



# ماهنامه دافلی

## دارو و عوارض دارویی

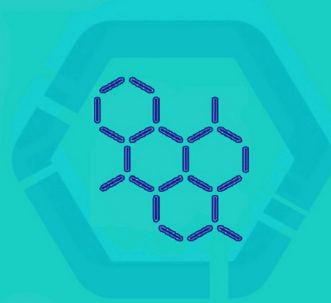
شماره ۳۴. آبان ۱۳۹۵

NO:34. OCTOBER 2016

بخش مراقبت‌های دارویی

پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی

مرکز آموزشی، پژوهشی، درمانی سل و بیماری‌های ریوی دکتر مسیح دانشوری  
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی



# به نام خدا

## فهرست

۱ مقایسه استاتین ها

۲ بررسی موردی بروز عارضه میالژی با استاتین ها



تهیه و تنظیم:



دکتر فرزانه داستان

دکتر رودابه حق گو

دکتر رها اسکندری

دکتر زهرا میر شفيعی

## ماهنامه علمی، آموزشی دارو و عوارض دارویی

بخش مراقبت‌های دارویی

پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی

مرکز آموزشی، پژوهشی، درمانی سل و بیماری‌های ریوی

دکتر مسیح دانشوری

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی

گرافیک و صفحه آرایی:

مهدی رضایی





## مقایسه استاتین ها

استاتین هایی که در حال حاضر در دنیا مورد مصرف قرار می گیرند شامل لوواستاتین، پراواستاتین، سیمواستاتین، فلوواستاتین، آتورواستاتین و رزوواستاتین و در بعضی کشورها پیتاواستاتین هستند. این داروها مهارکننده رقابتی HMG CoA ردوکتاز در بیوسنتز کلسترول می باشند و معمولاً در درمان دیس لیپیدمی استفاده می شوند. (جدول ۱)

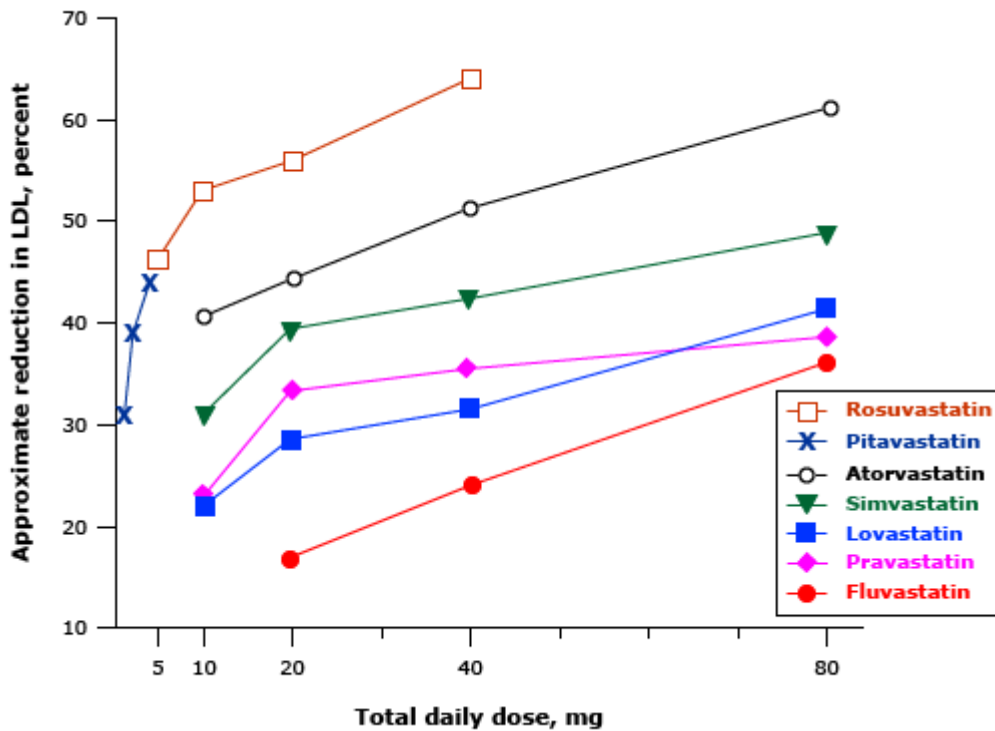
Table 1. Properties of statins

Variable	Atorvastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pitavastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
LDL cholesterol reductions (dose range, mg)	38 to 54% (10 to 80)	17 to 33% (20 to 80)	29 to 48% (20 to 80)	31 to 41% (1 to 4)	19 to 40% (10 to 40)	52 to 63% (10 to 40)	28 to 41% (10 to 40)
Elimination half-life, hours	15 to 30	0.5 to 2.3	2.9	12	1.3 to 2.8	19	2 to 3
Bioavailability, percent	12	19 to 29	5	51	18	20	5
Protein binding, percent	80 to 90	>99	>95	99	43 to 55	88	94 to 98
Solubility	Lipophilic	Lipophilic	Lipophilic	Lipophilic	Hydrophilic	Hydrophilic	Lipophilic
CYP 450 metabolism and Isozyme	3A4	2C9	3A4	Limited 2C9, 2C8	-	Limited 2C9	3A4, 3A5
Active metabolites	Yes	No	Yes	Yes	No	No	Yes
Effect of food on absorption of drug	None	Negligible	Increased absorption	Decreases	Decreased absorption	None	None
Optimal time of administration	Anytime	evening (or morning and evening if taken twice daily)	with evening meal (or with morning and evening meal)	Anytime	Anytime	Anytime	Evening
Renal excretion of absorbed dose, %	2	<6	10	15	20	10	13



انتخاب یک استاتین به عوامل زیادی مانند درجه هایپرلیپیدمی، خصوصیات فارماکوکینتیک، تداخلات دارویی، وجود نارسایی کلیوی و قیمت دارو بستگی دارد.

پوتنسی: بدون در نظر گرفتن مهارکننده های PCSK9، استاتین ها قوی ترین داروها برای کاهش LDL-کلیسترول (LDL-C)، با کاهشی بین ۳۰ تا ۶۳ درصد محسوب می شوند. رزواستاتین پوتنت تر از آتورواستاتین بوده و هر دو این استاتین ها از سایر استاتین ها پوتنسی بالاتری دارند. (شکل ۱)



در دوزهای کمتر از ۴۰ mg/day، فلوواستاتین کمترین پوتنسی را در میان استاتین ها دارا است، با این حال این دارو تداخل دارویی کمی داشته و سمیت عضلانی کمی ایجاد می کند.

سیمواستاتین با دوز ۸۰ mg/day پوتنسی متوسطی دارد اما میزان میوپاتی ناشی از آن بالا می باشد و بنابراین سیمواستاتین با دوز بالاتر از ۴۰ mg/day توصیه نمی شود.

دوز معادل استاتین ها در جدول ۲ آورده شده است.



Table 2. Statin Dose Equivalency Guide

Medication	Dose Equivalent
Rosuvastatin (Crestor®) MNBEW	2.5 mg
Atorvastatin (Lipitor®)	5 mg
Simvastatin (Zocor®) <sup>a</sup>	10 mg
Lovastatin (Altoprev®, Mevacor®)	20 mg
Pravastatin (Pravachol®)	20 mg
Fluvastatin (Lescol®, Lescol® XL)	40 mg
Pitavastatin (Livalo®)	1 mg

**تاثیر روی LDL:** رزوواستاتین، آتورواستاتین و سیمواستاتین بیشترین تغییر را در میزان LDL-C ایجاد می کنند. این استاتین ها در بیمارانی که به علت ریسک بالای بیماریهای قلبی عروقی نیاز به یک استاتین قوی دارند یا افرادی که به کاهشی بیش از ۳۵ درصد در میزان LDL-C نیاز دارند، ارجح می باشند.

Table 3. Relative LDL-Lowering Efficacy of Statin and Statin-Based Therapies

Atorva	Fluva	Pitava	Lova	Prava	Rosuva	Simva	%↓ LDL-C
--	40 mg	1 mg	20 mg	20 mg	--	10 mg	30%
10 mg	80 mg	2 mg	40/80 mg	40 mg	--	20 mg	38%
20 mg	--	4 mg	80 mg	80 mg	5 mg	40 mg	41%
40 mg	--	--	--	--	10 mg	80 mg	47%
80 mg	--	--	--	--	20 mg	--	55%
--	--	--	--	--	40 mg	--	63%

**تاثیر روی HDL:** استاتین ها سطح HDL-C را تغییر می دهند، ولی میزان این تغییر بسته به نوع و دوز استاتین متفاوت بوده و ارتباطی با میزان تاثیر استاتین بر LDL-C ندارد. به عنوان مثال سیمواستاتین و رزوواستاتین با افزایش دوز به میزان بیشتری HDL-C را کاهش می دهند، در حالی که افزایش میزان HDL-C با افزایش دوز آتورواستاتین کاهش پیدا می کند. در برخی بیماران میزان HDL-C در اثر مصرف استاتین ها کاهش می یابد.



**تاثیر روی تری گلیسرید:** تاثیر آتورواستاتین و رزواستاتین در کاهش تری گلیسرید بیش از سایر استاتین ها است.

**تاثیر ژنتیک و نژاد:** بخشی از تفاوت در پاسخ و عوارض جانبی استاتین ها به تفاوت ژنتیکی در میزان متابولیسم دارو مربوط می شود. نشان داده شده است که آسیایی ها ممکن است پاسخ بیشتری به دوز پایین تر استاتین ها نشان دهند. در مورد رزواستاتین توصیه می شود شروع درمان در افراد آسیایی نسبت به سایر گروهها با دوز پایین تری انجام شود.

**عوارض جانبی:** عوارض جانبی استاتین ها نسبت به سایر داروهای کاهنده چربی کمتر می باشد. اختلال کبدی از عوارض نگران کننده محسوب می شود، هرچند که میزان خطر واقعی بسیار کم است. عوارض جانبی مربوط به عضلات همچنان یک عارضه مهم در نظر گرفته می شود. استاتین های لیپوفیل (سیمواستاتین، لوواستاتین، آتورواستاتین و فلوواستاتین) با عوارض جانبی بیشتری نسبت به انواع هیدروفیل (پراواستاتین و رزواستاتین) همراه هستند. هرچند که فلوواستاتین با وجود اینکه یک استاتین لیپوفیل است، میزان عارضه عضلانی کمی دارد. تفاوت در عوارض جانبی ممکن است ناشی از هتروژنیسیته مسیرهای حذف دارو در بدن باشد.



○ **اختلال عملکرد کبد:** مطالعات بالینی نشان می دهد که شیوع افزایش مداوم آنزیمهای آمینو ترانسفراز در بیماران دریافت کننده استاتین ها به میزان ۰/۵٪ تا ۳٪ است. این افزایش در سه ماه اول درمان رخ می دهد و وابسته به دوز می باشد. توصیه می شود در بیمارانی که سطح آلانین آمینوترانسفراز بیش از سه برابر حد مجاز شده است، دوز استاتین کاهش داده شود یا دارو تغییر یابد.

○ **اختلال عملکرد کلیه:** هرچند که میزان بالای گزارش عارضه کلیوی مربوط به رزواستاتین نگرانی در مورد این دارو را افزایش داده بود، اطلاعات بعدی نشان داد که عارضه کلیوی این دارو نادر و مشابه سایر استاتین ها است.

○ **میوپاتی:** هرچند که اطلاعات بارزی در مورد تفاوت معنی دار استاتین ها در پروفایل عوارض جانبی وجود ندارد، به نظر می رسد پراواستاتین و فلوواستاتین سمیت عضلانی کمتری ایجاد می کنند.

**زمان تجویز دارو:** میزان عمده سنتز کلسترول در شب اتفاق می افتد، بنابراین توصیه می شود استاتین های با نیمه عمر کوتاهتر عصرها یا هنگام خواب تجویز شوند. تجویز صبح یا عصر استاتین ها با نیمه عمر طولانی (مانند آتورواستاتین و رزواستاتین)، تفاوتی ایجاد نمی کند.



**تداخلات دارویی:** ریسک تداخل برای استاتین هایی که عمدتاً توسط سیتوکروم P-450 3A4 متابولیزه می شوند (لوواستاتین، سیمواستاتین و به میزان کمتر آتورواستاتین) و به طور همزمان با سایر داروهای مداخله کننده با این سیستم آنزیمی مصرف می شوند، افزایش می یابد. در صورتی که یک مهار کننده قوی CYP3A4 به طور همزمان با استاتین ها تجویز شود، پراواستاتین، فلوواستاتین، رزواستاتین و پیتاواستاتین ارجح هستند. در تجویز همزمان با سیکلوسپورین استاتین انتخابی پراواستاتین و در تجویز همزمان با جمفیبروزیل استاتین انتخابی پراواستاتین یا فلوواستاتین می باشد.

#### تجویز استاتین ها در صورت وجود بیماری های زمینه ای:

- **بیماری مزمن کلیوی:** آتورواستاتین و فلوواستاتین در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی شدید نیاز به تنظیم دوز نداشته و استاتین انتخابی محسوب می شوند.
- **بیماری مزمن کبدی:** در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبدی که به علت ریسک بالای وقایع قلبی عروقی نیاز به دریافت استاتین دارند، توصیه به عدم مصرف مطلق الکل و مصرف دوز پایین پراواستاتین می شود. مصرف استاتین ها در بیماران مبتلا به بیماری کبدی پیش رونده ممنوع است.

#### منابع:

- 1- Statins: Actions, side effects, and administration. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/statins-actions-side-effects-and-administration> [accessed Oct 2016]
- 2- Fryhofer S A. Switching From Simvastatin 80 mg: How to Shop for Statins. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/747821> [accessed Oct 2016]



## بررسی موردی بروز عارضه میالژی با استاتین ها

بیمار آقای ۶۰ ساله مبتلا به بیماری قلبی-عروقی است که جهت بررسی دوره ای به پزشک مراجعه کرده است. در آخرین جلسه ویزیت، به دنبال بروز میالژی با لووستاتین و سیمواستاتین، پراواستاتین برای بیمار تجویز شده است. بیمار با شکایت از بروز مجدد میالژی، چند هفته قبل، مصرف پراواستاتین را قطع کرده است.

چه توصیه ای برای بیمار مورد نظر مناسب است:

- شروع مجدد پراواستاتین و توصیه به مصرف روزانه ناپروکسن
- اندازه گیری سطح ویتامین D
- تجویز کوآنزیم Q10
- تجویز از تیمایب ۱۰ mg روزانه

### کنترل میالژی ناشی از استاتین

میالژی ناشی از استاتین از جمله عوارض شایعی است که در ۱۸-۵٪ بیماران اتفاق می افتد. به دلیل عدم وجود مطالعات بالینی شاهددار با حجم نمونه وسیع، شواهدی مبنی بر بهترین راهکار کنترل میالژی ناشی از استاتین موجود نیست و درک پاتولوژی و بروز این علائم همچنان ناقص است. اگرچه میالژی از عوارض شایع مصرف استاتین هاست، اما بروز رابدومیولیز ناشی از استاتین به تنهایی و بدون تداخل با سایر داروها بسیار نادر است. احتمال بروز سمیت کبدی با استاتین ها نیز بسیار کم است. لذا انجام تست های کبدی به منظور بررسی افزایش سطح آمینوترانسفرازها دیگر جزء موارد پیشنهادی نیست. همچنین تاکنون گزارشی حاکی از بروز بیماری مزمن کبدی با مصرف طولانی مدت استاتین، ارائه نشده است. مطالعات اخیر نشان می دهند که بروز کاتاراکت می تواند یکی از عوارض مصرف طولانی مدت استاتین ها باشد. با این حال به منظور کسب اطمینان از وجود این ارتباط نیاز به انجام مطالعات طولانی مدت می باشد.

در خصوص بیمار مورد بررسی، بهترین اقدام شاید بررسی سطح ویتامین D باشد. شروع مجدد پراواستاتین همراه با ناپروکسن انتخاب مناسبی نیست. چون مصرف داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAID<sup>1</sup>) در بیماران قلبی-عروقی توصیه نمی شود. بر اساس مطالعات اخیر، مصرف کوآنزیم Q10 در درمان میالژی ناشی از استاتین مؤثر به نظر نمی رسد. اگرچه این موضوع دارای تاریخچه متناقضی است اما داده های حاصل از متآنالیز اخیر بر روی مطالعات بالینی تصادفی شاهددار، که تأثیر Q10 بر دردهای عضلانی و فعالیت کراتین کیناز (CK<sup>2</sup> activity) را به عنوان دو معیار بروز میالژی ناشی از استاتین مورد ارزیابی قرار داده است، نشان دهنده افزایش اندک CK activity با مصرف Q10 در مقایسه با گروه شاهد بود، که البته از نظر آماری تغییر چشمگیری محسوب نمی شود.

- 1- Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs
- 2- Creatine Kinase





در مورد تأثیر بر روی دردهای عضلانی نیز تغییر قابل ملاحظه ای حاصل نشد. اگرچه مصرف Q10 به عنوان مکمل، مضر به نظر نمی رسد اما باید بیماران را در خصوص عدم اثربخشی آن مطلع ساخت.

جدیدترین داده های مربوط به اثربخشی ازتیمایب در درمان هیپرلیپیدمی از مطالعه ای با عنوان IMPROVE-IT بدست آمده است. در این مطالعه ۷ ساله وسیع، مصرف ازتیمایب به همراه سیمواستاتین در بیماران بعد از بروز سندرم حاد کرونر مورد بررسی قرار گرفت و نتایج حاصل نشان دهنده فواید متوسط آن در کاهش وقایع قلبی-عروقی بودند. اگرچه اثربخشی مصرف ازتیمایب بدون استاتین مشخص نیست.

نقش ویتامین D در این خصوص به نظر حائز اهمیت است. اگرچه این موضوع در دهه های گذشته مورد بررسی قرار گرفته اما دو مطالعه ای که اخیراً به چاپ رسیده اند، در این زمینه بسیار کمک کننده بودند. اولین مطالعه، متآنالیزی شامل ۷ مطالعه و ۲۴۰۰ بیمار است. جمع بندی داده های حاصل از مطالعات مشاهده ای در این متآنالیز نشان می دهد که سطح ویتامین D پلاسما در بیماران با میالژی ناشی از استاتین، به طور مشخصی پایین تر از بیماران بدون درد عضلانی است.

مطالعه دوم در سال ۲۰۱۵ انجام شد که شامل ۱۴۶ بیمار بود که به ۲ یا تعداد بیشتری استاتین، به دلیل علائم عضلانی عدم تحمل نشان دادند و سطح ویتامین D کمتر از  $32 \text{ ng/ml}$  داشتند. رژیم ویتامین D  $50-100000$  واحد به صورت هفتگی برای بیماران در نظر گرفته شد. در نهایت سطح ویتامین D بیماران به طور متوسط به  $55 \text{ ng/ml}$  رسید. ۹۵٪ از این بیماران که پیش از این قادر به تحمل استاتین نبودند، با رسیدن به سطوح نرمال ویتامین D توانستند بر روی رژیم استاتین باقی بمانند و طی ۲۴ ماه دچار میالژی نشدند. اگرچه مطالعه دوم از نظر حجم نمونه چندان گسترده نبود اما بررسی سطح ویتامین D را در بیمارانی که دچار میالژی راجعه ناشی از استاتین می شوند به عنوان یک راهکار منطقی پیشنهاد می کند و انتخابی دیگر به منظور نگه داشتن بیمار بر روی رژیم استاتین را ارائه می دهد.

### بررسی مجدد بیمار

بیمار بعد از دو هفته مجدداً به مطب مراجعه می کند. سطح ویتامین D بیمار در محدوده نرمال است. پیشنهاد شما در این مرحله چیست؟

- تجویز مجدد پراواستاتین
- تجویز مجدد پراواستاتین به همراه مصرف روزانه ناپروکسن
- تجویز رزوواستاتین  $10 \text{ mg}$ ، دو بار در هفته
- تجویز سیمواستاتین ۵ روز در هفته



شروع مجدد استاتین ها:

در بیماران با تجربه مصرف استاتین های متعدد و میالژی بازگشت کننده، تجویز استاتین های با قدرت اثر بیشتر مانند آتورواستاتین یا رزوواستاتین به صورت یک روز در میان یا دو بار در هفته، می تواند گزینه انتخابی دیگری باشد. در بررسی گذشته نگری که بر روی بیماران با عدم تحمل پذیری استاتین انجام شده است، پاسخدهی به رزوواستاتین با این روش مورد مطالعه قرار گرفت. در این مطالعه تعداد ۳۰ بیمار رزوواستاتین، ۵ mg دو بار در هفته و تعداد ۱۰ بیمار رزوواستاتین، ۱۰ mg دو بار در هفته دریافت کردند. کاهش متوسط در میزان LDLc، ۴۳ mg/dl بود و ۵۴٪ بیماران به هدف درمانی مورد نظر رسیدند. تنها در ۸ بیمار از ۴۰ بیمار مصرف رزوواستاتین به دلیل بروز عوارض جانبی، متوقف شد. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که ۸۰٪ از بیمارانی که دچار وقایع متعدد میالژی ناشی از استاتین شدند، قادر به تحمل این روش پیشنهادی یعنی دریافت استاتین با قدرت اثر بیشتر به صورت مقطعی بودند. در یک مطالعه گذشته نگر دیگر نیز، میزان تحمل پذیری به رزوواستاتین با تجویز یک روز در میان دارو در بیماران مورد بررسی قرار گرفت. از ۵۱ بیماری که بر روی این رژیم درمانی گذاشته شده بودند، ۷۶/۵٪ بروز میالژی با استاتین و ۱۹/۵٪ افزایش آمینوترانسفراز را در دوره دریافت استاتین در گذشته گزارش نمودند. از این تعداد بیماران ۷۲٪ قادر به تحمل رژیم یک روز در میان رزوواستاتین با حصول نتایج مطلوب در میزان LDLc بودند. البته توجه به این نکته که استاتین ها علاوه بر کاهش میزان LDLc اثرات کاردیوپروتکتیو نیز دارند اهمیت دارد. حال این سوال مطرح است که این نوع رژیم استاتین می تواند برای اعمال این اثرات کافی باشد؟ در هر صورت از آنجا که مطالعات انجام شده در این زمینه کامل نیست، در بیماران با ریسک بالا که نیاز به دریافت رژیم استاتین دارند راهکار تجویز یک روز در میان استاتین با قدرت اثر بیشتر منطقی به نظر می رسد.

### جمع بندی

اقدامات پیشنهادی جهت بیماری که بر روی رژیم استاتین دچار عارضه میالژی شده است:

۱. اندازه گیری سطح ویتامین D
۲. اندازه گیری CK به منظور رد کردن رابدومیولیز یا سایر علل بروز میالژی
۳. اندازه گیری TSH (توضیح آنکه هیپوتیروئیدیسم با احتمال بالاتر بروز میالژی ناشی از استاتین همراه است)
۴. ارزیابی تداخلات دارویی (داروهای متعددی وجود دارند که باعث افزایش ریسک سمیت استاتین ها می شوند):

فیبرات ها (خصوصاً جم فیبروزیل)، ضد قارچ های آزول، آمیودارون (به ویژه با سیمواستاتین و لوواستاتین)، آنتی بیوتیک های ماکرولیدی (به ویژه اریترومایسین و کلاریترومایسین)، مهارکننده های پروتئاز (خصوصاً ریتوناویر)، بلوکرهای کانال کلسیم (به ویژه وراپامیل و دیلتیازم و به میزان کمتری آملودیپین و نیفدیپین)

- چنانچه مصرف داروی تداخل کننده با استاتین اجتناب ناپذیر است، تجویز دو دارو با فاصله زمانی ۱۲ ساعت به منظور عدم همزمانی پیک غلظت داروها می تواند به میزان زیادی از شدت تداخل کم کند.
- پراواستاتین به دلیل متابولیسم متفاوت با سایر استاتین ها کمترین تداخل را داراست. بیشترین تداخلات با سیمواستاتین و لوواستاتین مشاهده شده است.



۵. پس از انجام بررسی های فوق، مرحله بعد قطع مصرف استاتین است. در صورت رفع علائم، استاتین مصرفی با همان دوز قبلی یا دوز کمتر می تواند شروع شود.
۶. احتمال بروز میالژی با برخی از استاتین ها کمتر است. بنابراین علاوه بر گزینه تجویز استاتین به صورت یک روز در میان گزینه دیگر تجویز فلوواستاتین ۸۰ mg روزانه است. البته این دارو هزینه زیادی دارد و اثربخشی کمتری نسبت به برخی از استاتین های دیگر داراست. در نهایت از تیمایب می تواند انتخاب جایگزین باشد. اگرچه مطالعاتی که تا کنون انجام شده اثربخشی از تیمایب را تنها در مصرف همزمان با استاتین مورد ارزیابی قرار داده اند.



منبع:

Douglas S. Paauw. The Case of the Patient with Myalgia on Every Statin. *Medscape*. Jun 02, 2015.



بخش مراقبت های دارویی  
بیمارستان مسیح دانشوری، خیابان شهید باهنر، انتهای دارآباد  
تلفن: ۲۷۱۲۳۰۰۰ داخلی ۲۲۲۷ و ۲۰۶۶  
تلفن مستقیم ۲۶۱۰۹۵۰۳