکته:

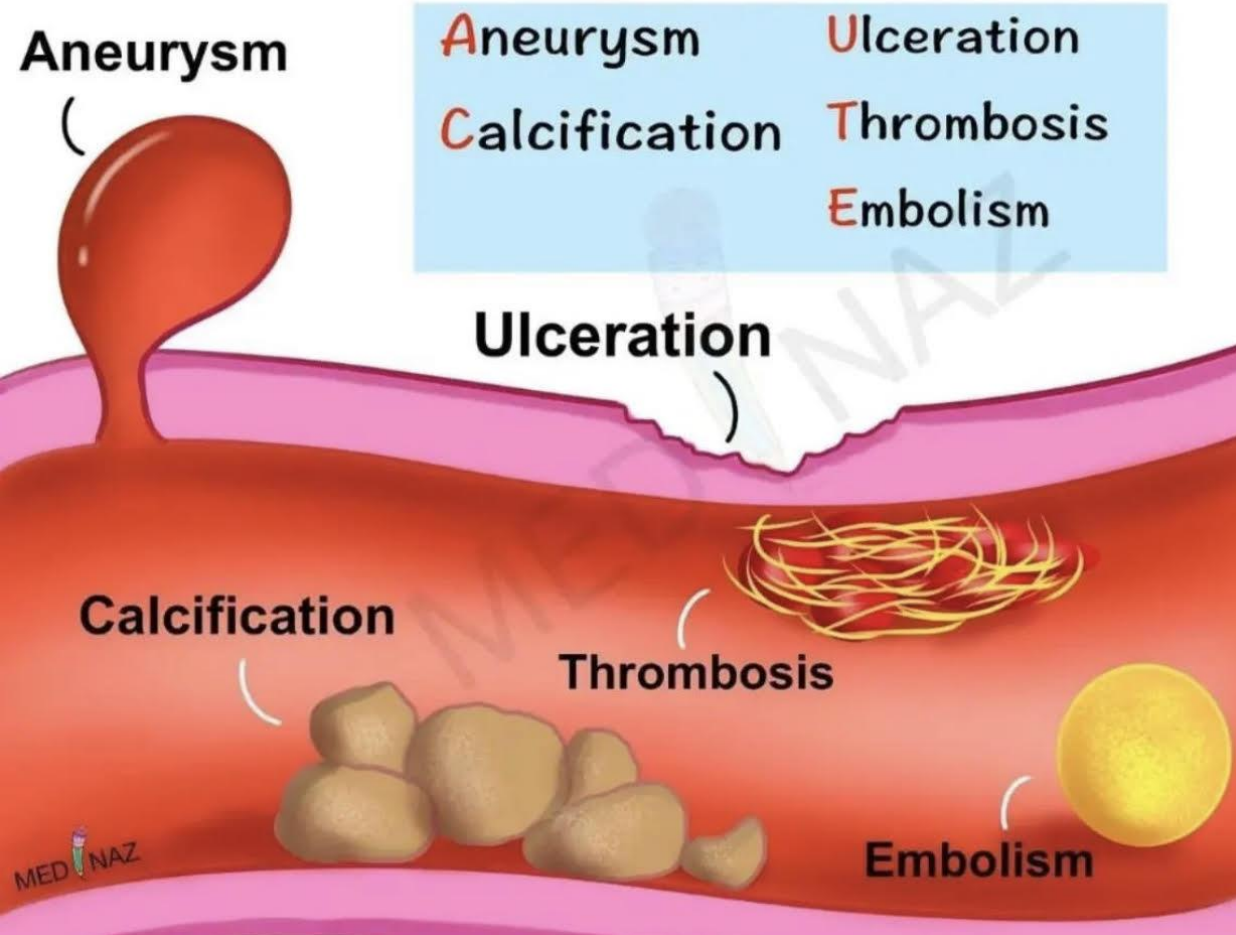
➤ افزایش طولانی مدت مقاومت به انسولین نیز می تواند منجر به دیس لیپیدمی شود.

آترواسکلروزیس

۸

Atherosclerosis Complications

"ACUTE"



▶ آترواسکلروز نخستین علت مرگ و میر در جهان غرب به شمار می رود.

▶ خطر آترواسکلروز ارتباط مستقیمی با کلسترول سرم دارد.

▶ LDL هدف اولیه مداخله است.

▶ سطح "بهینه" برای LDL برای همه بزرگسالان: کمتر از ۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر.

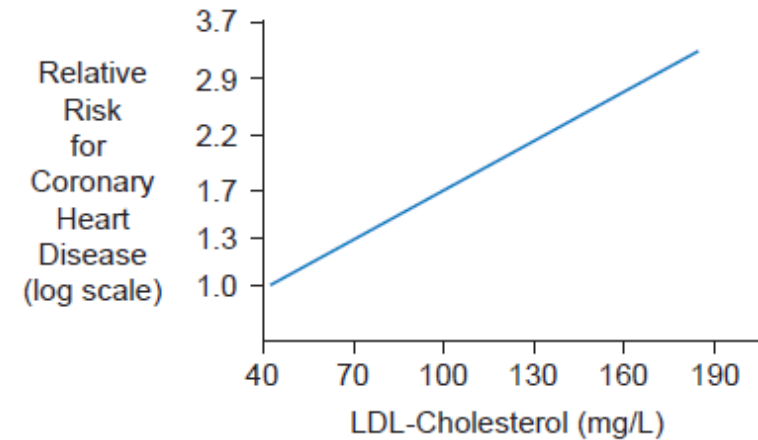
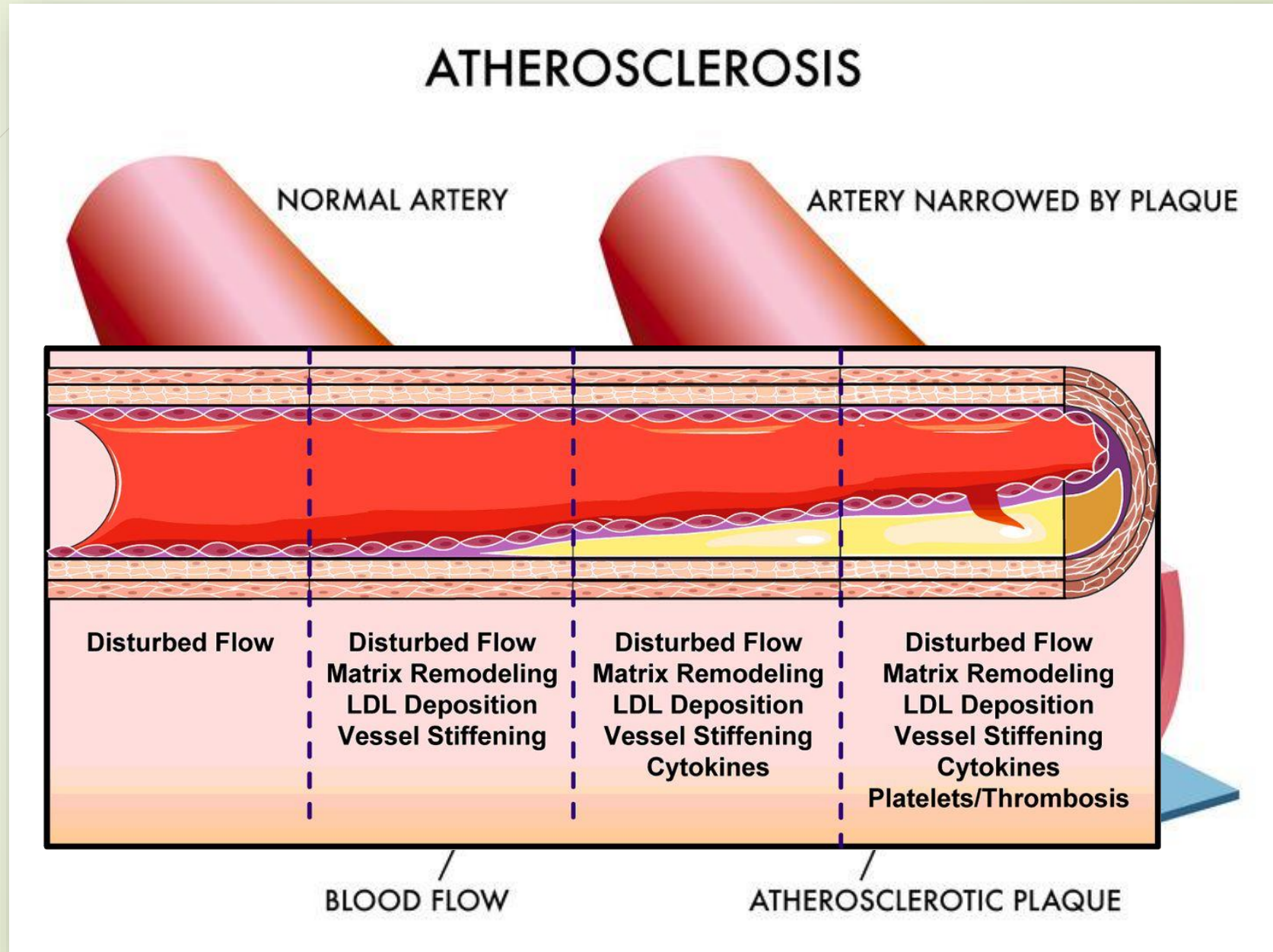


FIGURE 13-6 Log-linear relationship between low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels and relative risk for coronary heart disease. (Adapted with permission from Grundy SM et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:e149.)



	Increases	Decreases
<u>Lipid</u>	• <u>Hyperlipidemia</u>: <u>lipids</u> • Hypercholesterolemia: <u>cholesterol</u>. <u>Familial hypercholesterolemia</u> is a specific form of hypercholesterolemia due to a defect on <u>chromosome 19</u> (19p13.1-13.3). • Hyperglyceridemia: <u>glycerides</u> • <u>Hypertriglyceridemia</u>: <u>triglycerides</u>	• <u>Hypolipidemia</u> • <u>Hypocholesterolemia</u>: <u>cholesterol</u>
<u>Lipoprotein</u>	• Hyperlipoproteinemia: <u>lipoproteins</u> (usually <u>LDL</u> unless otherwise specified) • Honemia: <u>chylomicrons</u>	• <u>Hypolipoproteinemia</u>: <u>lipoproteins</u> • <u>Abetalipoproteinemia</u>: beta <u>lipoproteins</u> • <u>Tangier disease</u>: <u>high density lipoprotein</u>
Both	• <u>Combined hyperlipidemia</u>: both <u>LDL</u> and <u>triglycerides</u>	

➤ انواع دیس لیپیدی ها را به دو روش مجزا طبقه بندی می کنند.

➤ یکی از راهها تظاهر آن در بدن است (از جمله نوع خاصی از چربی که افزایش می یابد).

➤ راه دیگر به دلیل علت زمینه ای این بیماری (ژنتیکی یا ثانویه به شرایط دیگر) است.

➤ سه سطح اصلی خونی که برای ارزیابی دیس لیپیدی جمع آوری می شود عبارتند از TG، HDL، و LDL.

➤ **سطوح بالای TG** (بیش از ۱۵۰ میلی گرم بر دسی لیتر ناشتا) می تواند نشان دهنده دیس لیپیدی باشد. TG ها از

طریق خون با استفاده از VLDL به عنوان یک حامل منتقل می شوند. یکی از مواردی که در اندازه گیری سطح TG

باید به آن توجه کرد این است که برای به دست آوردن یک نتیجه دقیق **به ناشتا بودن به مدت ۸ تا ۱۲ ساعت نیاز** است

زیرا نتایج TG غیر ناشتا ممکن است به طور کاذب افزایش یابد.

اگر TG بیشتر از ۱۰۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر باشد، باید حتما درمان شود، زیرا هیپرتری گلیسریدمی شدید یک عامل خطر برای پانکراتیت حاد است.

(Acute pancreatitis secondary to hypertriglyceridemia)

➤ سطح خون دیگری که برای ارزیابی دیس لیپیدی جمع آوری می شود HDL است.

➤ HDL از لیپیدهای بسیار کم و مقدار زیادی پروتئین تشکیل شده است.

➤ عملکردهای HDL:

➤ جلوگیری از تشکیل پلاک، ارتقاء سلامت قلب و عروق مانند اثرات آنتی اکسیدانی، محافظت در برابر ترومبوز، حفظ عملکرد اندوتلیال و حفظ ویسکوزیته خون پایین.

➤ با توجه به عملکرد مثبت کلسترول HDL، سطح پایین آن نشان دهنده دیس لیپیدی است و یک عامل خطر برای عوارض است.

➡ آزمایش تشخیصی دیگری که اغلب مورد بررسی قرار می گیرد، LDL است.

➡ LDL از کلسترول، TG، فسفولیپیدها و آپولیپوپروتئین ها تشکیل شده اند. مولکول های LDL-C به اندوتلیوم رگ های خونی متصل می شوند و باعث تشکیل پلاک می شوند. هنگامی که پلاک ها تشکیل می شوند، LDL-C شناور در جریان خون می تواند به پلاک ها بچسبد و باعث تجمع بیشتر شود. علاوه بر تشکیل پلاک، مولکول های LDL-C می توانند تحت اکسیداسیون قرار گیرند. اکسیداسیون می تواند باعث تجمع بیشتر کلسترول و آزادسازی سایتوکین های التهابی شود که به رگ های خونی آسیب می رساند.

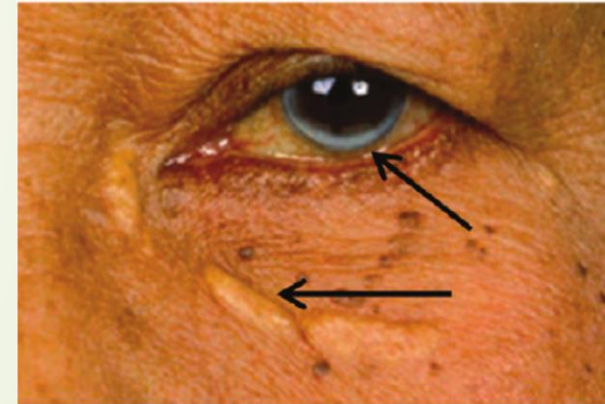
➡ به دلیل اثرات مخرب LDL-C، سطوح بالای آن خطر ابتلا به بیماری های قلبی عروقی را افزایش می دهد و نشان دهنده دیس لیپیدی است.

➤ دیس لیپیدی ها را نیز می توان بر اساس علت زمینه ای نیز طبقه بندی کرد: اولیه، ثانویه یا ترکیبی از هر دو.

➤ دیس لیپیدی های اولیه به دلیل اختلالات ژنتیکی ایجاد می شوند که می توانند باعث ایجاد سطوح غیر طبیعی چربی بدون هیچ گونه فاکتور خطر آشکار دیگری شوند. افراد مبتلا به دیس لیپیدی های اولیه در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به عوارض دیس لیپیدی، مانند بیماری قلبی عروقی آترواسکروتیک، در سنین پایین تر هستند. برخی از اختلالات ژنتیکی رایج مرتبط با دیس لیپیدی های اولیه عبارتند از: هیپرکلسترولمی هموزیگوت یا هتروزیگوت، هیپرتری گلیسریدی خانوادگی، هیپرلیپیدی ترکیبی و اختلالات متابولیسم HDL.

➤ در هیپرکلسترولمی خانوادگی، جهش در LDLR، PCSK9 یا APOB معمولاً دلیل این امر است و این جهش ها منجر به LDL بالا می شود. در هیپرلیپیدی ترکیبی، تولید بیش از حد apoB-100 در کبد وجود دارد. این باعث می شود که مقادیر بالایی از مولکول های LDL و VLDL تشکیل شود.

➤ یکی از علائم منحصر به فرد دیس لیپیدی های اولیه این است که بیماران اغلب با پانکراتیت حاد یا گزانتوما (رسوبات لیپیدی موضعی) در پوست، پلک ها یا اطراف قرنیه مراجعه می کنند. سطوح بالای LDL می تواند باعث ایجاد گزانتوم تاندون در تاندون های آشیل، آرنج و زانو و روی مفاصل شود.



➡ بر خلاف دیس لیپیدمی های اولیه، دیس لیپیدمی های ثانویه بر اساس عوامل محیطی یا شیوه زندگی قابل تغییر است.

➡ برخی از بیماری هایی که با خطر بالاتر دیس لیپیدمی مرتبط هستند عبارتند از دیابت قندی کنترل نشده، بیماری کبدی کلستاتیک، بیماری مزمن کلیه، کم کاری تیروئید و سندرم تخمدان پلی کیستیک.

➡ مصرف بیش از حد الکل، کربوهیدرات های زیاد، و رژیم های غذایی سرشار از چربی های اشباع که خطر بیشتری دارند.

علل ایجاد کننده دیس لیپیدی ثانویه

تiazید ها

بتابلاکر ها

کورتیکواستروئید ها

سیکلوسپورین

تاکرولیموس

OCPs (ترکیبات حاوی استروژن)

آنتی سایکوتیک های آتیپیکال

دیابت

چاقی

لیپودیستروپی

هایپوتیروئیدی

سندروم نفروتیک

➡ در مورد اینکه چه زمانی باید غربالگری دیس لیپیدمی شروع شود، اتفاق نظر روشنی وجود ندارد.

➡ آپتودیت، غربالگری مردان در سن ۳۵ سالگی و زنان را در سن ۴۵ سالگی در افرادی که هیچ گونه خطر

بیماری قلبی عروقی ندارند، پیشنهاد می کند. همه افراد بدون در نظر گرفتن سن، در صورت داشتن

عوامل خطر ذکر شده در زیر باید غربالگری شوند. خطر قلبی عروقی را می توان با استفاده از امتیاز خطر

فرامینگهام (FRS) تعیین کرد و باید هر ۵ سال یک بار برای بیماران ۴۰ تا ۷۵ ساله مورد ارزیابی مجدد

قرار گیرد.

ریسک فاکتورهای ابتلا به دیس لیپیدمی

➤ سابقه خانوادگی دیس لیپیدمی

➤ سیگار کشیدن فعلی

➤ دیابت شیرین

➤ فشار خون

➤ چاقی ($BMI > 30$ کیلوگرم بر متر مربع)

➤ آترواسکلروز

➤ سابقه خانوادگی بیماری زودرس عروق

کرونر

➤ عفونت HIV

➤ اختلال در نعوظ

➤ بیماری مزمن کلیه

➤ ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$)

➤ آنوریسم شکمی

➤ بیماری مزمن انسدادی ریه

➤ تظاهرات بالینی هیپرلیپیدمی ها (گزانتلاسما،

گزانتوما، قوس قرنیه زودرس)

➤ اختلالات فشار خون بارداری

➤ بیماری التهابی روده

TABLE 13-6
NCEP ATP III Classifications of Blood Lipids⁸

LDL-Cholesterol

<100 mg/dL	Optimal
100–129 mg/dL	Near optimal or above optimal
130–159 mg/dL	Borderline high
160–189 mg/dL	High
≥190 mg/dL	Very high

Total Cholesterol

<200 mg/dL	Desirable
200–239 mg/dL	Borderline high
≥240 mg/dL	High

HDL-Cholesterol

<40 mg/dL	Low
≥60 mg/dL	High

Triglycerides

<150 mg/dL	Normal
150–199 mg/dL	Borderline high
200–499 mg/dL	High
>500 mg/dL	Very high

HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; NCEP ATP III, National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III.

اهداف درمان



راهکارهای درمانی هایپرلیپیدمی: غیردارویی

➡ در صورتی که TG بیمار بین ۴۹۹-۲۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر باشد، بیمار را به مدت ۶ تا ۱۲ هفته تحت درمان تغییر شیوه زندگی قرار میدهیم و در صورتی که هدف TG حاصل نشود، درمان دارویی آغاز میگردد.

➡ پس، آزمایش ۳ ماهه تغییرات رژیم غذایی در پیشگیری اولیه قبل از در نظر گرفتن دارو توصیه می شود، اما در پیشگیری ثانویه و در افراد در معرض خطر، داروهای کاهش دهنده کلسترول همراه با اصلاح رژیم غذایی استفاده می شود.

➡ **رژیم های غذایی توصیه شده شامل:** رژیم غذایی DASH، رژیم مدیترانه ای، رژیم غذایی با شاخص گلیسمی پایین، رژیم پورتفولیو (نوعی رژیم گیاهخواری است که در سال ۲۰۰۳ به منظور کاهش سطح کلسترول خون طراحی گردید. این رژیم تاکید بر مصرف مجموعه ای از مواد غذایی که باعث کاهش سطح کلسترول سرم می شود را دارد. فیبرهای محلول، سویا، استرول های گیاهی و مغزها مجموعه ای از مواد غذایی و رژیم گیاهخواری است.)

➡ توجه: بیمارانی که خطر بالای CVD دارند، حداقل ۲ وعده در هفته ماهی مصرف کنند (که یک وعده آن روغن ماهی را شامل شود)

➡ سایر اصلاحات سبک زندگی شامل کاهش وزن (۵ تا ۱۰ درصد کاهش وزن بدن) و کاهش چاقی شکمی، ۳۰ تا ۶۰ دقیقه در روز ورزش با شدت متوسط، ترک سیگار، قطع الکل، مدیریت استرس و ۶ تا ۸ ساعت خواب شبانه است.

راهکارهای درمانی هایپرلیپیدمی: غیردارویی

۲۳

ماده غذایی	میزان دریافت توصیه شده
چربی اشباع	کمتر از ۷٪ کالری کل
مانند روغن آفتابگردان، ذرت، سویا polyچربی غیر اشباع	تا ۱۰٪ کالری کل
مانند روغن زیتون و روغن کانولا monoچربی غیر اشباع	تا ۲۰٪ کالری کل
چربی کل	۳۰٪ کالری کل
کربوهیدرات	۵۰٪ تا ۶۰٪ کالری کل
فیبر	۲۰ تا ۳۰ گرم در روز (حداقل ۵ سهم میوه و سبزیجات)
پروتئین	تقریباً ۱۵٪ کالری کل
کلسترول	کمتر از ۲۰۰ میلی گرم در روز
کالری کل	تعادل انرژی دریافتی و مصرفی برای نگهداری وزن مطلوب

راهکارهای درمانی هایپرلیپیدمی: دارویی

➤ بر اساس نمرات خطر فرامینگهام، آستانه های مختلفی وجود دارد که نشان می دهد آیا درمان باید شروع شود یا خیر. افراد با نمره ۲۰ درصد در معرض خطر قلبی عروقی بالا، امتیاز ۱۰ تا ۱۹ درصد نشان دهنده خطر متوسط و بیماران با امتیاز کمتر از ۱۰ درصد در معرض خطر پایین در نظر گرفته می شوند. درمان با استاتین و مداخلات غیردارویی در افرادی که خطر قلبی عروقی بالایی دارند اندیکاسیون دارد.

➤ در افراد در معرض خطر متوسط یا کم خطر، استفاده از استاتین درمانی به عوامل فردی بیمار مانند سن، سطح کلسترول و عوامل خطر بستگی دارد.

➤ استاتین ها به عنوان داروهای خط اول در نظر گرفته می شوند، اما اگر اهداف لیپیدی با استاتین درمانی به دست نیاید یا اگر آنها تحمل نشوند، می توان داروهای دیگر را جایگزین کرد. برای مثال:

➤ برای کاهش LDL: مهارکننده های HMG-CoA ردوکتاز، رزین ها، ازتیمایب، نیاسین

➤ برای کاهش تری گلیسرید و VLDL و افزایش غلظت HDL: مشتقات اسید فیبریک، نیاسین، امگا ۳

هدف اول در درمان هایپرلیپیدی، اصلاح LDL است. میزان LDL هدف بر اساس فاکتور زیر تعیین میشود:

➤ میزان خطر ۱۰ ساله ابتلا به بیماری قلبی عروقی بر اساس سیستم نمره دهی فرامینگهام که در محاسبه آن موارد زیر در نظر گرفته شده است:

➤ جنس (نمره تمام موارد زیر در زنان و مردان متفاوت می باشد)

➤ سن

➤ میزان کلسترول کل

➤ سیگار

➤ میزان کلسترول HDL

➤ فشار خون سیستولیک

عوامل خطر اصلی ابتلا به بیماری قلبی (CVD):

سن: مرد < ۴۵ سال و زن < ۵۵ سال

HDL پایین (کمتر از ۴۰ میلی گرم بر میلی لیتر)

سیگار

فشار خون بالا (بالا تر از ۱۴۰/۹۰ یا مصرف داروهای ضد فشار خون)

سابقه فامیلی CHD (Premature CHD) در خویشاوند درجه یک مرد کمتر از ۵۵ سال یا در خویشاوند درجه یک زن کمتر از ۶۵ سال)

نکته: افرادی که بیماری قلبی عروقی شناخته شده مانند CHD (آنژین، MI، استروک، TIA و بیماری عروق محیطی) دارند، نیاز به ارزیابی خطر ابتلا به بیماری قلبی عروقی بر اساس سیستم نمره دهی فرامینگهام ندارند و به محض تشخیص، تحت درمان دارویی قرار میگیرند.

بررسی فرامینگهام

<https://ccs.ca/frs/>

➡ هدف LDL بر اساس فاکتورهای خطر بیماری های قلبی عروقی:

تعداد فاکتورهای خطر بیماری قلبی عروقی	گروه خطر (بر اساس خطر بیماری قلبی عروقی ۱۰ ساله)	هدف LDL (mg/dl)	میزان LDL که با آن تغییر شیوه زندگی شروع می شود (mg/dl)	میزان LDL که با آن درمان دارویی شروع می شود (mg/dl)
۰-۱ مورد فاکتور خطر		کمتر از ۱۶۰	۱۶۰	۱۹۰ (۱۶۰ - ۱۹۰ بسته به شرایط بیمار دارد)
۲ یا بیشتر از ۲ مورد فاکتور خطر	کمتر از ۱۰٪	کمتر از ۱۳۰	۱۳۰	۱۶۰ (۱۵۹ - ۱۳۰ بسته به شرایط بیمار دارد)
	۱۰٪ - ۲۰٪	کمتر از ۱۰۰	۱۰۰	۱۲۹ (۱۰۰ - ۱۲۹ بسته به شرایط بیمار دارد)
	بیشتر از ۲۰٪ (پر خطر)	کمتر از ۱۰۰	LDL با هر میزان	LDL با هر میزان

TABLE 13-4

NCEP ATP III Major Risk Factors That Modify LDL-C Goals⁸

Positive Risk Factors (↑ Cardiovascular Risk)

Age: Man ≥ 45 years

Woman ≥ 55 years

Family history of a premature CHD (definite MI or sudden death before 55 years in father or other male first-degree relative or before 65 years in mother or other female first-degree relative)

Current cigarette smoking

Hypertension ($\geq 140/90$ mm Hg or on antihypertensive drugs)

Low HDL-C (<40 mg/dL)

Negative Risk Factor (↓ Cardiovascular Risk, Protective)

High HDL-C (≥ 60 mg/dL)

➡ هدف دوم: اصلاح Non HDL Cholesterol

➡ در بیشتر منابع، میزان هدف برای Non HDL Cholesterol، 30 mg/dL بیشتر از هدف تعیین شده برای LDL تعریف شده است.

➡ با توجه به این که Non HDL Chol نمادی از LDL و TG و سایر لیپیدهای خون (که مقادیر آنها ناچیز است) می باشد، معمولاً پس از درمان LDL بالا، اصلاح TG (رساندن TG به کمتر از 200 mg/dL) و در افراد دارای ریسک فاکتور بیماری قلبی عروقی به کمتر از 150 mg/dL در نظر گرفته میشود.

➡ هدف سوم: اصلاح HDL

➡ پس از رسیدن به اهداف فوق، اصلاح HDL تا میزان بیشتر از 40 mg/dL در مردان و بیشتر از 50 mg/dL در زنان در نظر گرفته میشود.

سوال؟؟

۳۰

سطح افزایش یافته سرمی کدامیک از گزینه های زیر با کاهش خطر آترواسکلروز همراهی دارد؟

۱- کلسترول

HDL 

۳- LDL

۴- VLDL

افزایش غلظت سرمی LDL و کلسترول توتال با افزایش خطر آترواسکلروز همراه است ولی افزایش غلظت HDL با کاهش خطر بروز آترواسکلروز همراهی دارد.

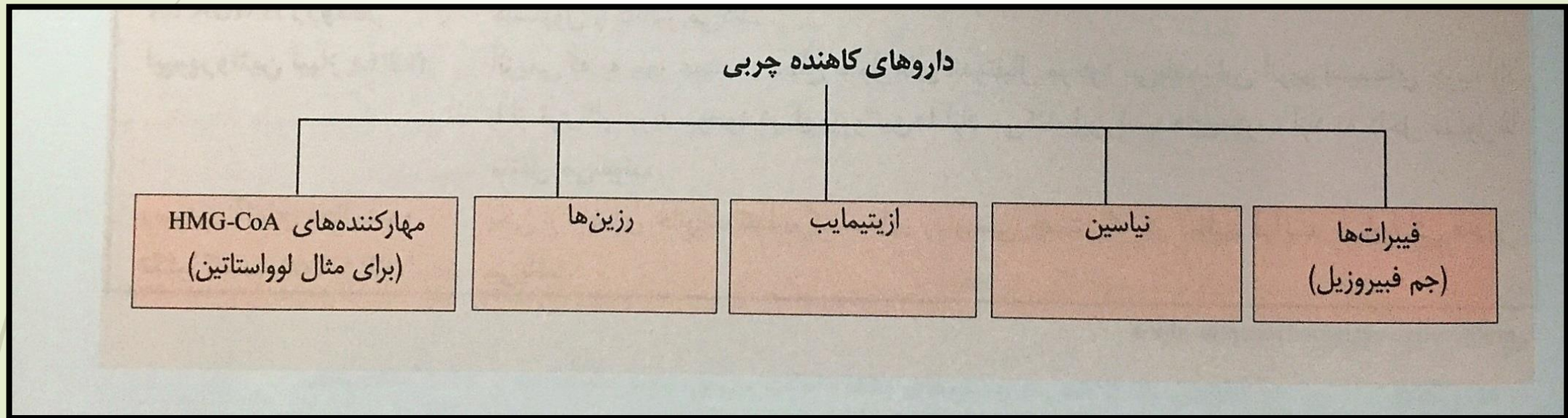
در صورت وجود بیماری قلبی عروقی شناخته شده مانند نقص مادرزادی قلب (CHD)، آنژین، استروک، TIA، DM، و بیماری عروق محیطی، هدف LDL:

$$\text{LDL} < 70 \text{ mg/dL}$$

اگر دو مورد از موارد زیر بود:

سن، سابقه فامیلی، $HDL < 40$ ، فشار خون، و سیگار
هدف LDL:

$LDL < 130 \text{ mg/dL}$



کیس بالینی

خانم ۵۸ ساله جهت چکاپ به پزشک خود مراجعه کرده است.

PMH: HTN 10 years

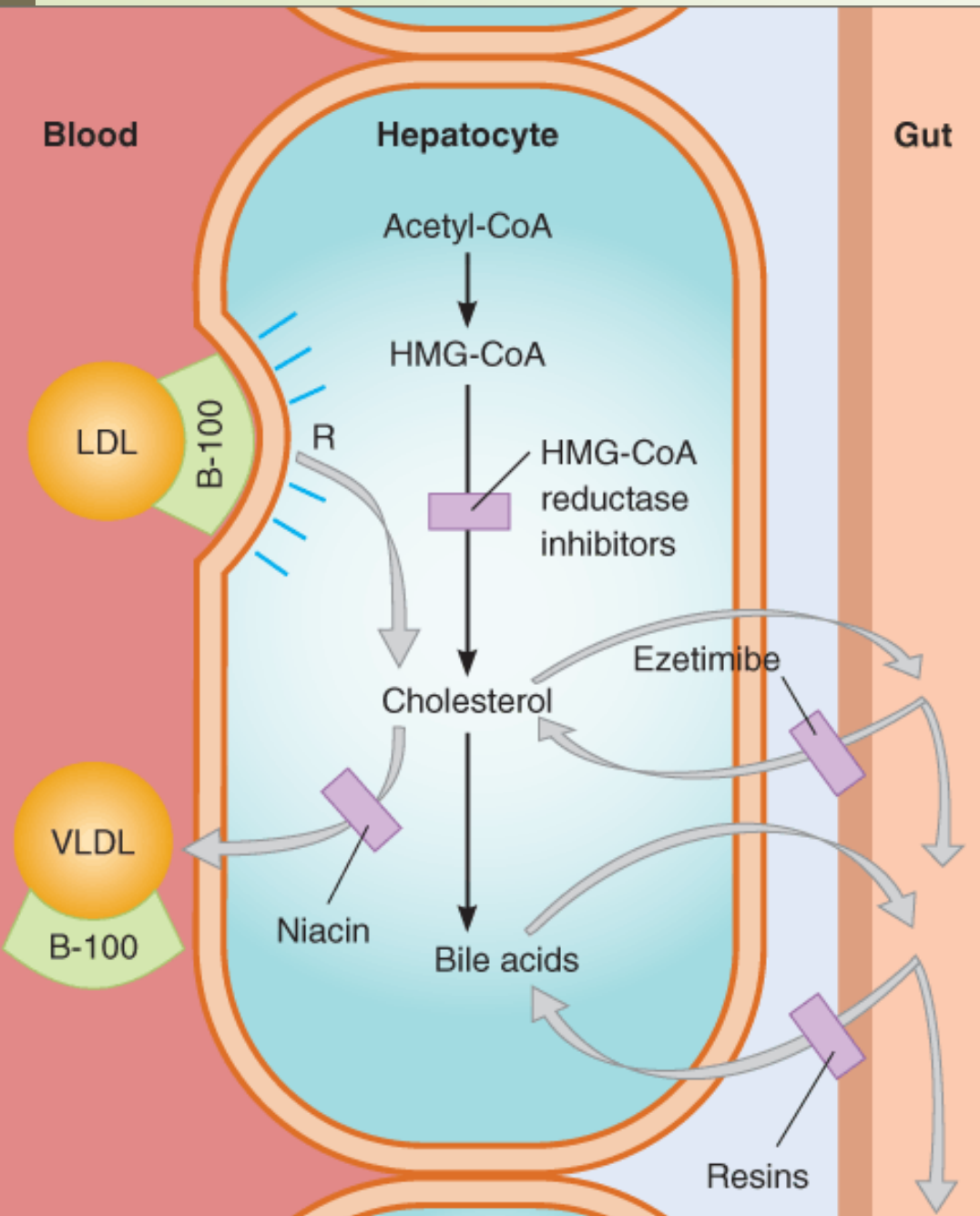
FH: MI (mother 65 years)

DH: Atenolol, NSAID

Chol: 300, LDL: 200, HDL: 55, TG: 75, FBS: 96, TFT: Normal,
Cr: 1

درمان؟

استاتین ها



➡ استاتین ها به طور رقابتی هیدروکسی متیل گلو تاریل (HMG) کواردوکتاز را که در بیوسنتز کلسترول استفاده می شود، مهار می کنند.

➡ این عوامل برای کاهش سطح LDL کار می کنند و همچنین با کاهش مرگ و میر CVD، عوارض CVD و مرگ و میر کلی همراه هستند.

➡ آنها تأثیر کمی بر سطح HDL نیز دارند.

Statin History

Approved year

2017	●	Zypitamag® (pitavastatin magnesium)
2009	●	Livalo® (pitavastatin calcium)
2003	●	Crestor® (rosuvastatin)
2000	●	Lescol XL® (fluvastatin)
1996	●	Lipitor® (atorvastatin)
1993	●	Lescol® (fluvastatin)
1991	●	Pravachol® (pravastatin) Zorcor® (simvastatin)
1987	●	Mevacor® (lovastatin)

استاتین ها

➡ الف) انواع استاتین ها:

بصورت پیش دارو
هستند.

➡ لوواستاتین
➡ سیمواستاتین

در زمان تجویز
فعالند.

➡ آتورواستاتین
➡ فلوواستاتین
➡ پراواستاتین
➡ روزوواستاتین

مقایسه پوتنسی استاتین ها از نظر کاهش LDL

Rosuvastatin> Atorvastatin>Simvastatin>Lovastatin>Pravastatin>Fluvastatin

Table. Classification of Statin Therapies

Statin	High-Intensity	Moderate-Intensity	Low-Intensity
	Lowers LDL >50%	Lowers LDL 30% to 49%	Lowers LDL <30%
Atorvastatin	40 mg – 80 mg	10 mg – 20 mg	
Rosuvastatin	20 mg – 40 mg	5 mg – 10 mg	
Lovastatin		40 mg	20 mg
Simvastatin		20 mg – 40 mg	10 mg
Pravastatin		40 mg – 80 mg	10 mg – 20 mg
Fluvastatin (XL)		80 mg	
Fluvastatin		40 mg (twice daily)	20 mg – 40 mg
Pitavastatin		2 mg – 4 mg	1 mg

LDL=low-density lipoprotein.

Source: *Circulation*. 2013;129(25 suppl 2):S1-S45.

➡ (ب) اثرات عمده:

- ➡ استاتین ها آنالوگ های ساختاری این آنزیم هستند که بطور رقابتی این آنزیم را مهار می کنند.
- ➡ کاهش سنتز کلسترول، افزایش رسپتورهای LDL در کبد (کاهش LDL به اندازه ۲۵-۵۵٪)،
کاهش متوسط TG (۱۵-۴۵٪، بعثت کاهش تولید VLDL)، افزایش کم HDL (۱۵-۲۰٪)
- ➡ اثرات ضد آترواسکلروزی مستقیم: کاهش خطر عوارض عروقی و مرگ و میر در بیماران مبتلا به بیماری های ایسکمیک قلبی
- ➡ جلوگیری از دست رفتن استخوان ها

➡ (ج) فارماکوکینتیک:

➡ جذب بهتر بعد از غذا (دوز واحد بعد از شام)

➡ متابولیسم وسیع در اولین عبور کبدی - فراهم زیستی: 40% - 75%

➡ متابولیسم کبدی توسط Cyp 3A4 (آتورواستاتین، سیمواستاتین، لوواستاتین)

➡ روزواستاتین متابولیسم کبدی ندارد.

➡ دفع عمدتاً از طریق صفرا

استاتین ها

➡ (ج) کاربردهای بالینی:

➡ کاهش قابل توجه سطح LDL در خون بویژه همراه با یک داروی کاهنده کلسترول دیگر

➡ روزوواستاتین، آتورواستاتین و سیمواستاتین دارای اثرات بیشتری نسبت به بقیه هستند و فلوواستاتین از همه کمتر.

➡ این داروها همچنین موجب کاهش تری گلیسریدها و افزایش HDL در بیمارانی می شوند که سطح تری گلیسرید در آنها بیشتر از 250mg/dl بوده و از سطح کاهش یافته HDL برخوردارند.

➡ به رزوواستاتین، سوپر استاتین هم گفته می شود چون باعث کاهش LDL تا بیش از ۵۰٪ می شود.

➡ استفاده از دوزهای بالاتر از مقدار مشخص شده در آسیایی ها گزارش شده است که به دلیل افزایش سطح سرمی باعث میوپاتی

جدی می شود.

Comparative Efficacy of Statins on LDL-C

LDL-C reduction	34%	41%	48%	55%	62%
Rosuvastatin (Crestor)	—	5	10	20	40
Atorvastatin (Lipitor)	10	20	40	80	—
Simvastatin (Zocor)*	20	40	80*	—	—
Lovastatin **	40	80	—	—	—
Pravastatin**	40	80	—	—	—

*Avoid due to high risk of toxicity

** Both available for \$10 for 3 months's supply at Wall mart

Roberts WC. Am J Cardiol 2004;93:808

29

HMG Co-A Reductase Inhibitors – Statins

Agent	Doses (mg)	LDL ↓	HDL ↑	Trig ↓
Lovastatin	10, 20, 40, (80)	21-32%	5-8%	13-19% (225)
Pravastatin	10, 20, 40, (80)	20-30%	3-6%	8-13% (226)
Simvastatin	5, 10, 20, 40, 80	26-45%	5-7%	12-18% (227)
Fluvastatin	20, 40, 80(XL)	22-36%	3-7%	12-19% (228)
Atorvastatin	10, 20, 40, 80	39-60%	5-12%	19-37% (229)
Rosuvastatin	5, 10, 20, 40	45-63%	8-13%	23-35% (230)

مقایسه استاتین ها

	Atorvastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pitavastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
Brand	Lipitor	Lescol	Mevacor	Livalo	Pravachol	Crestor	Zocor
LDL ↓	38-54%	17-33%	29-48%	31-41%	19-40%	52-63%	28-48%
Dose	10-80	20-80	20-80	1-4	10-40	10-40	10-80
Time of admin	Evening	Bedtime	With meals	Anytime	Bedtime	<u>Anytime</u>	Evening
HDL	*					***	**
TG	*					*	
Side effect	Lipophilic	Less Lipophilic	Lipophilic	Lipophilic	Less Hydrophilic	Less Hydrophilic	Lipophilic

استاتین ها (موجود در ایران)

آتورواستاتین **Atorvastatin**

قرص ۱۰ و ۲۰ و ۴۰ میلی گرمی

دوز: ۱۰-۸۰ میلی گرم در روز

روزواستاتین **Rosuvastatin**

بالاترین Efficacy

دوز: ۵-۴۰ میلی گرم در روز

لوواستاتین **Lovastatin**

قرص ۲۰ میلی گرمی

دوز: ۱۰-۸۰ میلی گرم در روز

سیمواستاتین **Simvastatin**

قرص ۱۰ و ۲۰ میلی گرمی

دوز: ۱۰-۸۰ میلی گرم در روز

کیس بالینی

بیماری با MI بستری گردیده است. LDL-C: 90 mg/dl می باشد.

آیا درمان با استاتین ها مفید است؟

فواید استاتین ها مستقل از کاهش LDL

➡ بهبود فونکسیون اندوتلیال (تولید نیتریک اکسید—اتساع عروق)

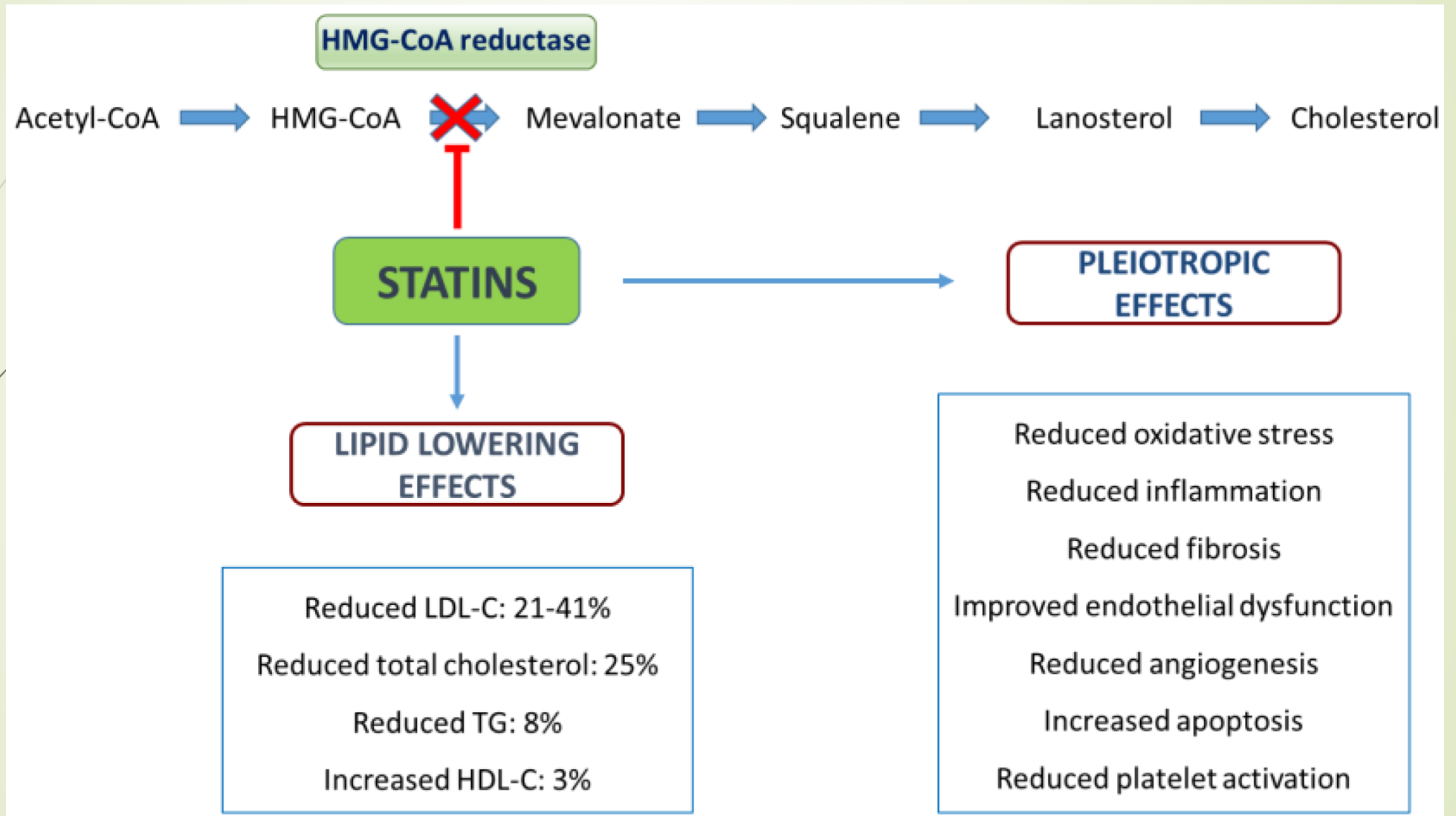
➡ پیشگیری از پارگی پلاک

➡ اثرات ضد التهابی بر جدار عروق

➡ کاهش اکسیداسیون LDL

➡ کاهش حوادث عروقی جدید بسیار زودتر از تغییرات مورفولوژیک پلاک شریانی رخ می دهد

فواید استاتین ها مستقل از کاهش LDL





Article preview

Abstract

Introduction

Section snippets

References (259)

Cited by (43)

IMPACT FACTOR
20.3



Seminars in Cancer Biology

Volume 73, August 2021, Pages 116-133



Effects of statins on brain tumors: a review

Amir R. Afshari^a, Hamid Mollazadeh^{a b}, Neil C. Henney^c, Tannaz Jamialahmad^{d e},
Amirhossein Sahebkar^{f g h}

Show more

+ Add to Mendeley Share Cite

<https://doi.org/10.1016/j.semancer.2020.08.002>

[Get rights and content](#)

Part of special issue



Diet, lipids and cancer

Edited by Juan Carlos Escola Gil, Marta Farras Mañe

Other articles from this issue

Possible connection between diet and microRNA in cancer scenario

August 2021

Kurataka Otsuka, Takahiro Ochiya

Dietary microRNAs and cancer: A new therapeutic approach?

August 2021

Alberto Dávalos, ..., David de Gonzalo-Calvo

کیس بالینی

بیمار با $\text{LDL-C: } 250 \text{ mg/dl}$ مراجعه نموده است. برای وی
سیمواستاتین آغاز گردید.

طی دوره درمان کنترل کدام یک از موارد زیر لازم است؟

BUN

آنزیم کبدی

پلاکت

اسید اوریک

کیس بالینی

برای یک بیمار، اتورواستاتین ۴۰ میلی گرم هر شب آغاز گردید.
دو هفته بعد با درد و ضعف عضلانی مراجعه کرد. کراتین کیناز
(CK) بالا گزارش گردید!

➡ (د) عوارض جانبی:

➡ افزایش خفیف آنزیمهای کبدی (هپاتوتوکسیسیته): باید ترانس آمینازهای کبدی قبل از شروع درمان، ۸ تا ۱۲ هفته پس از شروع درمان، و سپس هر ۶ تا ۱۲ ماه چک شوند (قابل برگشت).

➡ **افزایش میزان کراتین کیناز (رها شده از عضلات اسکلتی):** دردهای عضلانی شدید (میوپاتی)

➡ رابدومیولیز

➡ این داروها توسط سیستم سیتوکروم P450 متابولیزه می شود. پس داروها و مواد غذایی مثل آب گریپ فروت که فعالیت این سیستم را کاهش می دهند، موجب افزایش احتمال عوارض کبدی و عضلانی می شود.

➡ **از نظر عوارض جانبی و تداخل:**

➡ Rosuvastatin < Atorvastatin < Simvastatin < Lovastatin

➡ (د) عوارض جانبی:

۵۱



Muscles

Statins

استاتین ها: مدیریت دو عارضه مهم استاتین ها

➡ بنابراین، دو عارضه مهم استاتین ها، هپاتوتوکسیسیته و میوپاتی می باشد.

۱- هپاتوتوکسیسیته:

➡ بیشتر از نوع هپاتوسلولار می باشد که در آن AST و ALT بالا می روند. میزان نرمال این دو آنزیم در خانم ها ۳۵-۳۰ و در آقایان زیر ۴۰ می باشد. اگر افزایش آنزیم ها با مصرف استاتین بیش از دو برابر بود و فرد علائم آسیب کبدی داشت (درد در RUQ، تهوع، استفراغ، و بی اشتهایی) بایستی دارو قطع شود.

➡ در صورت نبود علائم، تا سه برابر شدن آنزیم ها دارو را قطع نمی کنیم. اگر بالای سه برابر باشد دارو را قطع کرده و صبر می کنیم تا آنزیم ها به سطح نرمال برسند. دوباره همان دارو یا دارویی دیگر را از همان کلاس می دهیم. اگر بار دوم هم این اتفاق تکرار شد دیگر استاتین را قطع می کنیم. (این سه برابر شدن نسبت به Baseline خود بیمار می باشد.

استاتین ها: مدیریت دو عارضه مهم استاتین ها

۲- میوپاتی: آسیب به عضله و درد عضله بصورت جنرالیزه در حال فعالیت یا استراحت

➡ **کراتین فسفوکیناز:** اگر کسی دردهای گنگ و مبهم جنرال داشته باشد دارو را قطع می کنیم و سطح آنزیمی (CPK) او را بررسی می کنیم.

➡ اگر پایین بود استاتین را ادامه می دهیم اما اگر بالای ۵ برابر نرمال بود باید استاتین قطع شود و پس از قطع و بازگشت دوباره به حالت نرمال می توان همان استاتین یا استاتینی دیگر از همان کلاس را ادامه داد. اگر دوباره اتفاق افتاد، باید بطور کامل استاتین ها کنار گذاشته شود. اگر دارو را در مرحله میوپاتی قطع نکنیم فرد وارد مرحله رابدومیولیز می شود.

➡ **نکته مهم:** خطر رابدومیولیز با افزایش دوز استاتین بالا می رود.

رابدومیولیز

BACKGROUND

- * **CONDITION** where **SKELETAL MUSCLE BREAKS DOWN RAPIDLY, RELEASING BREAKDOWN PRODUCTS** into **BLOODSTREAM**
- ~ **MYOGLOBIN: HARMFUL** to **KIDNEYS**

CAUSES

* EXTENSIVE MUSCLE DAMAGE

- ~ CRUSH INJURY
- ~ PROLONGED IMMOBILIZATION
- ~ HIGH-VOLTAGE ELECTRICAL INJURIES
- ~ SEVERE THIRD-DEGREE BURNS
- ~ COMPARTMENT SYNDROME
- ~ STRENUOUS PHYSICAL ACTIVITY
- ~ METABOLIC or GENETIC DISORDERS
- ~ HYPERKINETIC STATES
- ~ DELIRIUM TREMENS
- ~ HYPERTHERMIA
- ~ INFECTIONS
- ~ ELECTROLYTE DISORDERS
- ~ USE of AMPHETAMINES, COCAINE, or ALCOHOL
- ~ MEDICATIONS INCLUDING STATINS, COLCHICINE, & PROPOFOL
- ~ TOXINS like SNAKE VENOM, WASP & BEE STINGS, & MUSHROOM POISONING

* INFLUX of EXTRACELLULAR SODIUM & CALCIUM into MUSCLE CELLS

- ~ INFLUX of WATER
- ~ SUSTAINED MYOFIBRIL CONTRACTION & ATP DEPLETION
- ~ INFLAMMATORY PROCESS LEADING to MUSCLE NECROSIS & RELEASE of BREAKDOWN PRODUCTS

SIGNS & SYMPTOMS

- * **MUSCLE PAIN**
- * **MUSCLE WEAKNESS**
- * **DARK URINE**

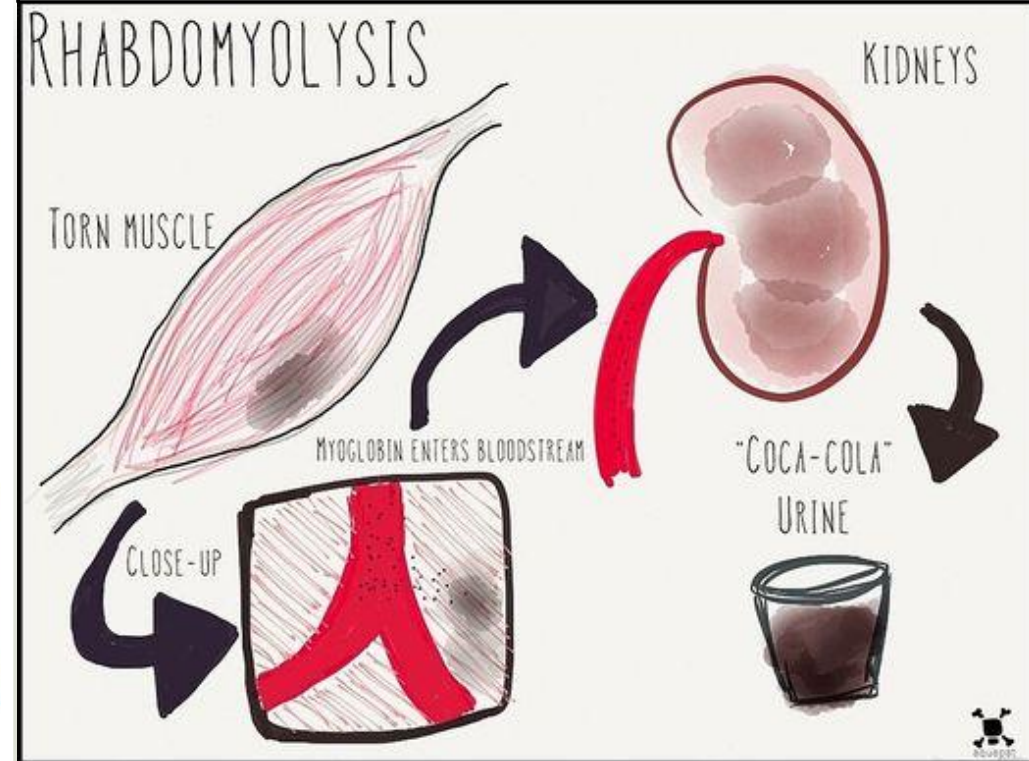
DIAGNOSIS

- * **PRESENTATION**
- * **ELEVATION in CREATINE KINASE (CK) LEVELS**

TREATMENT

- * **PREVENTING KIDNEY INJURY** with **INTENSIVE FLUID RESUSCITATION**
- * **CORRECTING ELECTROLYTE ABNORMALITIES**
- * **IDENTIFY UNDERLYING CAUSE**

رابدومیولیز به صورت میزان CPK بیشتر از 10000 U/liter یا افزایش بیشتر از ۱۰ برابر نرمال CPK سرم به همراه کاهش عملکرد کلیوی و یا نیاز به مداخله با هیدراتاسیون عروقی تعریف می شود.



سوال؟؟

➡ بعد از مشاوره در مورد تغییر روش زندگی و رژیم غذایی، جهت بیمار اتورواستاتین آغاز می شود. لازم است طی دوره درمانی غلظت کدام یک باید مداوم کنترل شود؟

➡ ۱- نیتروژن اوره خون

➡ ۲- پلاکت

➡ ۳- اسید اوریک

😊 - AST و ALT

عوارض مهم استاتین ها:

سمیت کبدی و میوپاتی

اندازه گیری AST و ALT بعنوان نشانگر سمیت کبدی استفاده می شود.

استاتین ها ترا توژنیک هستند اما...

ترا توژنیک: منع مصرف در بارداری شیردهی (زیرا کلسترول برای تکمیل دوره جنینی اهمیت دارد):
افزایش ریسک اختلالات قلبی در نوزاد.

آپدیت (ژانویه ۲۰۲۳): بعضی مقالات اشاره کرده اند که:

منع مصرف استاتین توسط FDA در طول برنامه ریزی قبل از بارداری و بارداری با توجه به شواهد قابل توجهی که به عدم وجود خطر ترا توژنیک بیش از حد یا سایر پیامدهای نامطلوب حاملگی با استفاده ناخواسته استاتین اشاره دارد، حذف شده است.

FDA هنوز از استفاده روتین از استاتین ها در دوران بارداری را توصیه نمی کند. در عوض، استاتین ها برای زنان مبتلا به کلسترول خونی خانوادگی، سایر افزایش های شدید LDL-C، یا ASCVD قبلی ایجاد شده، هر زمان که فواید آن بیشتر از خطرات ارزیابی شود مجاز است.

ما پیشنهاد می کنیم که حاملگی ناخواسته در طول درمان با استاتین نیازی به ختم حاملگی ندارد، اما باید با یک متخصص زنان و زایمان پیگیری دقیق شود.

شایعترین تداخلات دارویی استاتین ها

➡ فیبرات ها، به ویژه جمفیروزیل (۳۸٪):

➡ اگر به ناچار، فرد به استفاده از استاتین و فیبرات ها روی آورد، یکی را صبح و یکی را شب استفاده کند تا پیک پلاسمایی شدیدی با هم ندهند. اما طبق کتب علمی توصیه می شود در این شرایط باید **استاتین مصرفی آتورواستاتین یا روزواستاتین باشد و فیبرات مصرفی، فنوفیبرات (بعلت شیوع کمتر میوپاتی نسبت به جمفیروزیل) باشد.**

➡ سیکلوسپورین (۴٪)،

➡ دیگوکسین (۵٪)،

➡ وارفارین (۴٪)،

➡ آنتی بیوتیک های ماکرولید (۳٪)،

➡ ضد قارچ های آزول (۱٪)

➡ مصرف ویتامین E میتواند موجب کاهش اثر استاتین ها شود.

➡ سایر داروهایی که خطر میوپاتی ناشی از استاتین را افزایش می دهند عبارتند از:

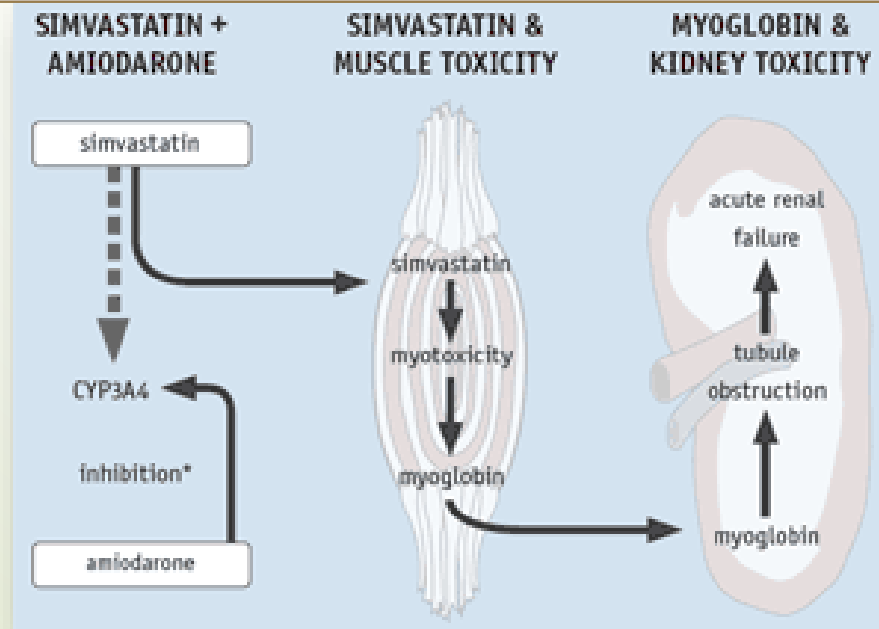
➡ نیاسین (نادر)،

➡ مهارکننده های پروتئاز HIV،

➡ آمیودارون و نفازودون

نکته مهم:

سیمواستاتین و آمیودارون با یکدیگر تداخل دارویی دارند. آمیودارون مهارگر آنزیم Cyp3A4 است و می تواند از این طریق باعث افزایش غلظت سیمواستاتین شود و سپس دارو در بافت عضله تجمع و ایجاد عوارض جانبی کند.



کیس بالینی

۵۹

**مرد ۵۰ ساله دیابتی تحت درمان با انسولین با سابقه آنژیوپلاستی
کرونر دارای آزمایشات زیر است :**

HbA1C= %۷ (Normal= %۴/۲ – %۶/۳)

TG= ۱۷۰ mg/dl

LDL= ۱۲۰ mg/dl

FBS= ۱۰۰ mg/dl

اقدام مناسب‌تر کدام است؟

الف) اضافه کردن مت‌فرمین

ب) اضافه کردن نیکوتینیک اسید

ج) اضافه کردن جم فیبروزیل

د) اضافه کردن لواستاتین

شایعترین الگوی دیس‌لیپیدمی در بیماران دیابتی، هیپرتری‌گلیسریدمی و کاهش HDL است. به تمام بیماران مبتلا به دیابت باید تغییر الگوی زندگی شامل رژیم غذایی، کاهش وزن و افزایش فعالیت جسمانی توصیه شود. بر اساس هاریسون: ۲۰۱۸ اگر در بیمار مبتلا به دیابت سطح تری‌گلیسرید بیش از ۱۵۰mg/dL و سطح HDL کمتر از ۴۰mg/dL در مردان و کمتر از ۵۰mg/dL در زنان باشد، باید بر اصلاح الگوی زندگی و کنترل قند خون بیشتر تأکید شود و اگر سطح تری‌گلیسرید بالاتر از ۵۰۰mg/dL بماند، درمان با روغن ماهی و داروهای فیبرات خطر پانکراتیت را کاهش می‌دهند. در مورد افزودن درمان دارویی موارد زیر توصیه می‌شود:

۱- تمام بیماران مبتلا به دیابت و بیماری قلبی عروقی آترواسکروتیک باید درمان استاتین شدید دریافت کنند.

۲- در بیمارانی که ۴۰ تا ۷۵ سال سن دارند در صورت عدم وجود عامل خطر ساز دیگر باید به فکر درمان استاتینی با شدت متوسط و در صورت وجود عامل خطر ساز دیگر باید به فکر درمان استاتینی شدید بود.

۳- در بیمارانی که کمتر از ۴۰ سال سن دارند، در صورت وجود عامل خطر ساز دیگر باید به فکر درمان استاتینی متوسط بود.

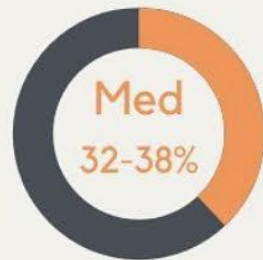
در بیماری که دچار دیابت و CVD است و استاتین مصرف می‌کند، اگر LDL بالاتر از ۷۰mg/dL بماند، باید به فکر افزودن داروی دوم بود.

در این تست بیمار بین ۴۰ تا ۷۵ سال سن دارد و دارای عامل خطر ساز برای بیماری قلبی عروقی است و باید درمان استاتینی شدید (مانند لووستاتین) دریافت کند.

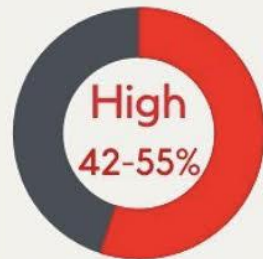
Intensity
(LDL reduction)



Fluva: 20mg, 40mg
Prav: 10mg - 40mg
Sim: 10mg



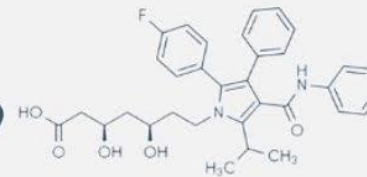
Ator: 10mg
Fluv: 80mg
Rosu: 5mg
Sim: 20mg, 40mg



Ator: 20mg - 80mg
Rosu: 10mg - 40mg
Sim: 80mg

Statins

Inhibit HMG-CoA reductase



Pregnancy

Avoid.

Discontinue **3 months** before attempting to conceive



Simvastatin Dose Reduction



Max **10mg**

Bezafibrate, Ciprofibrate

Max **20mg**

Amiodarone, Amlodipine
Verapamil, Diltiazem

Adverse Effects



Hyperglycaemia

Myopathy

GI Discomfort

Interstitial lung disease

HMG.I

Myopathy and Rhabdomyolysis

Patients should be informed to report promptly unexplained muscle pain, tenderness, or weakness.



Administration



Atorvastatin
Rosuvastatin

Anytime



Fluvastatin
Simvastatin
Pravastatin

Night

Monitoring

Before Initiation

LFTs | U&Es

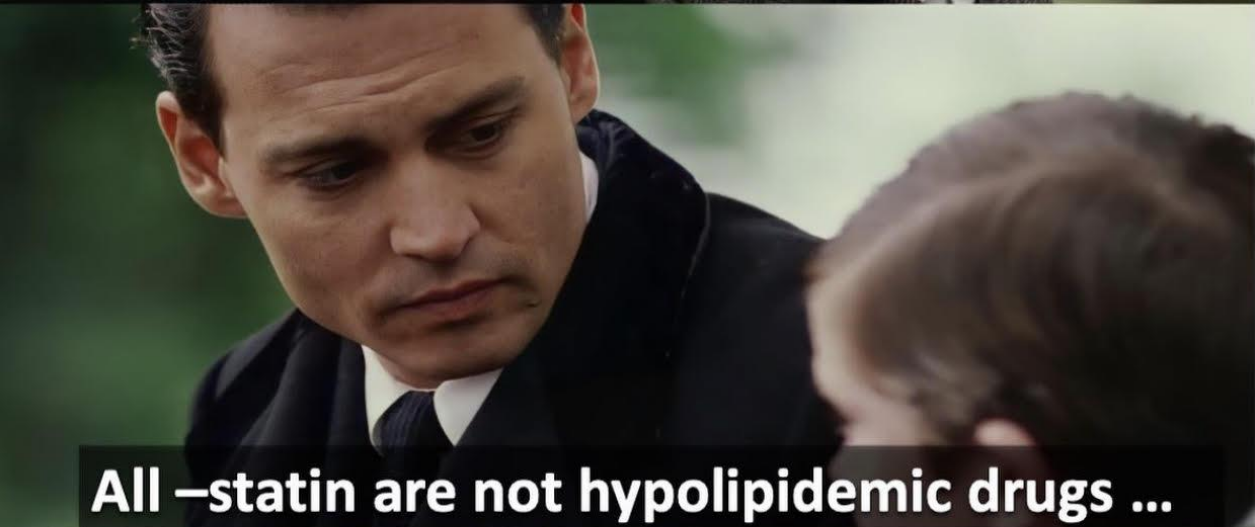
HbA1c | TSH

3M and 12M

LFTs | Lipids



I marked nystatin as a hypolipidemic drug



All -statin are not hypolipidemic drugs ...



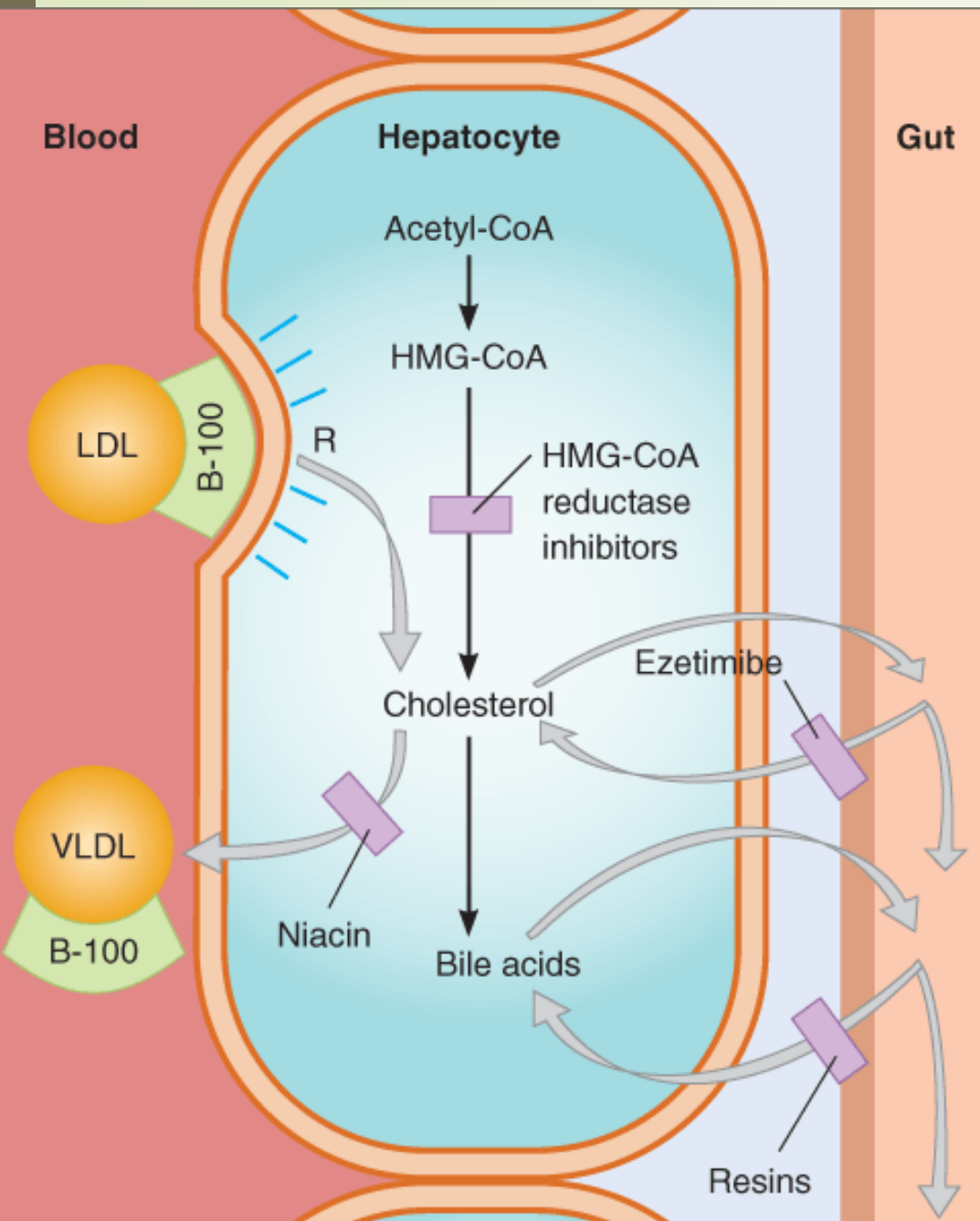
دسته های دیگر
داروهای موثر بر چربی
خون

کیس بالینی

بیمار با LDL-C: 250 mg/dl مراجعه نموده است. برای وی استاتین آغاز گردید. ۶ ماه بعد از شروع درمان LDL همچنان بالا است. بیمار دچار **آنژین صدری** می گردد.

داروی کاهنده دیگر LDL که سبب **کاهش جذب اسید های صفراوی** می گردد کدام است؟

رزین ها



➤ رزین ها جداکننده اسیدهای صفراوی هستند که با جلوگیری از جذب مجدد اسیدهای صفراوی توسط روده عمل می کنند و در نتیجه دفع مدفوع آنها را افزایش می دهند. بطور کلی، در داخل روده، به صفراوی که از کبد آمده متصل میشوند و از جذب خونی آن جلوگیری میکنند.

➤ رزین ها شامل کلستیرامین، کلستپول و کولسوالم هستند و همگی LDL را کاهش می دهند در حالی که سطح HDL را اندکی افزایش می دهند. تحقیقات نشان داده اند که وقتی این عوامل به تنهایی استفاده می شوند، نتایج قلبی عروقی را بهبود می بخشند.

کلستیرامین، کلستپول، کولسولام

- ساشه های ۲ گرم: افزایش HDL و TG و کاهش LDL، اشکال: **افزایش TG** (این داروها در TG بالای ۴۰۰ منع مصرف مطلق دارند).
- بهترین زمان مصرف آن هم بلافاصله قبل از وعده ی غذایی سنگین در روز میباشد.

➤ الف) مکانیسم و اثرات

➤ بطور طبیعی بیش از ۹۰ درصد اسیدهای صفراوی که متابولیت های کلسترول اند از طریق GI بازجذب شده و برای استفاده مجدد در اختیار کبد قرار می گیرند.

➤ رزین های متصل شونده به اسیدهای صفراوی پلیمرهای بزرگ غیر قابل جذبی می باشند که به اسیدهای صفراوی متصل شده و مانع جذب کلسترول می شود و باعث می شوند که کلسترول کبد بیشتر جهت سنتز اسیدهای صفراوی مصرف شود.

➤ اگر کسی کلسترول بالا و TG بالا داشته باشد کلستیرامین به تنهایی داروی خوبی نیست. بدلیل عوارض و سختی مصرف، مصرفش کم شده است. البته **COMBINATION** آن همراه داروهایی مانند استاتین یا نیاسین یا فیبرات میتواند برای کاهش چربی مفید باشد.

➤ با مهار این سیکل کبد مجبور می شود مقادیر جدیدی از اسیدهای صفراوی را تولید کند که این خود موجب کاهش ذخایر کلسترولی می شود.

افزایش دفع اسیدهای صفراوی از گوارش (۱۰ برابر)



افزایش تبدیل کلسترول به اسیدهای صفراوی (افزایش رسپتور LDL)



کاهش LDL-C بمیزان ۱۰-۲۰٪ (اثر متوسط)

این اثرات از طریق افزایش جبرانی سنتز کلسترول (افزایش فعالیت HMG-CoA reductase) می تواند کاهش یابد.-----> تجویز همزمان استاتین-----> افزایش اثرات

➡ (ب) کاربرد بالینی:

➡ درمان هیپرکلسترولمی

➡ در بیمارانی که LDL آنها توسط درمان تک دارویی با استاتین به حد مطلوب نمی رسد و سطوح نسبتا نرمال TG دارند، رزین ها به استاتین اضافه میشوند.

➡ **درمان خارش ناشی از تجمع نمک های صفراوی** در بیماران مبتلا به **کلستاز**: در بعضی مواقع بخاطر بعضی از اختلالات کلستاتیک کبدی، وقتی مجاری کبدی دچار تنگی میشود، پس زدن اسیدهای صفراوی به خون باعث خارش میگردد.

➡ بعنوان بایندر در مسمومیت با دیگوکسین البته در دقایق اولیه قابلیت مصرف دارد. با دیگوکسین باند شده و باعث دفع دیگوکسین میشود. یک بایندر مانند کلستیرامین و یا زغال فعال همراه سوربیتول میدهند تا باند شده و سپس به کمک ملین دفع شود، زیرا خود کلستیرامین یبوست میدهد.

➡ (ج) عوارض جانبی:

➡ نفخ

➡ یبوست

➡ زبری ناخوشایند زبان

➡ **اختلال** در جذب ویتامین **K** و **فولات** و بعضی داروها مثل لووتیروکسین، دیتریتالها، تیازیدها و وارفارین: **طریقه**

مصرف باید ۱ ساعت قبل یا ۴ ساعت بعد از مصرف رزین باشد.

سوال؟؟

۷۰

➡ بنظر می رسد خانم ۳۵ ساله ای، مبتلا به هیپرلیپیدمی ترکیبی خانوادگی باشد. غلظت سرمی کلسترل توتال و LDL و TG افزایش یافته ولی HDL کاهش یافته است.

➡ کدام داروی زیر با مصرف به تنهایی باعث افزایش احتمالی TG و VLDL می شود؟

➡ ۱- آتورواستاتین

➡ ۲- ازتیمایب

➡ ۳- کلستیرامین 

➡ ۴- نیاسین

در بعضی بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی ترکیبی خانوادگی و VLDL افزایش یافته، رزین ها علاوه بر آنکه باعث کاهش LDL می شوند ولی گاهی VLDL و TG افزایش می یابد.

سوال؟؟

۷۱

➡ اگر بیمار فوق حامله باشد، کدام دارو برای وی منع مصرف دارد؟

😊 - آتورواستاتین

➡ ۲ - ازتیمایب

➡ ۳ - کلستیرامین

➡ ۴ - نیاسین

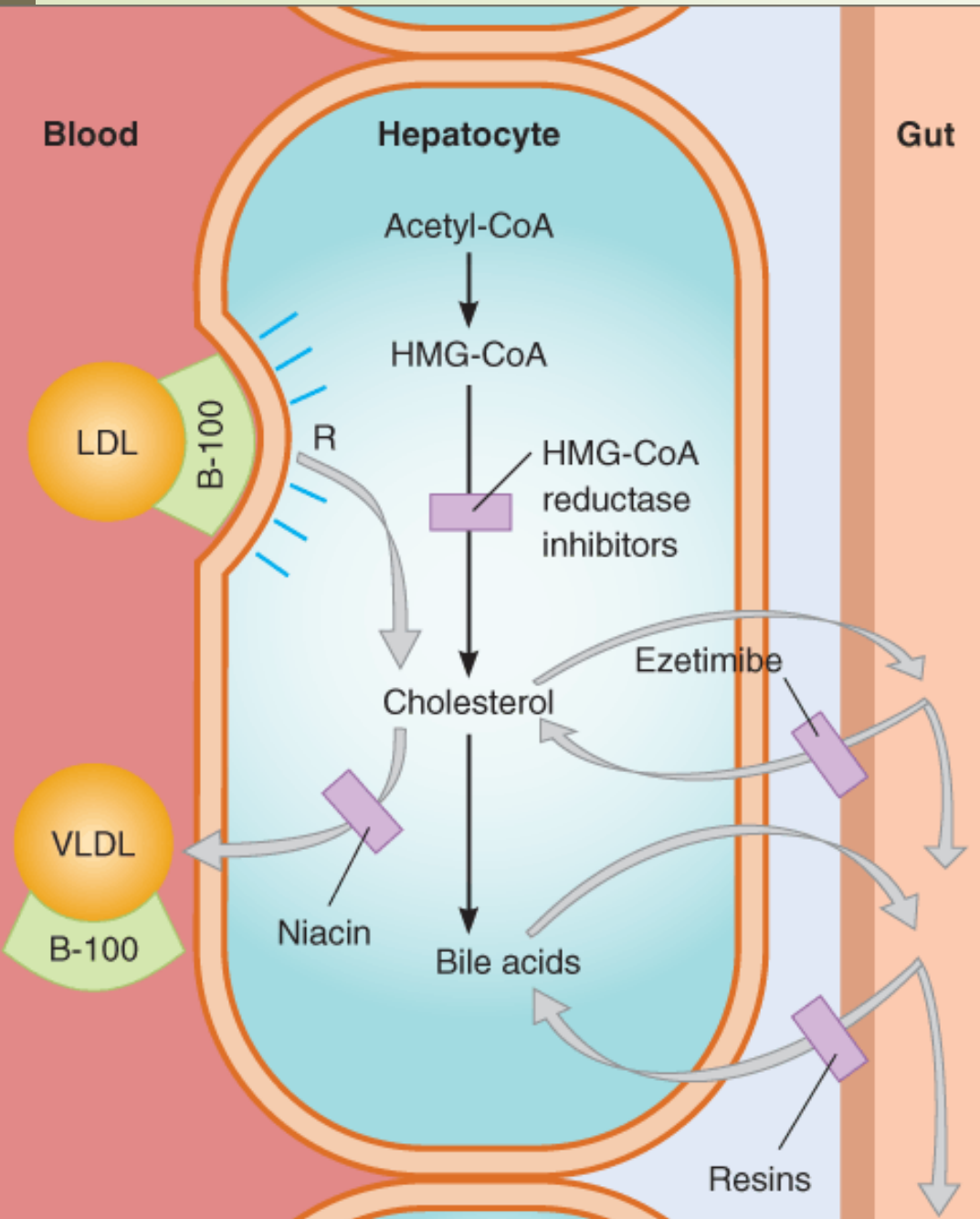
مهارکننده های ردوکتاز در دوران حاملگی منع مصرف دارند چون دارای اثرات تراتوژنیک هستند.

کیس بالینی

بیمار با LDL-C: 250 mg/dl مراجعه نموده است. برای وی استاتین آغاز گردید. ۶ ماه بعد از شروع درمان LDL همچنان بالاست. بیمار دچار آنژین صدری می گردد.

داروی کاهنده دیگر LDL که سبب **کاهش جذب کلسترول** می گردد کدام است؟

مهارکننده های جذب کلسترول



➡ ازتیمایب، جذب روده ای کلسترول را مهار می کند و می تواند به تنهایی یا همراه با استاتین ها استفاده شود.

➡ **اثرات عمده:**

➡ سیمواستاتین و ازتیمایب: کاهش در حوادث عروقی و آترواسکلروتیک

➡ سیمواستاتین و ازتیمایب: کاهش مرگ، وقایع عمده عروق کرونر و سکته مغزی غیرکشنده در بیماران پس از سندرم حاد کرونری

➤ الف) مکانیسم:

➤ باعث مهار برداشت کلسترول و فیتواسترولها و کاهش میزان کلی کلسترول (مهار جذب کلسترول از روده)

➤ افزایش سنتز رسپتورهای متصل شونده به LDL و افزایش جذب کبدی لیپوپروتئین ها از جریان خون

➤ ب) کاربرد بالینی:

➤ درمان هیپرکلسترولمی و فیتواسترولمی (بیماری نادر ژنتیکی که سلول های GI قادر به تخلیه مجدد فیتواسترول ها نیست)

➤ ج) عوارض جانبی:

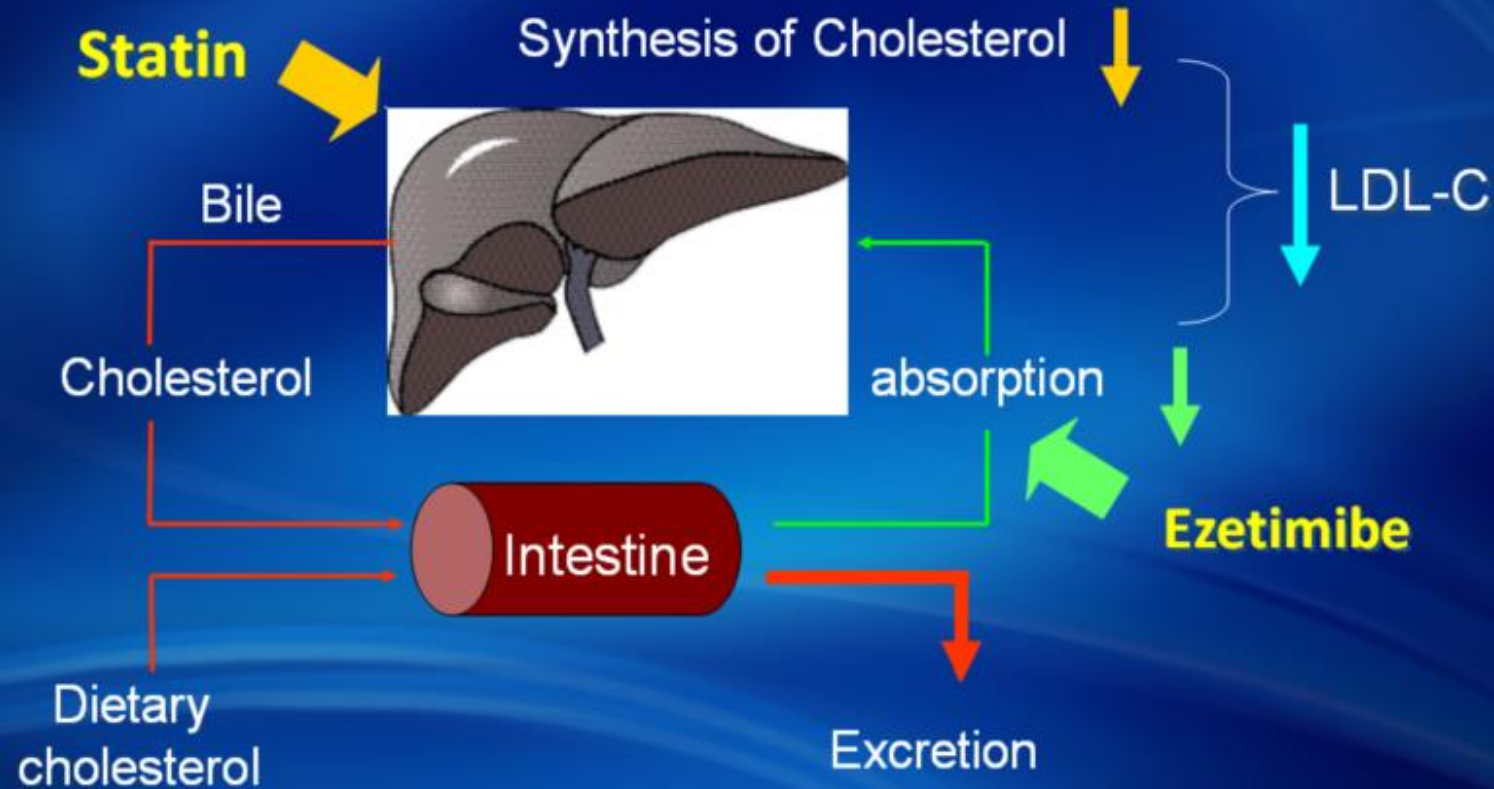
➤ بخوبی قابل تحمل است.

➤ + استاتین << افزایش خطر عوارض کبدی

➤ فیبرات ها باعث افزایش غلظت سرمی و کلستیرامین باعث کاهش غلظت سرمی می شود.

اگر با مصرف استاتین، LDL به هدف نرسد می توان از تیمایب را به استاتین اضافه کرد (کاهش تا ۱۸٪).

Dual Inhibition: Ezetimibe and Statin



نیاسین (اسید نیکوتینیک): قرص ۲۵ و ۱۰۰

۷۶

➡ الف) مکانیسم:

- ➡ در کبد باعث کاهش سنتز VLDL و به موجب آن کاهش LDL (۶-۲۵٪) می شود.
- ➡ کاهش فعالیت و حساسیت آنزیم لیپاز << کاهش غلظت اسیدهای چرب و TG (۲۰-۴۰٪)
- ➡ افزایش کلیرانس VLDL توسط LPL << کاهش TG
- ➡ کاهش سرعت کاتابولیسم HDL << افزایش HDL (۱۰-۲۰٪، موثرترین دارو در افزایش HDL)

➡ ب) موارد مصرف:

- ➡ انواع مقاوم هیپرلیپوپروتئینمی، کاهش LDL و TG و افزایش HDL (دوزهای بالا)
- ➡ درمان هیپرکلسترولمی، هیپرتری گلیسریدمی، و غلظت پایین HDL
- ➡ دوز: برای حداکثر کاهش LDL (۳۰٪): ۳ گرم در روز
- ➡ برای افزایش HDL و کاهش TG: ۱-۱.۵ گرم در روز

کیس بالینی

اگر بیمار سابقه ای از نقرس داشته باشد، مصرف احتمالی کدام داروی زیر موجب تشدید بیماری وی می گردد؟

نیاسین

سیمواستاتین

ازتیمایب

جم فیروزیل

نیاسین (اسید نیکوتینیک)

۷۸

➤ (ج) عوارض جانبی

➤ شایعترین: گر گرفتگی، خارش، برافروختگی پوستی << بدلیل رها شدن پروستاگلاندین ها

➤ درمان: استفاده از آسپیرین یا NSAIDs قبل از مصرف دارو

➤ هیپراوریسمی << منع مصرف در نقرس

➤ افزایش گلوکز

➤ خشکی چشم

سوال؟؟

۷۹

مرد ۵۸ ساله ای با سابقه هیپرلیپیدمی تحت درمان دارویی بوده است. ۶ ماه پس از دریافت درمان دارویی غلظت TG و VLDL به نحو چشمگیری کاهش یافته و HDL دو برابر شده. بیمار چه دارویی مصرف می کرده؟

😊 - نیاسین

➡ ۲- جم فیبروزیل

➡ ۳- لووستاتین

➡ ۴- سلام و صلوات

نیاسین دارویی است که با احتمال بیشتری قادر به انجام اعمال فوق بخصوص افزایش HDL است.

➤ **جم فیروزیل، فنوفیرات، و کلوفیرات**

➤ **الف) مکانیسم**

➤ **فعال کننده گیرنده $\text{PPAR-}\alpha$ peroxisome proliferator activated receptor alpha**، رسپتوری پروتئینی که نقش مهمی در تنظیم رونویسی از ژن ها و متابولیسم چربی ها دارد. تاثیر بر این گیرنده باعث **افزایش سنتز بافت چربی و آنزیم LPL می شود** که در نهایت باعث **افزایش کلیرانس TG** می گردد.

➤ **تحریک فرایند اکسیداسیون اسیدهای چرب << محدود کردن ذخایر تری گلیسرید و کاهش میزان سنتز VLDL**

➤ **افزایش HDL و کاهش LDL**

➤ **نکته: استاتین و فیبرات به یک میزان باعث افزایش HDL میشوند.**

مشتقات اسید فیبریک

➤ فنوفیرات 100 and 200 mg

➤ روزی یکبار (نیمه عمر 20 h)

➤ جم فیروزیل:

➤ کپسول ۳۰۰ و ۴۵۰ میلی گرمی

➤ دوز: ۳۰۰-۶۰۰ میلی گرم ۲ بار در روز

➤ کلوفیرات:

➤ کپسول ۵۰۰ میلی گرمی

➤ دوز: ۵۰۰ میلی گرم ۲-۳ بار در روز

➤ (ب) کاربردهای بالینی

➤ درمان هیپرتری گلیسریدمی (کاهش ۳۰-۵۰٪)

➤ در بیمارانی که در بدو درمان، TG های بالاتر از 500 mg/dl دارند، به منظور **جلوگیری از خطر پانکراتیت** یک داروی کاهنده TG (فیبرات و نیاسین) باید اضافه شود.

➤ (ج) عوارض جانبی:

➤ شایعترین << تهوع - راش های پوستی

➤ در بیماران دارای سنگ صفراوی باید با احتیاط مصرف شود چون خطر ایجاد این سنگ ها با مصرف این دارو افزایش می یابد.

➤ مشکل مهم: باعث **افزایش مختصر LDL** می شوند.

➤ کاهش تعداد گلبول های سفید و کاهش هماتوکریت

➤ + مهارگرهای ردوکتاز <<< بطور واضح افزایش خطر میوپاتی

سوال؟؟

۸۳

➡ بیمار تحت درمان با جمفیبرزیل قرار می گیرد. مهمترین مکانیسم عمل آن چیست؟

➡ ۱- افزایش ترشح نمک های صفراوی

😊 ➡ افزایش فعالیت LPL

➡ ۳- کاهش برداشت کلسترول

➡ ۴- افزایش ترشح VLDL

مکانیسم عمده جمفیبروزیل:
افزایش فعالیت LPL و کاهش ترشح VLDL

سوال؟؟

➡ در مصرف جم فیروزیل به تنهایی، خطر ایجاد کدام عارضه مهم وجود دارد؟

➡ نفخ و یبوست

😊 سنگ کیسه صفرا

➡ هیپر اورسمی

➡ آسیب کبدی

افزایش خطر سنگ صفراوی نتیجه افزایش
در محتوای کلسترول صفرا می باشد.

در مواردی که میزان TG بالای 500 mg/dL است، از همان ابتدا درمان دارویی برای کاهش TG شروع شود. در صورتی که TG بیمار بین 200-499 mg/dL باشد، بیمار را به مدت ۶ تا ۱۲ هفته تحت درمان تغییر شیوه زندگی قرار میدهیم و در صورتی که هدف TG حاصل نشود، درمان دارویی آغاز میگردد.

فیبراتها موثرترین داروهای در دسترس برای کاهش TG بوده و سطح HDL را نیز افزایش میدهند. این داروها اثرات مختلفی روی LDL دارند و گاهی اوقات میتوانند در بیماران مبتلا به هایپرتری گلیسریدمی باعث افزایش سطح LDL شوند. نیکوتینیک اسیدها در دوزهای بالا TG و LDL پلاسما را کاهش و HDL را افزایش میدهند. نیاسین را باید با دوز پایین ۱۰۰ میلی گرم، سه بار در روز شروع و باید همراه با غذا تجویز کرد تا جذب آن به تاخیر بیافتد. دوز نیاسین را هر ۴ تا ۷ روز به میزان ۱۰۰ میلی گرم میتوان افزایش داد تا به دوز ۵۰۰ میلی گرم، سه بار در روز برسد. یک ماه پس از شروع مصرف نیاسین، پروفایل چربی، قند خون، اسید اوریک و آنزیمهای کبدی باید اندازه گیری شوند.

روغن ماهی: با دوز ۳ تا ۶ گرم در روز، TG ناشتا و بعد از غذا را کاهش می دهد، اما سطح LDL را تا میزان ۵ تا ۱۰٪ افزایش می دهد. می توان مکمل های روغن ماهی را همراه با فیبرات ها، نیاسین یا استاتین در درمان هایپرتری گلیسریدمی به کار برد. اضافه کردن روغن ماهی باید همراه با چک دقیق LDL باشد و اگر LDL بالا رفت، روغن ماهی قطع شود و نوع فیبرات تغییر یابد.

توجه: نیاسین موثرترین دارو در زمینه افزایش HDL است.

➤ در بیمارانی که تحت درمان با استاتین هستند و TG بالاتر از هدف دارند، افزودن نیاسین یا فیبرات سطح TG را کاهش می دهد. همچنین بیماران مبتلا به هایپرتری گلیسریدمی تحت درمان با فیبرات که LDL بالاتر از هدف دارند، کاندید دریافت استاتین هستند، اما باید توجه داشت که ترکیب استاتین و فیبرات باعث افزایش خطر بروز میوپاتی شدید (تا ۲.۵٪) و رابدومیولیز میشود، پس بیماران درمان شده با این دو دارو باید به صورت دقیق پیگیری شوند. خطر رابدومیولیز با افزایش دوز استاتین بالا میرود.

➤ در مصرف همزمان فیبرات با استاتین، به علت وجود احتمال خطر میوزیت و رابدومیولیز، فنوفیبرات بر جمفیروزیل ارجح است و در کل بهتر است ترکیب این دارو تحت نظر متخصص استفاده شود. این ترکیب به ویژه در سالمندان و بیماران دچار بیماری زمینه ای کلیوی، نارسایی کبدی، کلستاز، هایپوتیروئیدی، بیماران کاندید عمل جراحی، دارای بیماریهای مزمن و مصرف همزمان چند دارو (مانند اریترومايسين و آنتی بیوتیک های وابسته، داروهای ضدقارچ و تعدیل کننده های ایمنی و مشتقات فیبریک اسید) با احتیاط بیشتری تجویز شود که البته می توان با انتخاب صحیح بیمار، عدم مصرف داروهای تداخل کننده و توصیه بیمار به مراجعه سریع به پزشک در صورت ایجاد درد عضلانی از میوپاتی شدید جلوگیری کرد.

- ترکیب استاتین و فیبرات به خصوص جمفیبروزیل در سالمندان و بیماران دچار بیمار زمینه ای کلیوی، نارسایی کبدی، کلستاز، هیپوتیروئیدی، بیماران کاندید عمل جراحی، دارای بیماری های مزمن و بیمارانی که چندین دارو مصرف می کنند با احتیاط **بیشتری** تجویز شود، زیرا خطر بروز **رابدومیولیز** بیشتر است و این خطر با افزایش دوز داروها بیشتر می شود.
- نکته: اضافه کردن روغن ماهی باید همراه با چک دقیق LDL باشد و اگر LDL بالا رفت، روغن ماهی قطع شود و نوع فیبرات تغییر یابد.

بیشترین کاهش در LDL با استاتین ها رخ می دهد.

Drug Class	Agents	Effects (% change)	Side Effects
HMG CoA reductase inhibitors	Lovastatin Pravastatin	↓LDL (18-55), ↑ HDL (5-15) ↓ Triglycerides (7-30)	Myopathy, increased liver enzymes
Cholesterol absorption inhibitor	Ezetimibe	↓ LDL(14-18), ↑ HDL (1-3) ↓Triglyceride (2)	Headache, GI distress
Nicotinic Acid		↓LDL (15-30), ↑ HDL (15-35) ↓ Triglyceride (20-50)	Flushing, Hyperglycemia, Hyperuricemia, GI distress, hepatotoxicity
Fibric Acids	Gemfibrozil Fenofibrate	↓LDL (5-20), ↑HDL (10-20) ↓Triglyceride (20-50)	Dyspepsia, gallstones, myopathy
Bile Acid sequestrants	Cholestyramine	↓ LDL ↑ HDL No change in triglycerides	GI distress, constipation, decreased absorption of other drugs

انتخاب دارو:

- تدابیر غیر داروئی قبل از تجویز دارو <<<< رژیم غذائی، کاهش وزن

مونوتراپی:

- کلوسترول بالا <<< استاتین
- کلوسترول و تری گلیسرید بالا <<< استاتین، جمفیبروزیل یا نیاسین (# دیابت)
- تری گلیسرید بالا <<< جمفیبروزیل یا نیاسین (# دیابت)
- تری گلیسرید بالا و HDL پائین <<< نیاسین یا جمفیبروزیل

پلی تراپی:

- کلوسترول خیلی بالا <<< استاتین + کلوستیرامین
- تری گلیسرید خیلی بالا <<< جمفیبروزیل + نیاسین
- کلوسترول و تری گلیسرید خیلی بالا <<< استاتین + جمفیبروزیل + نیاسین یا کلوستیرامین
- تداخل داروئی مهم: (استاتین + جمفیبروزیل یا نیاسین) افزایش ریسک میوپاتی <<< کاهش دوز استاتین تا ۲۵٪

اثرات داروهای پایین آورنده چربی خون بر انواع لیپیدها

90

جدول ۳: اثرات داروهای مختلف پایین آورنده چربی خون بر انواع لیپیدها

دارو	LDL اثر بر	HDL اثر بر	TG اثر بر
استاتین	↓↓↓↓↓	↑↑	↓↓
فیبریک اسید	↓	↑↑↑	↓↓↓↓↓
نیکوتینیک اسید	↓↓	↑↑↑↑	↓↓↓
جداکننده‌های اسیدهای صفراوی	↓↓↓	یا حداقل اثر ↑	اثری ندارد یا در برخی موارد بالا می‌برد
Ezetimibe	↓↓	↑	اثری ندارد

داروهای جدید موثر بر هایپرلیپیدمی

داروهای جدید موثر بر هایپرلیپیدمی: Inclisiran (Leqvio)

➤ کلاس

➤ siRNA علیه PCSK9

➤ مکانیسم اثر

➤ siRNA اختصاصی علیه mRNA پروتئین PCSK9

➤ در هیپاتوسیت‌ها سنتز PCSK9 را مهار می‌کند.

➤ در نتیجه تعداد گیرنده LDL در کبد افزایش یافته و LDL-C حدود ۵۰٪ کاهش می‌یابد.

➤ اندیکاسیون

➤ Primary hypercholesterolemia

➤ Heterozygous Familial Hypercholesterolemia

➤ بیمارانی که با استاتین به هدف LDL نمی‌رسند یا تحمل استاتین ندارند.

داروهای جدید موثر بر هایپرلیپیدمی: Inclisiran (Leqvio)

➤ دوز: ۲۸۴ میلی گرم بصورت زیرجلدی

➤ روز صفر

➤ ۳ ماه

➤ سپس هر ۶ ماه یکبار

➤ یکی از مزیت‌های بزرگ همین تزریق دوبار در سال است.

➤ کاربرد بالینی

➤ افزایش adherence

➤ جایگزین مناسب در بیماران non-compliant

➤ کاهش LDL حدود ۵۰٪



داروهای جدید موثر بر هایپرلیپیدمی: Inclisiran (Leqvio)

➤ مهم ترین عوارض

➤ Injection site reaction (شایع ترین)

➤ Arthralgia

➤ UTI

➤ Bronchitis

➤ واکنش حساسیتی (نادر)

داروهای جدید موثر بر هایپرلیپیدمی: کیس بالینی

بیمار

مرد ۶۵ ساله با سابقه:

STEMI دو سال قبل

PCI و استنت

دیابت نوع ۲

آتورواستاتین ۸۰ میلی گرم ، ازتیمایب ۱۰ میلی گرم

نتایج آزمایش:

LDL = 92 mg/dL

هدف LDL طبق ESC:

<55 mg/dL

بیمار می گوید:

«دکتر من قرص ها را گاهی فراموش می کنم.»

سؤال

بهترین درمان بعدی چیست؟

الف) افزایش دوز استاتین

ب) افزودن فنوفیبرات

ج) افزودن Inclisiran

د) قطع ازتیمایب

داروهای جدید موثر بر هایپرلیپیدمی: کیس بالینی

بیمار:

Very High Risk ASCVD

با استاتین و ازتیمایب هنوز به هدف نرسیده

مشکل اصلی **عدم پایداری (Poor adherence)** است.

تزریق Inclisiran:

فقط دو بار در سال

حدود ۵۰٪ کاهش LDL

مناسبترین انتخاب برای این بیمار است.

در بیمارانی که مشکل اصلی فراموش کردن مصرف دارو است، Inclisiran نسبت به PCSK9 mAb مزیت دارد.

داروهای جدید موثر بر هایپرلیپیدمی: Bempedoic Acid (Nexletol)



➤ کلاس

➤ ACL inhibitor

➤ مکانیسم

➤ مهار ATP Citrate Lyase که یک مرحله بالاتر از HMG-CoA Reductase قرار دارد.

➤ نکته مهم: فعال شدن دارو فقط در کبد انجام می شود و در عضله فعال نمی شود.

➤ در نتیجه:

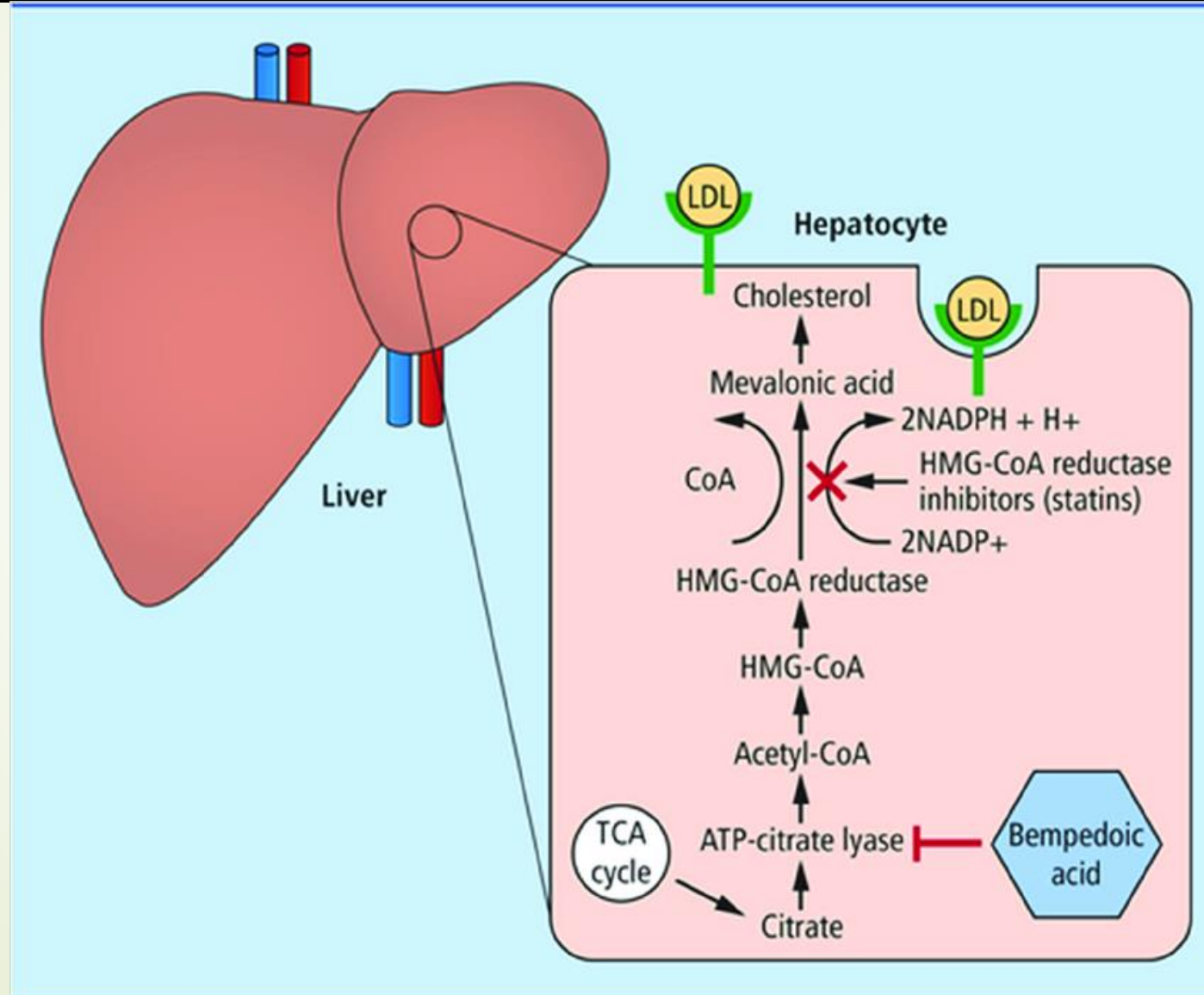
➤ Muscle toxicity بسیار کمتر از استاتین هاست.

➤ کاهش LDL

➤ حدود ۱۸-۲۵٪

➤ با ازتیمایب حدود ۳۵-۴۰٪

داروهای جدید موثر بر هایپرلیپیدمی: Bempedoic Acid (Nexletol)



داروهای جدید موثر بر هایپرلیپیدمی: Bempedoic Acid (Nexletol)

➤ اندیکاسیون

➤ Statin intolerance

➤ Heterozygous Familial Hypercholesterolemia

➤ ASCVD

➤ بیمارانی که نیاز به کاهش بیشتر LDL دارند.

➤ دوز: ۱۸۰ میلی گرم خوراکی روزانه

داروهای جدید موثر بر هایپرلیپیدمی: Bempedoic Acid (Nexletol)

➤ کاربرد بالینی

➤ مطالعه CLEAR Outcomes نشان داد:

➤ کاهش

➤ MI

➤ Revascularization

➤ MACE

➤ در بیماران intolerant به استاتین.

➤ مهم ترین عوارض

➤ Hyperuricemia ★★ ★

➤ Gout

➤ Tendon rupture ★

➤ افزایش آنزیم های کبدی

داروهای جدید موثر بر هایپرلیپیدمی: کیس بالینی

بیمار

خانم ۵۹ ساله

دیابت

LDL=145

سه بار استاتین مختلف مصرف کرده است.

هر بار دچار:

درد شدید عضلانی

CK طبیعی

بیمار حاضر نیست دوباره استاتین مصرف کند.

سؤال

بهترین درمان چیست؟

الف) افزایش استاتین

ب) Bempedoic Acid

ج) جمفیروزیل

د) نیاسین

داروهای جدید موثر بر هایپرلیپیدمی: کیس بالینی

➡ پاسخ

✅ Bempedoic Acid ➡

➡ چرا؟

➡ دارو فقط در کبد فعال می شود.

➡ در عضله فعال نمی شود.

➡ بنابراین:

➡ ریسک Myalgia بسیار کمتر است

داروهای جدید موثر بر هایپرلیپیدمی: کیس بالینی

➡ ادامه کیس

سه ماه بعد بیمار با درد شست پا مراجعه می کند.

Uric Acid = 9.4 ➡

?????????? ➡

داروهای جدید موثر بر هایپرلیپیدمی: کیس بالینی

Hyperuricemia  ناشی از Bempedoic acid ➤

نکته آموزشی ➤

در بیماران مبتلا به: ➤

نقرس ➤

Hyperuricemia ➤

با احتیاط تجویز شود. ➤

داروهای جدید موثر بر هایپرلیپیدمی: Bempedoic acid + Ezetimibe (Nexlizet)



➤ مکانیسم

➤ دوگانه

➤ ACL inhibition

➤ مهار جذب کلسترول

➤ کاهش LDL

➤ حدود ۳۸-۴۰٪

➤ دوز

➤ ۱۸۰/۱۰ mg روزانه

➤ کاربرد

➤ وقتی استاتین قابل تحمل نیست.

داروهای جدید موثر بر هایپرلیپیدمی: Bempedoic acid + Ezetimibe (Nexlizet)

➤ عوارض

➤ ترکیبی از دو دارو

➤ مهم ترین:

Hyperuricemia ➤

Tendon rupture ➤

افزایش LFT ➤

داروهای جدید موثر بر هایپرلیپیدمی: Bempedoic acid + Ezetimibe (Nexlizet)

بیمار

آقای ۷۰ ساله

CABG

LDL=118

آتورواستاتین ۲۰ میلی گرم را تحمل نمی کند.

از تیمایب تنها:

LDL=102

سؤال

بهترین درمان؟

الف) افزودن فنوفیبرات

ب) Nexlizet

ج) قطع از تیمایب

د) امگا ۳

داروهای جدید موثر بر هایپرلیپیدمی: Bempedoic acid + Ezetimibe (Nexlizet)

➤ پاسخ

➤ ☒ Nexlizet

➤ چرا؟

➤ دو مکانیسم مختلف دارد.

➤ ACL inhibition

➤ مهار جذب کلسترول

➤ کاهش LDL حدود ۴۰٪

داروهای جدید موثر بر هایپرلیپیدمی: Bempedoic acid + Ezetimibe (Nexlizet)

➤ نکته آموزشی

➤ اگر بیمار:

➤ High Risk

➤ و Statin Intolerance

➤ داشته باشد،

➤ Nexlizet گزینه بسیار مناسبی است.

داروهای جدید موثر بر هایپرلیپیدمی: PCSK9 monoclonal antibodies

➡ آنتی‌بادی‌های مونوکلونال هستند که پروتئین مهمی را در تخریب LDL به نام proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 هدف قرار می‌دهند. این عوامل باعث کاهش LDL-C، افزایش HDL-C، کاهش تری‌گلیسیرید و کاهش لیپوپروتئین (a) می‌شوند. کارآزمایی‌هایی نیز نشان داد که این عوامل **خطر بروز حوادث قلبی عروقی** را نیز کاهش می‌دهند.

➡ Alirocumab (Praluent)

➡ Evolocumab (Repatha)

داروهای جدید موثر بر هایپرلیپیدمی: PCSK9 monoclonal antibodies

➡ مکانیسم

➡ اتصال به PCSK9



➡ عدم تخریب LDL receptor



➡ کاهش LDL حدود ۶۰٪

داروهای جدید موثر بر هایپرلیپیدمی: PCSK9 monoclonal antibodies



دوز

Evolocumab

۱۴۰ میلی گرم هر دو هفته

یا

۴۲۰ میلی گرم ماهانه

Alirocumab

75–150 mg هر دو هفته

داروهای جدید موثر بر هایپرلیپیدمی: PCSK9 monoclonal antibodies

➤ اندیکاسیون

➤ ASCVD

➤ Familial hypercholesterolemia

➤ Very high risk

➤ مهم ترین عوارض

➤ Injection site reaction

➤ Influenza-like symptoms

➤ Nasopharyngitis

داروهای جدید موثر بر هایپرلیپیدمی: PCSK9 monoclonal antibodies

Enlicitide (Lipfendra) ➡

➡ اولین مهارکننده خوراکی PCSK9 که به تازگی توسط FDA تأیید شده است. این دارو روزی یک بار مصرف می شود و در مطالعات کاهش LDL حدود ۵۵-۵۶٪ نشان داده است، هرچند داده های نهایی کاهش حوادث قلبی عروقی هنوز در حال جمع آوری است.



داروهای جدید موثر بر هایپرلیپیدمی: Olezarsen (Tryngolza)

■ اندیکاسیون

■ Familial Chylomicronemia Syndrome

■ اخیراً برای Severe Hypertriglyceridemia نیز تأیید شده است.

■ دوز

■ تزریق زیرجلدی ماهی یکبار.

■ کاربرد

■ پیشگیری از پانکراتیت ناشی از TG بالا

■ مهم‌ترین عوارض

■ Injection site reaction

■ افزایش آنزیم‌های کبدی

■ در برخی بیماران کاهش پلاکت (به‌ویژه در FCS)



مهارکننده های پروتئین انتقال تری گلیسیرید میکروزومی

116

➡ لومیتاپید (Lomitapide) برای مهار پروتئین انتقال تری گلیسیرید میکروزومی (MTP) عمل می کند که منجر به کاهش سطح LDL پلاسما می شود.



داروهای جدید موثر بر هایپرلیپیدمی: خلاصه				
دارو	مکانیسم	کاهش LDL/TG	دوز	مهم‌ترین عارضه
Inclisiran	siRNA علیه PCSK9	↓LDL≈50%	روز ۰، ماه ۳، سپس هر ۶ ماه	Injection site reaction
Bempedoic acid	ACL inhibitor	↓LDL≈20%	180 mg روزانه	Hyperuricemia Tendon rupture
Nexlizet	Bempedoic + Ezetimibe	↓LDL≈40%	روزانه	Hyperuricemia
Evolocumab	PCSK9 ضد mAb	↓LDL≈60%	هر ۲ هفته یا ماهانه	Injection reaction
Alirocumab	PCSK9 ضد mAb	↓LDL≈60%	هر ۲ هفته	Injection reaction
Olezarsen	مهار ApoC-III	↓TG≈60–70%	ماهانه	Injection reaction افزایش LFT

داروهای جدید موثر بر هایپرلیپیدمی: جمع بندی با کیس بالینی

➡ بیمار ۶۱ ساله با ACS اخیر با وجود دریافت آتورواستاتین ۸۰ میلی گرم و ازتیمایب، LDL برابر ۸۵ mg/dL دارد. او سابقه نقرس و هایپراوریسمی دارد و به دلیل سفرهای کاری مکرر، مصرف منظم داروهای خوراکی را فراموش می کند.

➡ سؤال: بهترین داروی اضافه شونده چیست؟

➡ الف) Bempedoic acid

ب) Inclisiran

ج) Fenofibrate

د) Niacin

➡ پاسخ: Inclisiran 

داروهای جدید موثر بر هایپرلیپیدمی: جمع بندی با کیس بالینی

➡ استدلالات:

➡ بیمار به هدف LDL نرسیده است.

➡ سابقه نقرس، Bempedoic acid را به گزینه‌ای کمتر مطلوب تبدیل می‌کند.

➡ مشکل اصلی، عدم پایبندی به درمان است؛ تزریق هر ۶ ماه یک‌بار Inclisiran این مشکل را تا حد زیادی برطرف می‌کند.

➡ فنوفیبرات و نیاسین نقشی در درمان LDL بالا در این بیمار ندارند.

DRUG SUMMARY TABLE: DRUGS FOR THE TREATMENT OF HYPERLIPIDEMIAS

Subclass	Mechanism of Action	Clinical Applications	Pharmacokinetics	Toxicities, Drug Interactions
Statins				
Atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin	Inhibit HMG-CoA reductase	Atherosclerotic vascular disease (primary and secondary prevention); acute coronary syndromes	Oral administration; CYP450-dependent metabolism (3A4, 2C9) interacts with CYP inhibitors	Myopathy, hepatic dysfunction, teratogen
Fluvastatin, pravastatin, lovastatin: Similar but somewhat less efficacious				
Fibrates				
Gemfibrozil, fenofibrate	PPAR- α agonists	Hypertriglyceridemia, low HDL cholesterol	Oral administration	Myopathy, hepatic dysfunction, cholestasis
Bile acid-binding resins				
Colestipol	Prevents reabsorption of bile acids from the gastrointestinal tract	Elevated LDL cholesterol, pruritus	Oral administration; interferes with absorption of some drugs and vitamins	Constipation, bloating
Cholestyramine, colestevalem: Similar to colestipol				
Sterol absorption inhibitor				
Ezetimibe	Reduces intestinal uptake of cholesterol by inhibiting sterol transporter	Elevated LDL cholesterol, phytosterolemia	Oral administration	Rarely, hepatic dysfunction, myositis
Niacin	Decreases VLDL synthesis and LDL cholesterol concentrations; increases HDL cholesterol	Low HDL cholesterol, elevated VLDL and LDL	Oral administration	Gastrointestinal irritation, flushing, hepatic toxicity, hyperuricemia, may reduce glucose tolerance

PPAR- α , proliferator-activated receptor- α .

رویکرد درمانی (غیردارویی)

121

➤ ۱- برای همه بیماران، توصیه به اصلاح شیوه زندگی برای پیشگیری از ASCVD از جمله:

➤ فعالیت بدنی

➤ اصلاحات غذایی

➤ ۲- کاهش علل ثانویه افزایش چربی خون:

➤ محدود کردن مصرف الکل

➤ کنترل بیماری های همراه مثل دیابت

➤ عدم استفاده از داروهایی که سطح TG یا کلسترول را افزایش می دهند.

➤ ۳- شروع دارودرمانی بر اساس نوع و شدت دیس لیپیدمی

➤ ۴- ارجاع به یک متخصص داخلی/فوق تخصص گوارش در بیماران با:

➤ هایپرلیپوپروتئینمی های ارثی

➤ عدم تحمل استاتین

➤ هایپرکلسترولمی پایدار

➤ ۱- درمان دارویی در LDL خیلی بالا:

➤ اندیکاسیون ها: $LDL \geq 190 \text{ mg/dl}$ در بزرگسالان ۲۰-۷۵ سال

➤ برای بیماران بالای ۷۵ سال، تصمیم برای شروع درمان دارویی را بر اساس ارزیابی بالینی، خطرات و مزایای آن اتخاذ کنید. ادامه درمان با استاتین پس از ۷۵ سالگی در صورتی که بیمار تحمل کند توصیه می شود.

➤ هدف: $LDL < 100 \text{ mg/dl}$ یا کاهش حداقل ۵۰٪ سطح LDL

➤ داروهای خط اول:

➤ دوز بالای استاتین (آتورواستاتین یا روزوواستاتین)

➤ آتورواستاتین: ۴۰-۸۰ میلی گرم یکبار در روز

➤ روزوواستاتین: ۲۰-۴۰ میلی گرم یکبار در روز

➤ ۱- درمان دارویی در LDL خیلی بالا:

➤ سایر درمان ها:

➤ پنل لیپیدی را ۶-۱۲ هفته بعد از شروع درمان یا تنظیم دوز تکرار کنید.

➤ اگر بازهم اهداف درمان برآورده نشد، داروهای غیر استاتین کاهنده چربی را بصورت متوالی در نظر بگیرید، بعنوان مثال:

➤ ۱- ازتیمایب: ۱۰ میلی گرم یکبار در روز

➤ ۲- مهارگر PCSK9:

➤ Evolocumab 140 mg SC every 2 weeks or 420 mg SC every month

➤ Alirocumab: 75 mg SC every 2 weeks or 300 mg SC every 4 weeks, then 75-
100 mg SC every 2 weeks

➤ ۳- کاهنده های اسید صفراوی:

➤ کلسولام: ۳.۷۵ گرم در یک یا دو دوز منقسم

➡ ۲- درمان دارویی در هایپرتری گلیسریدمی شدید:

➡ اندیکاسیون ها: $TG > 500 \text{ mg/dl}$ بصورت ناشتا

➡ هدف درمان: کاهش خطر ابتلا به پانکراتیت حاد ناشی از هایپر TG

➡ داروهای خط اول:

➡ ۱- فیبرات ها:

➡ فنوفیبرات ۴۸-۱۴۵ میلی گرم یکبار در روز

➡ جمفیروزیل ۶۰۰ میلی گرم دوبار در روز نیم ساعت قبل از صبحانه و شام

➡ ۲- اسیدهای چرب امگا ۳:

➡ EPA ۲ گرم دوبار در روز

➡ Omega-3-acid ethyl esters (EPA+DHA): ۴ گرم در روز در یک یا دو دوز

➡ ۲- درمان دارویی در هایپرتری گلیسریدمی شدید:

➡ سایر درمان ها:

➡ در صورتیکه TG بالای ۵۰۰ باقی بماند:

➡ ۱- فیبرات + امگا ۳ یا بدون ازتیمایب

➡ ۲- در نظر داشتن اضافه کردن نیاسین (۵۰۰-۲۰۰۰ میلی گرم آهسته رهش یکبار در روز)

نکته: در بیمارانی که $LDL < 190 \text{ mg/dl}$ و/یا $TG < 500 \text{ mg/dl}$ دارند، بسته به خطر ابتلا به ASCVD ممکن است درمان با استاتین ها همچنان اندیکاسیون داشته باشند.