

پیشگیری و کنترل اختلال چربی‌های خون

تشخیص هیپرلیپیدمی

افرادی که در ارزیابی اولیه، کلسترول تام مساوی یا بیش از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی لیتر داشته باشند، پس از تعیین میزان خطر ده ساله سکته‌های قلبی و مغزی توسط کارشناس مراقب سلامت یا بهورز به پزشک عمومی مرکز بهداشتی-درمانی معرفی (ارجاع غیر فوری) می‌شوند. وظیفه‌ی پزشک گرفتن شرح حال، معاینه، درخواست انجام آزمایش (براساس متن آموزشی)، تشخیص، درمان و مراقبت از بیماران است.

در برنامه ایران درمان اختلالات لیپید به شرح ذیل انجام می‌گردد:

۱- در بیماران مبتلا به CHD، دیابت، CKD و سایر بیماری‌های آترو اسکلو تیک، مطابق دستورالعمل‌های مربوطه اقدام می‌شود.

۲- در افرادی که به ظاهر مبتلا به بیماری نیستند ولی خطر ده ساله قلبی عروقی ۳۰٪ و بیشتر دارند، مقدار ۱۰ میلی‌گرم آترواستاتین به منظور پیشگیری از عوارض ناشی از افزایش لیپیدها تجویز می‌گردد. سپس براساس پاسخ فرد به درمان در صورت نیاز، دوز دارو افزایش می‌یابد.

همچنین درمان سایر عوامل خطر از جمله تری گلیسرید بالا با هدف حفظ میزان آن در محدوده کمتر از ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی لیتر با رژیم غذایی و تجویز دارو در صورت لزوم انجام می‌شود.

نکته: در بررسی نتایج تست‌های سنجش چربی خون علاوه بر کلسترول تام، LDL، HDL، TG نیز اندازه‌گیری می‌شود (پروفایل چربی اندازه‌گیری می‌شود) در اندازه‌گیری TG فرد باید ۱۲ ساعت ناشتا باشد. اندازه‌گیری TG برای محاسبه LDL از فرمول friedewald ضروری است. مگر این که تری گلیسرید بیش از ۴۰۰ میلی‌گرم در دسی لیتر باشد. در آن صورت LDL مستقیماً اندازه‌گیری می‌شود.

طرز محاسبه LDL از فرمول friedewald: $LDL = TC - HDL - TG / 5$

درمان دارویی

قبل از شروع درمان باید شرایط بالینی بیمار بررسی شود و بدین ترتیب از درمان غیرضروری لیپیدها پرهیز می‌شود. البته باید توجه داشت بخش عمده درمان، اصلاح شیوه زندگی است. درمان دارویی باید با عوارض آن سنجیده شود. در درمان هیپرلیپیدمی با توجه به نوع اختلال لیپید و شرایط بیمار، از گروه‌های دارویی مختلف استفاده می‌شود:

استاتین‌ها

یکی از گروه‌های دارویی با تاثیر زیاد در پلاک‌های آترومی جدار شریان است و حتی موجب پس رفت ضایعات آترواسکلروتیک جدار رگ می‌شود.

مکانیسم عملکرد

استاتین‌ها موجب مهار آنزیم HMG-COA reductase (3Hydroxy-3Methyl-glutaryl – COA reductase) شده و سنتز کلسترول در کبد را کم می‌کند و تراکم رسپتورهای سطح سلول‌های کبدی را کاهش داده و غلظت کلسترول داخل سلولی پایین می‌آید و از طرفی برداشت LDL از جریان خون زیاد می‌شود و مقدار این کلسترول و Apo-Bها که حاوی لیپوپروتئین‌هایی مثل ذرات مملو از TG است، کاهش می‌یابد. در مطالعات انجام شده شواهد زیادی نشان می‌دهد استاتین‌ها می‌توانند مورتالیتی و موریبدیتی را در پیشگیری اولیه و ثانویه کاهش دهند و علاوه بر این، اثرات برجسته در پس رفت یا

کاهش پیشرفت ضایعات (پلاکها) جدار رگ‌های عروق کرونر دارند. استاتین‌ها با کاهش ۴۰ میلی گرم در دسی لیتر LDL موجب کاهش ۱۰٪ کل مورتالیتی بیماری‌های عروق کرونر می‌شوند و از ۲۰٪ مرگ‌های ناشی از این بیماری‌ها پیشگیری می‌کنند. خطر حوادث قلبی عروقی ۲۳٪ و خطر استروک را ۱۷٪ پایین می‌آورند. فواید مصرف این دارو در سال اول چشم گیر، اما در سال‌های بعد بیشتر خواهد شد.

این دارو خطر کانسر را در دریافت‌کنندگان افزایش نمی‌دهد. خطر رابدومیولیز کم است. در افرادی که خطر CVD در آنها پایین است. برای پیشگیری اولیه، این گروه دارو استفاده نمی‌شود. تاثیر استاتین‌های مختلف روی LDL متفاوت است. مطالعات نشان می‌دهد که فواید بالینی استاتین‌ها به نوع استاتین مرتبط نیست. بلکه بستگی به مقدار کاهش LDL دارد.

برای شروع استاتین موارد زیر در نظر گرفته شود:

- افراد از نظر خطر CVD ارزیابی شوند.
 - بیمار برای مدیریت خطر CVD مشارکت داده شود.
 - با در نظر گرفتن سطح خطر (Risk) هدف درمانی از LDL مشخص شود.
 - میزان کاهش LDL برای دستیابی به هدف درمانی، باید مشخص شود.
 - یک استاتین که با مقدار متوسط بتواند کاهش مورد نظر را ایجاد کند، انتخاب شود.
 - پاسخ به استاتین‌ها متفاوت است، لذا دارو به مقدار کم شروع و تدریجاً افزایش داده شود و پاسخ به درمان به طور مرتب پیگیری و عوارض جانبی آن به دقت مراقبت شود.
 - اگر با استاتین به درمان هدف نرسیدیم ترکیبی از داروها استفاده شود.
- موارد فوق راهنمای کلی است و باید شرایط بالینی فرد و درمان‌های دیگری که دریافت می‌کند و میزان تحمل به دارو ارزیابی شود.

متابولیسم دارویی و عوارض جانبی استاتین‌ها

استاتین‌ها در جذب خواص بیولوژیکی، میزان اتصال به پروتئین‌های پلاسما، خروج دارو از بدن و حلالیت با یکدیگر تفاوت دارند.

لواستاتین و سیمواستاتین پیش دارو (prodrugs) هستند، در حالی که دیگر استاتین‌ها به شکل فعال عمل می‌کنند. جذب آنها بین ۲۰ تا ۹۸٪ متغیر است.

غالب استاتین‌ها به جز پاراواستاتین، رزوواستاتین و پیتاواستاتین دارای متابولیسم کبدی از طریق ایزوآنزیم‌های سیتوکروم P450 (cypS) می‌باشند. این آنزیم‌ها در کبد و دیواره روده سنتز و تولید می‌شوند.

اگر چه درمان استاتین اثر مفیدی در پیشگیری از بیماری‌های عروق کرونر دارد. اما تفاوت در پاسخ به استاتین‌ها و عوارض جانبی آنها در افراد مختلف، وجود دارد.

استاتین‌ها معمولاً خوب تحمل می‌شوند و عوارض جانبی شدید نادر است. عواملی مانند سن بالا، بدن‌های با سایز کوچک، جنس مونث، وجود اختلال عملکرد کبد و کلیه، قبل و بعد عمل جراحی (Perioperation)، هیپوتیروئیدی، بیماری‌هایی که چند سیستم را درگیر کرده است و مصرف زیاد الکل اثرات جانبی استاتین‌ها را افزایش می‌دهد.

شدیدترین عارضه جانبی درمان استاتین، میوپاتی است که ممکن است منجر به رابدومیولیز شود. رابدومیولیز اگر شدید باشد به نارسایی کلیه و مرگ منتهی می‌شود. اولین نشانه آزمایشگاهی مرگ سلول‌های عضلانی افزایش کراتینین کیناز (ck) است. میوگلوبین آزاد شده از سلول‌های عضلانی مستقیماً به کلیه‌ها آسیب می‌زنند. افزایش ck اگر چه مهم‌ترین شاخص

میوپاتی است اما نمی‌تواند تنها دلیل این عارضه باشد. افزایش ۵ برابری این آنزیم در دو آزمایش متفاوت موید میوپاتی است. مکانیسم اثر استاتین بر روی عضلات ناشناخته است. بروز میوپاتی، ۱ در ۱۰۰۰ بیماری است که استاتین دریافت می‌کنند و بیشتر در افرادی که بیماری‌های دیگری دارند اتفاق می‌افتد. در ۱۰-۵٪ زنان میالژی بدون افزایش ck اتفاق می‌افتد. بیماران باید بدانند که دردها و ضعف عضلانی را به سرعت گزارش کنند. (در این مورد در هر بار مراقبت از بیمار سوال شود) در افرادی که دچار میالژی هستند ولی آنزیم ck در آنها افزایش نیافته و می‌توانند آنرا تحمل کنند، دارو ادامه می‌یابد و از طرفی می‌توان علت میالژی را جستجو کرد و گزینه‌هایی مثل تقلیل دوز دارو و یا جایگزینی داروی دیگر یا داروی ترکیبی را در نظر گرفت. می‌توان دارویی قوی مانند مثل آتورواستاتین و رزواستاتین را یک روز در میان تجویز کرد تا عوارض جانبی کمتر شود.

اندازه‌گیری ترانس آمینازها (ALT و AST) در خون برای بررسی آسیب به سلول‌های کبدی است. افزایش ترانس آمینازها در ۲۰-۵ درصد بیماران برحسب مقدار استاتینی که دریافت می‌کنند، اتفاق می‌افتد و افزایش سه برابری آنزیم‌های کبدی در دو اندازه‌گیری متفاوت در عرض ۳-۴ هفته را می‌توان به عنوان افزایش ترانس آمینازها پذیرفت. هپاتوتوکسیستی با استاتین و نارسایی کبدی خیلی نادر است. با کاهش دارو، ترانس آمینازها کاهش می‌یابد. بیمارانی که ترانس آمیناز خون آنها زیاد می‌شود، باید مراقبت شوند و عملکرد کبد تا طبیعی شدن سطح تست‌های کبدی بررسی شود. اگر این آنزیم‌ها بیش از سه برابر باقی بمانند دارو باید قطع شود.

یافته‌های اخیر نشان می‌دهد، بروز دیابت با مصرف استاتین افزایش می‌یابد. این یافته نباید موجب کاهش مصرف این دارو شود. کاهش مطلق خطر CVD با استاتین‌ها، در بیشتر بیماران، با احتمال عارضه بسیار کوچک افزایش قندخون قابل مقایسه نیست و فایده مصرف این دارو بر ضرر آن غلبه دارد.

تداخلات دارویی استاتین‌ها

تعدادی از داروها با استاتین‌ها تداخل دارند و موجب افزایش عوارض این گروه از داروها می‌شوند. به غیر از رزواستاتین، پیتاواستاتین و پاراواستاتین، متابولیسم استاتین‌ها در کبد و از طریق ایزو آنزیم‌های cyps که در کبد و دیواره روده سنتز و تولید می‌شوند، صورت می‌پذیرد. درمان با استاتین در کاتابولیسم دیگر داروها که با CYPS متابولیزه می‌شوند، تداخل دارد. تجویز استاتین و فیبرات خطر میوپاتی را افزایش می‌دهد، این خطر با جم فیبروزیل بیشتر است و از مصرف این دارو با استاتین باید اجتناب شود. خطر میوپاتی در مصرف توام استاتین و فنوفیبرات، بزوفیبرات یا سیپروفیبرات خیلی کم است.

افزایش خطر میوپاتی با مصرف نیکوتینیک اسید مورد بحث بوده است، اما مطالعات اخیر نشان داده است که مصرف توام این دارو و استاتین خطر میوپاتی را افزایش می‌دهد.

داروهای متصل شونده به اسیدهای صفراوی

در کبد اسیدهای صفراوی از کلسترول ساخته می‌شوند و بداخل روده می‌ریزند. مقدار زیادی از این اسیدهای صفراوی از طریق انتهای ایلیم و از طریق جذب فعال به کبد برمی‌گردند. کلسترامین و کلستپول colestipol دو رزینی هستند که بیشتر از مواد دیگر به اسیدهای صفراوی اتصال می‌یابند. کلسولام colesevelam رزین جدیدی است که به بازار معرفی شده است. رزین‌های متصل شونده به اسیدهای صفراوی از طریق گوارش جذب یا هضم نمی‌شوند و فواید آنها غیرمستقیم است. اسیدهای صفراوی متصل شده به رزین‌ها از طریق سیستم گوارش به مقدار زیادی دفع می‌شوند و به کبد باز نمی‌گردند و با کاهش برگشت اسیدهای صفراوی، آنزیم‌های کبدی مسئول سنتز اسیدهای صفراوی از کلسترول و تعداد رسپتورها در سطح سلول زیاد می‌شود و لذا مقدار بیشتری کلسترول LDL از گردش خون برداشته می‌شود. رزین‌ها موجب کاهش گلوکز خون نیز می‌شوند.

۲۴ گرم از کلسترآمین، ۲۰ گرم از کلستی پول یا ۴/۵ گرم از کلستاژل Cholestagel، LDL را حدود ۲۵-۱۸٪ کاهش می‌دهند این داروها تاثیر چندانی روی HDL ندارند و باعث افزایش TG در بعضی از بیماران مستعد می‌شوند. مطالعات نشان داده است که این گروه از داروها با پایین آوردن LDL، حوادث قلبی عروقی را در افرادی که هیپرکلسترولمی دارند کاهش می‌دهد و هرچه بیشتر LDL در خون کم شود این اثرشان بیشتر است. عوارض گوارشی مانند نفخ، یبوست و تهوع، با مصرف این داروها حتی به مقدار کم دیده می‌شود. برای کاهش این عوارض، این داروها با مقدار کم شروع و تدریجاً افزایش یافته و حتماً با آب میوه مصرف شوند. این گروه دارو سطح ویتامین‌های محلول در چربی را کم و سطح TG خون را زیاد می‌کند. داروهای متصل شونده به اسیدهای صفراوی، باید ۴ ساعت قبل یا یک ساعت بعد از داروهای دیگر تجویز شوند. داروی جدید Colesevelam کلسولام بهتر از دیگر داروهای این گروه تحمل می‌شود و LDL و HbA_{1c} را کاهش می‌دهد و از طرفی با دیگر داروها تداخل کم تری دارد و می‌توان آنرا با استاتین‌ها تجویز کرد.

مهارکننده‌های جذب کلسترول

Ezetimibe تنها دارویی است که بدون تاثیر بر مواد محلول در چربی، جذب روده ای کلسترول صفراوی و رژیم غذایی را مهار می‌کند و از این طریق سطح کلسترول خون را کاهش می‌دهد. در واکنش به این کاهش، تعداد رسپتورهای LDL در سطح سلول‌های کبدی افزایش می‌یابد و بدین وسیله گردش خون را از وجود LDL بیشتر پاک می‌کند. Ezetimibe سریع جذب و به فرم فعال تبدیل می‌شود. دوز مناسب ده میلی گرم در روز است این دارو صبح یا عصر قبل یا بعد از غذا مصرف می‌شود. نیاز به ملاحظات خاصی در تجویز این دارو در افراد مختلف و در نارسایی خفیف یا شدید کبد نیست. این دارو را می‌توان با استاتین‌ها تجویز کرد. عارضه عمده ای برای این دارو گزارش نشده است. شایع‌ترین عارضه، درد عضلانی و بالا رفتن آنزیم‌های کبدی است.

اسید نیکوتینیک

این دارو تعدیل کننده وسیع چربی‌های خون است. براساس مقدار دارو، HDL را تا حدود ۲۵٪ افزایش می‌دهد و LDL ۱۸٪-۱۵٪ و TG را تا حدود ۴۰٪-۲۰٪ با مقدار دو گرم در روز کاهش می‌دهد. در کاهش LP(a) تقریباً بی نظیر است و می‌تواند تا ۳۰٪ این لیپوپروتئین را کاهش دهد. این دارو در کسانی که هیپرلیپیدمی مختلط، هیپرتری گلیسریدمی و یا هیپرکلسترولمی فامیلیال دارند، بسیار موثر است و می‌تواند همراه با استاتین‌ها مصرف شود.

درمان دارویی ترکیبی

اگرچه با یک دارو می‌توان به سطح هدف درمانی LDL رسید ولی در افرادی که در معرض خطر بالای سکنه‌های قلبی و مغزی هستند، یا سطح LDL آنها بسیار بالا است، نیاز به درمان دارویی ترکیبی است. از طرفی ممکن است برخی افراد، استاتین به خصوص دوزهای بالای آن را تحمل نکنند. بنابراین در این بیماران نیز باید ترکیبی از داروهای کاهنده چربی مصرف شود.

• مصرف استاتین و داروهایی که به اسیدهای صفراوی متصل می‌شوند:

مصرف استاتین و کلسترآمین، کلستیپول، کلسولام Colesevelam می‌تواند برای رسیدن به سطح هدف درمانی LDL موثر باشد. افزودن داروهایی که به اسیدهای صفراوی متصل می‌شوند به استاتین‌ها، LDL را ۲۰٪-۱۰٪ بیشتر از زمانی که فقط استاتین‌ها مصرف می‌شوند، کاهش می‌دهد. در بررسی‌هایی که با آنژیوگرافی انجام شده است نشان می‌دهد، ترکیب این دو دارو پدیده آترواسکلروز را کاهش می‌دهد.

• استاتین‌ها و داروهایی که جذب کلسترول را مهار می‌کنند:

ترکیب ezetimibe با یک نوع استاتین موجب می‌شود LDL ۲۰-۱۵٪ بیشتر کاهش یابد. در بیماران با خطر بالا مثل FH یا در کسانی که استاتین را نمی‌توانند تحمل کنند، ترکیبات دیگری از داروها باید مد نظر باشد. تجویز از تیمایب و داروهایی که به اسیدهای صفراوی متصل می‌شوند، مثل کلسیترامین در مقایسه با مصرف داروی اخیر به تنهایی، بدون ایجاد عوارض جانبی موجب کاهش مقدار بیشتر کلسترول خون می‌شود. با تجویز هم زمان از تیمایب و نیکوتینیک اسید HDL به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. درمان اختلالات لیپید با سه دارو (متصل شونده‌ها به اسیدهای صفراوی، استاتین و از تیمایب و یا نیکوتینیک اسید) LDL را بیشتر کاهش می‌دهد. پی‌آمد این روش درمانی به خوبی روشن نیست. غذاهای پرفیبر مانند فیتواسترول‌ها و استرول‌های گیاهی می‌توانند سطح LDL را در گردش خون تا حدود ۱۰٪-۵٪ پایین بیاورند. تحمل استاتین در بیمارانی که مقدار ثابتی از این دارو همراه با فیتواسترول‌ها دریافت می‌کنند، بهتر و عوارض جانبی کمتر است. اما آیا این که این ترکیبات می‌توانند حوادث قلبی عروقی را کاهش دهند یا خیر، ثابت نشده است.

LDL Apheresis

در تعداد بسیار کمی از بیماران که هیپرلیپیدمی شدید دارند، مانند کسانی که به هیپرکلسترولمی فامیلیال هموزیگوت یا هتروزیگوت مبتلا هستند، سطح LDL با داروهایی که به آن اشاره شد، کاهش نمی‌یابد و ممکن است نیاز به LDL Apheresis پیدا کنند. این روش بسیار گران است. هفته‌ای یکبار یا یک هفته در میان از طریق این روش، کلسترول از طریق گردش خون خارج از بدن (extracorporeal) (مانند دیالیز) برداشته می‌شود. این روش در مراکز درمانی خیلی خاص انجام می‌شود و همانطور که اشاره شد بسیار گران قیمت است.

تری گلیسرید و خطر بیماری‌های قلبی عروقی

اگرچه نقش TG به عنوان یک عامل خطر برای CVD مورد بحث است. اما مطالعات اخیر نشان می‌دهد که TG مملو از لیپوپروتئین‌هایی است که نقش چشم‌گیری در عوامل خطر CVD دارند. مقدار تری گلیسریدی که در آزمایش غیرناشتا بدست می‌آید، بیشتر از TG ناشتا پیش‌بینی‌کننده حوادث قلبی عروقی است. این که ایفای نقش TG در حوادث قلبی عروقی از طریق HDL پایین و یا ذرات کوچک و متراکم LDL و یا مقدار ذرات باقیمانده از تجزیه TG است، مشخص نیست. اخیراً اندازه‌گیری Non-HDL-C به عنوان یک جایگزین خوب برای TG و باقی مانده‌ها است و تری گلیسرید بالا به عنوان یک عامل خطر CVD مورد توجه قرار گرفته است. زیرا یک سوم از بالغین TG بالاتر از ۱۵۰ میلی گرم در دسی لیتر دارند. TG بالا، علت‌های زیادی دارد.

کنترل هیپرتری گلیسریدمی

درمان هیپرتری گلیسریدمی، بیشتر برای پیشگیری از پانکراتیت است. یکی از خطرهای بالینی هیپرتری گلیسریدمی، پانکراتیت حاد است. خطر پانکراتیت در هیپرتری گلیسریدمی، بیش از ۸۸۰ میلی گرم در دسی لیتر، بسیار بالا است و پیشگیری از پانکراتیت الزامی است. ۱۰٪ پانکراتیت‌ها ناشی از تری گلیسرید بالاست و بیماران با تری گلیسرید ۴۴۰ تا ۸۸۰ میلی گرم در دسی لیتر، بسیار مستعد پانکراتیت هستند. بستری بیماران با علامت پانکراتیت و تری گلیسرید بالا برای مراقبت بیشتر در بیمارستان، ضروری است. دریافت کالری و مواد حاوی چربی در این بیماران باید محدود شود و مقدار چربی دریافتی ۱۵-۱۰٪ کل کالری باشد. مصرف الکل باید ترک شود. فیبرات‌ها مثل فنوفیبرات با ۴-۲ گرم در روز،

اسیدهای چرب n-3 یا نیکوتینیک اسید برای بیمار شروع شود. در بیمارانی که مبتلا به دیابت هستند شروع درمان با انسولین برای رسیدن به یک سطح مناسب کنترل هیپرگلیسمی شروع شود. با این درمان‌ها سطح TG بعد از ۵-۲ روز کاهش می‌یابد. اگر شرایط فرزیس وجود داشته باشد، می‌توان پلاسما را زودتر از TG پاک کرد.

اصلاح شیوه زندگی برای کاهش TG

تأثیر اصلاح شیوه زندگی روی سطح TG به خوبی ثابت شده است. کاهش وزن و فعالیت بدنی منظم با شدت متوسط می‌تواند TG را بین ۲۰٪ تا ۳۰٪ کاهش بدهد و افراد چاق، افراد با سندرم متابولیک یا دیابت نوع ۲ باید شیوه زندگی خود را اصلاح کنند.

درمان‌های دارویی

اگر تری گلیسرید ناشتا از ۱۵۰ میلی گرم در دسی لیتر بیشتر باشد، خطر CVD نیز افزایش می‌یابد درمان دارویی برای کاهش TG تنها در کسانی استفاده می‌شود که علی‌رغم اصلاح شیوه زندگی، سطح TG از ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر بیشتر و فرد در معرض خطر بالای بیماری قلبی عروقی باشد. استاتین‌ها اولین داروی انتخابی برای کاهش خطر CVD همراه با سطح TG بالا است.

استاتین‌های موثرتر مانند آتورواستاتین، روزواستاتین و پیتاواستاتین pitavastatin به خصوص در دوزهای بالا، می‌توانند تری گلیسرید را کاهش دهند.

فیبرات‌ها

فیبرات‌ها، آگونیست رسپتور آلفا پروکسی سام (peroxisome) هستند و می‌توانند با افزایش لیپولیز در محیط و کاهش تولید TG در کبد سطح TG ناشتا و بعد از غذا را کاهش دهند. فیبرات‌ها تأثیر متوسطی بر HDL دارند. فیبرات‌ها به دلیل تأثیر روی سطح افزایش یافته تری گلیسرید و سطح پایین HDL موجب کاهش سکت قلبی غیرکشنده می‌شوند. به طور کلی اثر فیبرات‌ها روی پی آمدهای CVD بسیار کمتر از اثر استاتین است. بر اساس شواهد فیبرات‌ها ۱۳٪ حوادث CVD را در بیمارانی که TG بالاتر از ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر دارند، کاهش می‌دهند. مصرف فیبرات‌ها به خوبی تحمل می‌شود و عوارض جانبی آنها کم است. اختلال گوارشی (حدود ۱۵٪)، راش‌های پوستی (۲٪) میوپاتی و افزایش آنزیم‌های کبدی و سنگ‌های کیسه صفرا از عوارض فیبرات‌هاست. در مصرف فیبرات‌ها بروز پانکراتیت، آمبولی پولمور و افزایش ترومبوز وریدهای عمقی اندام تحتانی، به مقدار کم دیده می‌شود.

در کمتر از ۱٪ بیمارانی که فنوفیبرات دریافت می‌کنند، کراتینین کیناز ck بیش از ۵ برابر و ALT بیش از ۳ برابر افزایش می‌یابد. میوپاتی در درمان با فیبرات‌ها به تنهایی ۵/۵ برابر بیشتر از استاتین است.

در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی CKD میوپاتی بیشتر دیده می‌شود. بروز میوپاتی در درمان با انواع فیبرات‌ها و یا درمان ترکیبی با استاتین متغیر است و جم فیبروزیل از طریق مسیر گلوکوروئیداسیون (Glucuronidation) متابولیسم استاتین را مهار می‌کند و سطح خونی این دارو را به شدت افزایش می‌دهد. فنوفیبرات‌ها از مسیر جم فیبروزیل روی استاتین‌ها تأثیر نمی‌گذارند بنابراین خطر میوپاتی در درمان‌های ترکیبی با این دارو، بسیار پایین‌تر است.

با توجه به اینکه فیبرات‌ها، کراتینین و هموسیستین سرم را بالا می‌برند، اندازه‌گیری سطح کراتینین به خصوص در بیماران با دیابت نوع دو ضروری است.

افزایش هموسیستین با فیبرات‌ها روی حوادث قلبی عروقی تاثیری ندارد، اما می‌تواند افزایش apo A1 و HDL را مهار کند و موجب افزایش ترومبوز شود و به همین دلیل DVT (Deep Vein Thrombosis) در بیمارانی که فیبرات مصرف می‌کنند، بیشتر است و بروز آمبولی ریه در این بیماران بیشتر دیده شده است.

اسید نیکوتینیک

این داروها مانع از ورود اسیدهای چرب به داخل کبد و کاهش ترشح VLDL بوسیله کبد می‌شوند و اثر خود را از طریق آنزیم لیپاز حساس به هورمون که در داخل بافت‌های چربی موجود است، اعمال می‌کنند. محل کلیدی عمل نیکوتینیک اسید هم کبد و هم بافت‌های چربی است.

نیکوتینیک اسید روی لیپولیز و جابه جایی اسیدهای چرب در سلول‌های چربی، تاثیر شناخته شده دارد. این دارو هم تری گلیسرید و هم LDL را از طریق تاثیر روی آپولیپوپروتئین‌های B کاهش می‌دهد و با افزایش آپوپروتئین A1 می‌تواند HDL را افزایش دهد. با مقدار دو گرم در روز، TG را ۴۰-۲۰٪ و LDL را ۱۵ تا ۱۸٪ کاهش و HDL را ۱۵ تا ۳۵٪ افزایش می‌دهد.

فلاشینگ پوستی شایع‌ترین عارضه آزاردهنده این نوع داروهاست. برای کاهش این عارضه، دارو به مقدار کم شروع و آهسته افزایش داده می‌شود. مصرف آسپرین هم زمان با نیکوتینیک اسید می‌تواند از شدت عارضه‌هایی مانند هیپر اوریمی، توکسیسمیتی کبد و آکانتوزیس نیگریکنس Acanthosis Nigricans که جزو عوارض نیکوتینیک اسید هستند، جلوگیری کند.

اخیراً رسپتورهایی بنام پروتئین G مختص اسیدنیکوتینیک روی سلول‌های چربی شناسایی شده است. وجود این رسپتورها روی ماکروفاژهای پوستی موجب پدیده فلاشینگ همراه با خارش با داروی فوق می‌شود و واسطه این پدیده پروستاگلاندین‌ها D2 است که از اسید آراشیدونیک آزاد می‌شود. در بیماران مبتلا به دیابت نیز سطح قند خون را زیاد می‌کند.

در کسانی که دیابت دارند و داروی کاهنده قند خون دریافت می‌کنند، اگر این دارو را مصرف می‌کنند، باید مقدار داروی کاهنده قند خون را افزایش دهند.

درمان دارویی ترکیبی

ترکیب استاتین و فیبرات به خصوص فنوفیبرات، بنزو فیبرات یا سیپروفیبرات منجر به کاهش قابل توجه LDL و TG می‌شود و HDL را بالا می‌برد. استاتین‌ها و فیبرات‌ها به تنهایی می‌وپاتی ایجاد می‌کنند و اگر این دو دارو با هم مصرف شوند احتمال خطر می‌وپاتی افزایش می‌یابد به خصوص اگر مقدار تجویز استاتین بسیار بالا باشد. با مصرف جم فیبروزیل خطر می‌وپاتی تا ۱۵ برابر بیشتر از زمانی است که فتوفیبرات با استاتین مصرف می‌شود. در افراد مبتلا به دیابت و یا سندرم متابولیک برای رسیدن به هدف درمانی لیپید، می‌توان از استاتین‌ها و فنوفیبرات توام استفاده کرد. زمانی که این داروها برای بیمار تجویز می‌شود، باید عارضه میالژی برای بیمار توضیح داده شود. اشاره به نادر بودن عارضه فوق ضروری است. اگر بیمار داروهایی مصرف می‌کند که از طریق سیتوکروم p450 متابولیزه می‌شوند. ترکیب دارویی استاتین‌ها و فیبرات‌ها باید با احتیاط مصرف شود. فیبرات‌ها صبح‌ها و استاتین‌ها شب‌ها دریافت شوند. از استفاده توام جم فیبروزیل و استاتین اجتناب شود.

بیماران مبتلا به TG بالا و HDL پایین، از ترکیب استاتین و فنوفیبرات سود می‌برند.

ارجاع به کارشناس تغذیه

لازم است پزشک پس از تکمیل اقدامات درمانی مورد نیاز، آموزش‌های تغذیه‌ای مناسب را بر اساس محتوای آموزشی تغذیه در اختلالات چربی‌های خون به بیمار ارائه نموده و فرد را جهت مشاوره و دریافت رژیم غذایی مناسب به کارشناس تغذیه ارجاع داده و پیگیری نماید.