



# آزمایشگاه پاتوبیولوژی نور

## آزمایشگاه ژنتیک نوران

### میوپاتی (بیماری عضلانی) بعلت مصرف داروهای کاهش کلسترول (استاتین ها)

نتیجه میوپاتی ضعف عضلانی است. خستگی سریع تر نسبت به افراد طبیعی، ضعف و تحلیل عضلانی، تغییر شکل در اندام و ستون فقرات، احتمال وجود درد و گرفتگی های عضلانی از جمله علایم بیماری میباشند.

استاتینها گروهی از داروها می باشند که با کاهش تولید کلسترول توسط کبد، سبب کاهش سطح کلسترول خون می شوند. استاتین مسیر آنزیم سنتز کننده کلسترول در کبد را مسدود می کند. استاتین برای این آنزیم، که متیل گلوکاریل کوآنزیم A نامیده می شود، مانند یک مهار کننده عمل می کند. علی رغم ضروری بودن وجود کلسترول برای انجام فعالیت های حیاتی بدن، در صورت افزایش میزان تولید این ماده، پلاک های کلسترول در عروق تجمع یافته و ریسک ابتلا به بیماری های آترواسکلروزیس افزایش می یابد. این پلاک ها با مسدود کردن شریان های سرخرگی و کاهش جریان عرضه ی خون به بافت، باعث ایجاد پارگی عروق و همچنین ایجاد لخته های خونی می گردند. چنانچه تشکیل پلاک در شریان های انتقال دهنده ی خون به قلب روی دهد. آنزیم صدی یا حمله قلبی اتفاق می افتد و زمانی که کاهش جریان خون در شریان های خون رسان مغز باشد منجر به سکته ی مغزی خواهد.

استاتین با کاهش تولید کلسترول، باعث عدم تشکیل پلاک های جدید و کاهش اندازه پلاک های موجود می شود؛ علاوه بر این استاتین می تواند در کاهش التهاب نیز موثر واقع شود. اگرچه استاتین به طور محسوسی باعث کاهش 30 درصدی ریسک حملات قلبی و رویدادهای مرتبط با آن می شود اما سازگاری بیماران با این دارو همچنان به عنوان مشکلی مهم باقی مانده است. مطالعات نشان می دهد که بیش از 50٪ بیماران قلبی-عروقی مصرف داروی استاتین خود را متوقف می کنند که در 60٪ موارد علت این قطع مصرف ایجاد دردهای عضلانی مرتبط با این دارو بوده است که از این موارد می توان به ایجاد دردهای عضلانی، اسپاسم و ضعف عضلات اشاره کرد. از عوامل مرتبط با خطر میوپاتی مرتبط با مصرف استاتین می توان به ژنتیک فرد، وضعیت بالینی، دیابت، کم کاری تیروئید، میزان کراتین، استفاده از مسدود کننده های کانال کلسیم، جنسیت مونث، سن بالای 65 سال و فعالیت شدید بدنی اشاره کرد.

### میوپاتی ناشی از مصرف استاتین و ژن SLCO1B1

بر اساس مطالعات انجام شده تخمین زده می شود که بیش از 50٪ بیماران قلبی-عروقی، مصرف داروهای استاتین خود را به طور خودسرانه متوقف می کنند. در بسیاری از موارد این امر به دلیل ارتباط مصرف داروهای استاتین با ایجاد عوارض بالینی نظیر درد، اسپاسم و ضعف عضلانی می باشد. تا جایی که در 60٪ از افراد، درد عضلانی به عنوان عمده ترین دلیل قطع مصرف این دارو معرفی شده است. ارتباط میوپاتی ناشی از مصرف استاتین با واریانت های ژن SLCO1B1 به اثبات رسیده است. ژن SLCO1B1 مسئول جذب کبدی و سوخت و ساز استاتین است. واریانت های موروثی ژن SLCO1B1 در عملکرد این انتقال دهنده موثر می باشند. حضور نوع متداولی از واریانت ژن SLCO1B1 منجر به کاهش محسوس توانایی کبد در تجزیه استاتین می گردد. کاهش تاثیر استاتین در پایین آوردن LDL با افزایش ریسک میوپاتی همراه خواهد بود. مطالعات حاکی از آن است که افرادی با 1 یا 2 کپی از واریانت خاصی از SLCO1B1 به ترتیب 4.5 و 17 برابر بیشتر در معرض ابتلا به میوپاتی ناشی از مصرف استاتین می باشند. به طور کلی افراد دارای ژنوتیپ TC و CC نسبت به افراد دارای ژنوتیپ TT پاسخ درمانی کمتری نسبت به



# آزمایشگاه پاتوبیولوژی نور

## آزمایشگاه ژنتیک نوران

استاتین ها جهت کاهش LDL-C نشان می دهند. سه ژنوتیپ برای ژن SLCO1B1 شناسایی شده است که این ژنوتیپ ها بر مبنای تاثیر بر چگونگی متابولیسم استاتین در کبد طبقه بندی شده اند:

متابولیسم نرمال استاتین: TT

➤ این ژنوتیپ که با متابولیزه کردن طبیعی استاتین همراه است. در این افراد با مصرف دوز مناسب استاتین، کاهش LDL مشاه است.

متابولیسم کاهش یافته استاتین: CT

➤ این ژنوتیپ که با متابولیزه کردن طبیعی استاتین همراه است. در این افراد با مصرف دوز مناسب استاتین، کاهش LDL مشاه است.

متابولیسم بسیار کاهش یافته استاتین: CC

➤ این افراد با کاهش قابل توجه متابولیسم استاتین مواجه بوده و ریسک بالای میوپاتی ناشی از مصرف استاتین در آنها بیش از افراد TT می باشند.

علاوه بر این، افراد دارای CT و CC کمتر از افراد TT به درمان با استاتین به منظور کاهش LDL پاسخ می دهند. تعیین آللهای ژن SLCO1B1 جهت پیگیری درمان با استاتین به ویژه در موارد مصرف همزمان چندین دارو همراه با داروهای استاتین و همچنین تعیین دوز موثر و صحیح دارو به خصوص در افرادی با ریسک میوپاتی، توصیه می گردد.

### مزایای استفاده از این آزمایش

1. تعیین نحوه متابولیز استاتین در بدن بیمار
  2. شناسایی زودهنگام بیمارانی که به احتمال بیشتری در معرض میوپاتی ناشی از مصرف استاتین می باشند.
  3. تعیین نوع و میزان صحیح دارو بر مبنای ژنوتایپ بیمار
- ) برای بیمارانی با ژنوتایپ CC یا TC می بایست از دوزهای پایین و محلول در آب استاتین استفاده شود.
- ) در صورت نیاز جهت افزایش تاثیر دارو در کاستن LDL از درمان های ترکیبی مانند ezetimibe یا colesevelam استفاده شود.
4. کاهش زمان و هزینه در دستیابی به نتایج درمانی مطلوب

### سایر عوامل مرتبط با ریسک میوپاتی

در نظر گرفتن توامان نتایج تست ژنتیکی حاصل با سایر عوامل مرتبط با افزایش ریسک ابتلا به میوپاتی ناشی از استاتین از قبیل دیابت، کراتینین بیش از  $1\text{mg/dL}$ ، پرکاری تیروئید، استفاده از مسدود کننده های کانال های کلسیمی، استفاده از amiodorone، کمبود ویتامین D و کوآنزیم Q10، برخی داروها، سن بیش از 65 سال، جنسیت مونث و فعالیت بدنی میتواند منجر به درمان و پیگیری موثر تر بیماران گردد.