



معاونت درمان

راهنمای تجویز داروی

آتورواستاتین

Atorvastatin

بهار ۱۴۰۳

کمیته مشاوران جهت تنظیم و تدوین:

دکتر خدیجه دلربا **بورد تخصصی داروسازی بالینی**

دکتر شهناز علیمردانی **متخصص داروسازی بالینی**

دکتر حسین خلیلی **استاد گروه داروسازی بالینی دانشگاه علوم پزشکی تهران**

دکتر پرستو رستمی **فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم کودکان عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران**

دکتر علی ربانی **دبیر بورد رشته فوق تخصصی غدد درون ریز و متابولیسم کودکان**

دکتر اشرف زاده **دبیر بورد رشته تخصصی کودکان**

دکتر هاشمیان **جانشین محترم دبیر بورد رشته فوق تخصصی مراقبت ویژه**

دکتر صبری دبیر **محترم بورد رشته فوق تخصصی قلب کودکان**

دکتر قویدل **دبیر انجمن علمی جراحان قلب ایران**

تأییدیه نهایی:

دکتر فروزانفر **عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و مشاور اجرایی معاونت درمان**

مشاور: دکتر ساناز بخشنده **رییس گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی معاونت درمان**

تحت نظارت فنی:

گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی

دفتر ارزیابی فن آوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت

بسمه تعالی
راهنمای تجویز دارو

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	موارد مصرف	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
آتورواستاتین قرص خوراکی: 10, 20, 40, 80 mg	بستری سرپایی	تمامی پزشکان بالینی	-ازدیاد حساسیت به ماده فعال یا یکی از مواد جانبی دارو (مانند آنافیلاکسی، ادم آنژینوروتیک، اریتم مولتی فرم، سندرم استیون جانسون، نکرولیز اپیدرمال سمی) -نارسایی حاد کبد یا سیروز جبران نشده	هیپرکلسترولمی هتروزیگوت فامیلیال	بزرگسالان: درمان با دوز high-intensity به صورت خوراکی: شروع درمان با 40 یا 80 mg یک بار در روز. اگر 40 mg یک بار در روز شروع و تحمل گردید، به 80 mg یک بار در روز افزایش یابد. کودکان: هیپرکلسترولمی هتروزیگوت فامیلیال و غیر فامیلیال: کودکان ۶ تا کمتر از ۱۰ سال (مرحله تانر I): اطلاعات محدودی در دسترس است: به صورت خوراکی: شروع درمان با دوز 5 mg یک بار در روز. در صورت عدم رسیدن به LDL-C هدف بعد از ۴ هفته، افزایش دوز به صورت دوبرابر کردن آن در فواصل ماهانه تا زمانی که LDL-C به هدف درمانی برسد. حداکثر دوز معمول روزانه: 40 mg در روز. با این حال، در برخی	-در صورت عدم اثربخشی استاتین به تنهایی، درمان چندگانه پایین آورنده چربی خون در نظر گرفته شود. بزرگسالان: آتورواستاتین با دوز 40 تا 80 mg در روز (به طور کلی کلسترول LDL-C را تا 50% ≤ کاهش می دهد) high intensity، در نظر گرفته می شود و با دوز 10 تا 20 mg در روز moderate intensity، (به طور کلی LDL-C را 30% تا 49% کاهش می دهد). -پاسخ به درمان، 1 تا 3 ماه پس از شروع درمان یا تنظیم دوز و پس از آن هر 3 تا 12 ماه ارزیابی گردد. در کودکان: -اگر پس از دوره (۶ تا ۱۲ ماه) اصلاح سختگیرانه سبک زندگی با تاکید بر نرمال کردن وزن بدن و رژیم غذایی، موارد زیر وجود دارد، درمان را شروع شود: LDL-C ≥190 mg/dL یا

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	موارد مصرف	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
					موارد از دوزهای بالاتر تا 80 mg در روز نیز استفاده شده است. -کودکان و نوجوانان ۱۰ تا ۱۷ سال: به صورت خوراکی: شروع درمان با دوز 10 mg یک بار در روز. اگر LDL-C بعد از ۴ هفته به هدف درمانی نرسید، دست نیامد، افزایش دوز به صورت دوبرابر کردن آن در فواصل ماهانه تا زمانی که LDL-C به هدف درمانی برسد. حداکثر دوز روزانه: 80 mg در روز.	LDL-C ≥ 160 mg/dL و ۲ یا بیشتر از ریسک فاکتورهای قلبی عروقی: سابقه خانوادگی بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک زودرس (سن کمتر از ۵۵ سال)، اضافه وزن؛ چاقی؛ یا سایر علائم سندرم مقاومت به انسولین یا LDL-C ≥ 130 mg/dL و دیابت شیرین.
				هیپرکلسترولمی هموزیگوت فامیلیال	بزرگسالان: درمان با دوز high-intensity: به صورت خوراکی: 80 mg یک بار در روز.	
				پیشگیری از بیماری های قلبی عروقی آترواسکلروتیک	بزرگسالان: A* پیشگیری اولیه: الف- بیماران بدون دیابت، سن 40 تا 75 سال و LDL-C 70-189 mg/dl : با توجه به LDL-C پایه و وجود عوامل افزایش دهنده خطر، پس از تصمیم گیری مشترک با بیمار، درمان با استاتین در نظر گرفته شود.	اگر LDL-C هدف (به عنوان مثال، درصد کاهش یا هدف مطلق) با دوز اولیه برآورده نشد، بر اساس ریسک 10 ساله ASCVD، پاسخ LDL-C و تحمل پذیری، تیتراسیون افزایشی دوز در نظر گرفته شود. -اگر LDL-C هدف با حداکثر دوز قابل تحمل برآورده نشد، اضافه درمان اضافی برای کاهش چربی لازم می باشد. -در صورت عوارض جانبی غیر قابل تحمل، ممکن است نیاز به کاهش دوز باشد.

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	موارد مصرف	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
					الف ۱-ریسک 10 ساله ASCVD، 5% تا >7.5%: درمان moderate-intensity: به صورت خوراکی: 10 تا 20 mg یک بار در روز برای کاهش LDL-C به میزان 30 تا 49 درصد. الف ۲-ریسک 10 ساله ASCVD، >7.5% تا >20%: درمان با دوز moderate-intensity: به صورت خوراکی: 10 تا 20 mg یک بار در روز برای کاهش LDL-C به میزان 30 تا 49 درصد. بیماران با ریسک بالا و چندین فاکتور افزایش دهنده خطر ممکن است از دوزهای بالاتر برای کاهش LDL-C به میزان $\geq 50\%$ سود ببرند. الف ۳-ریسک 10 ساله ASCVD، $\leq 20\%$: درمان با دوز high-intensity: به صورت خوراکی: شروع درمان با 40 یا 80 mg یک بار در روز برای کاهش LDL-C به میزان $\geq 50\%$. ب- بیماران مبتلا به دیابت: ب ۱- سن 40 تا 75 سال بدون ریسک فاکتورهای دیگر ASCVD:	– هدف درمان: $LDL-C < 70$ در بیماران با ریسک بالا، $LDL-C < 50$ در بیماران با ریسک خیلی بالا.

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	موارد مصرف	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
					درمان با دوز moderate-intensity: به صورت خوراکی: 10 تا 20 mg یک بار در روز برای کاهش LDL-C به میزان 30 تا 49 درصد. ب ۲- خطر $\geq 7.5\%$ ASCVD یا ریسک فاکتورهای متعدد ASCVD: درمان با دوز high-intensity: خوراکی: شروع درمان با 40 یا 80 mg یک بار در روز برای کاهش LDL-C به میزان $\geq 50\%$. ج- بیماران با $\text{LDL-C} \geq 190 \text{ mg/dL}$ و سن 20 تا 75 سال: درمان با دوز high-intensity: به صورت خوراکی: شروع درمان با 40 یا 80 mg یک بار در روز برای کاهش LDL-C به میزان $\geq 50\%$. B* پیشگیری ثانویه در بیماران مبتلا به بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک ثابت شده (مانند بیماری عروق کرونر قلب، بیماری عروق مغزی [سکته مغزی ایسکمیک یا حمله ایسکمیک گذرا]، بیماری شریان‌های محیطی): درمان با دوز high-intensity: به صورت خوراکی: درمان با 80 mg یک بار در روز برای کاهش LDL-C به میزان $\geq 50\%$.	

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	موارد مصرف	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
				هیپرلیپیدمی: داده‌های محدودی در دسترس است.	کودکان: کودکان و نوجوانان ۱۰ تا ۱۷ سال: به صورت خوراکی: شروع با دوز 10 mg یک بار در روز. اگر LDL-C بعد از ۱ تا ۳ ماه به هدف درمانی نرسید، ممکن است نیاز به افزایش دوز باشد.	
				پس از پیوند قلب؛ پیشگیری از واسکولوپاتی آلوگرافت قلبی (CAV): داده‌های محدودی در دسترس است.	کودکان: کودکان و نوجوانان: به صورت خوراکی: 0.2 mg/kg/day به نزدیکترین بازه 2.5 mg گرد شود. حداکثر دوز روزانه: 20 mg در روز.	-بعد از پیوند قلب بدون توجه به سطح پایه کلسترول، در کودکان و نوجوانان با خطر رد پیوند و CAV (مانند پیوند مجدد، پانل واکنش آنتی بادی بالا)، شروع شود. -تداخلات دارویی قابل توجه بین استاتین‌ها و داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی وجود دارد. بسیاری از تداخلات می‌تواند غلظت سرمی استاتین و خطر سمیت آن (به عنوان مثال میوپاتی) را افزایش دهد.

• اقدامات مورد نیاز قبل از تجویز دارو (اقدامات پاراکلینیک و ...):

- درمان با استاتین‌ها باید همراه با اصلاح سبک زندگی (به عنوان مثال، رژیم غذایی، ورزش) باشد.
- هنگام شروع درمان و انتخاب شدت دوز، سن، LDL-C پایه، خطر بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک ۱۰ ساله، عوامل افزایش دهنده خطر، عوارض جانبی بالقوه و تداخلات دارویی را در نظر گرفته شود.

- ارزیابی پروفایل لیپیدی: ۲ تا ۴ هفته پس از شروع آتورواستاتین و ۲ تا ۴ هفته پس از تنظیم دوز.
- مانیتور رشد، نمو (مرحله بندی تانر)، و بلوغ جنسی: در بیماران اطفال در طول درمان
- ارزیابی عملکرد کبد: به صورت پایه و در صورت نیاز بالینی
- مانیتور کراتینین کیناز سرم: اگرچه چنین نظارتی ممکن است از میوپاتی جلوگیری نکند. بیمارانی که نیاز به نظارت دقیق تر دارند، کسانی هستند که معمولاً به دلیل دیابت طولانی مدت دچار نارسایی کلیوی شده اند.

• توصیه ها :

- در نارسایی کبدی نیاز به تنظیم دوز دارد.
- در صورت بروز علائم شدید عضلانی یا خستگی، فوراً مصرف قطع گردد. سطح کراتینین کیناز ارزیابی گردد.
- در صورت بروز علائم عضلانی خفیف تا متوسط: مصرف دارو تا زمان رفع علائم قطع گردد. بیمار از نظر شرایطی که ممکن است خطر علائم عضلانی را افزایش دهد (مانند کم کاری تیروئید، کاهش عملکرد کلیوی یا کبدی، اختلالات روماتولوژیک مانند پلی میالژی روماتیکا، میوپاتی استروئیدی، کمبود ویتامین D، یا بیماری های عضلانی اولیه) ارزیابی گردد. پس از رفع علائم، دوز اصلی یا کمتر آتورواستاتین مجدداً آغاز گردد. اگر علائم عضلانی دوباره عود کرد، مصرف آتورواستاتین قطع گردد. پس از رفع علائم عضلانی، ممکن است از دوز پائینی از یک استاتین متفاوت استفاده شود و دوز آن در صورت تحمل به تدریج افزایش یابد. در صورت عدم استفاده مداوم از استاتین، اگر علائم عضلانی یا افزایش CPK بعد از ۲ ماه ادامه یافت، سایر علل علائم عضلانی را در نظر گرفته شود. اگر تشخیص داده شود که به دلیل شرایط دیگری به غیر از مصرف استاتین بوده است، ممکن است درمان با استاتین در دوز اصلی مجدداً شروع شود.
- بر اساس تحقیقات فعلی و دستورالعمل های بالینی، مهارکننده های HMG-CoA ردوکتاز باید در دوره قبل از عمل برای جراحی های غیرقلبی و قلب ادامه یابد. قطع درمان با استاتین ها قبل از عمل با افزایش خطر عوارض قلبی و مرگ و میر همراه است.
- اگرچه استفاده در بیماران مبتلا به نارسایی فعال کبدی یا سیروز جبران نشده طبق بروشور شرکت سازنده منع مصرف دارد، افزایش سطح پایه AST/ALT نباید مانع استفاده از استاتین ها برای اندیکاسیون های قطعی در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبدی پایدار از جمله سیروز جبران شده، شود.
- پس از بررسی جامع همه داده های موجود، FDA از همه تولیدکنندگان استاتین درخواست می کند تا موارد منع مصرف در اطلاعات تجویزی در مورد استفاده از استاتین ها در بیماران باردار را حذف کنند. اگرچه درمان با استاتین در اکثر بیماران باردار باید قطع شود، ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی باید نیازهای درمانی مداوم هر بیمار، به ویژه بیمارانی که در معرض خطر بسیار بالای حوادث قلبی عروقی در دوران بارداری هستند، مانند بیماران مبتلا به کلسترول خونی هموزیگوت خانوادگی یا کسانی که بیماری قلبی عروقی ثابت شده دارند، در نظر بگیرند. علاوه بر این، تغذیه با شیر مادر هنوز در بیمارانی که از استاتین استفاده می کنند توصیه نمی شود. ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی باید تعیین کنند که آیا بهتر است به طور موقت درمان با استاتین در دوران شیردهی متوقف شود یا درمان با استاتین ادامه یابد و بیمار از شیردهی خودداری کند. اگر درمان مداوم با استاتین ضروری باشد، شیر خشک و جایگزین های دیگر در دسترس هستند. FDA انتظار دارد که حذف موارد منع مصرف، ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی و بیماران را قادر سازد تا در مورد منافع و خطرات، به ویژه برای کسانی که در معرض خطر بسیار بالای حمله قلبی یا سکته هستند، تصمیم گیری کنند.

• منابع:

- Uptodate 2023
- micromedex

بسمه تعالی

راهنمای تجویز off-label دارو

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	موارد مصرف	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
آتورواستاتین قرص خوراکی: 10, 20, 40, 80 mg	بستری سرپایی	تمامی پزشکان بالینی	-ازدیاد حساسیت به ماده فعال یا یکی از مواد جانبی دارو (مانند آنافیلاکسی، ادم آنژینوروتیک، اریتم مولتی فرم، سندرم استیون جانسون، نکرولیز اپیدرمال سمی) -نارسایی حاد کبد یا سیروز جبران نشده	بعد از پیوند اعضاء	بزرگسالان: بعد از پیوند قلب (Off-label): به صورت خوراکی: شروع درمان با 10 mg یک بار در روز از ۱ تا ۲ هفته پس از پیوند، بدون توجه به سطح کلسترول پایه. افزایش دوز بر اساس پاسخ درمانی، تحمل و استفاده از داروهای همزمان تا 20 mg یک بار در روز. بعد از پیوند کلیه (Off-label): به صورت خوراکی: شروع درمان با 10 mg یک بار در روز. افزایش دوز بر اساس پاسخ، تحمل و استفاده از داروهای همزمان تا 20 mg یک بار در روز.	-برخی داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی می توانند هیپرکلسترولمی را القا یا تشدید کنند. -تداخلات دارویی قابل توجه بین استاتین ها و داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی وجود دارد. برخی از تداخلات می تواند غلظت سرمی استاتین و خطر سمیت (مانند میوپاتی) را افزایش دهد. -بعد از پیوند کلیه: تصمیم برای شروع درمان برای پیشگیری اولیه یا ثانویه مشابه جمعیت غیر پیوندی است. با این حال، در بیماران ۳۰ تا ۳۹ ساله، برخی از متخصصین درمان با استاتین را پس از پیوند کلیه برای پیشگیری اولیه از ASCVD پیشنهاد می کنند. برای پیشگیری اولیه از ASCVD در بیماران ۱۸ تا ۲۹

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	موارد مصرف	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
						ساله، تصمیم گیری مشترک با در نظر گرفتن خطرات و فواید استفاده شود.

* راهنمای تجویز off-label داروی مذکور تا زمان بازنگری به فوت خود باقی است.

• اقدامات مورد نیاز قبل از تجویز دارو (اقدامات پاراکلینیک و ...):

- درمان با استاتین‌ها باید همراه با اصلاح سبک زندگی (به عنوان مثال، رژیم غذایی، ورزش) باشد.
- هنگام شروع درمان و انتخاب شدت دوز، سن، LDL-C پایه، خطر بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک ۱۰ ساله، عوامل افزایش دهنده خطر، عوارض جانبی بالقوه و تداخلات دارویی را در نظر گرفته شود.
- ارزیابی پروفایل لیپیدی: ۲ تا ۴ هفته پس از شروع آترواستاتین و ۲ تا ۴ هفته پس از تنظیم دوز.
- مانیتور رشد، نمو (مرحله‌بندی تانر)، و بلوغ جنسی: در بیماران اطفال در طول درمان
- ارزیابی عملکرد کبد: به صورت پایه و در صورت نیاز بالینی
- مانیتور کراتینین کیناز سرم: اگرچه چنین نظارتی ممکن است از میوپاتی جلوگیری نکند. بیمارانی که نیاز به نظارت دقیق‌تر دارند، کسانی هستند که معمولاً به دلیل دیابت طولانی‌مدت دچار نارسایی کلیوی شده‌اند.

• توصیه‌ها:

- در نارسایی کبدی نیاز به تنظیم دوز دارد.
- در صورت بروز علائم شدید عضلانی یا خستگی، فوراً مصرف قطع گردد. سطح کراتینین کیناز ارزیابی گردد.
- در صورت بروز علائم عضلانی خفیف تا متوسط: مصرف دارو تا زمان رفع علائم قطع گردد. بیمار از نظر شرایطی که ممکن است خطر علائم عضلانی را افزایش دهد (مانند کم کاری تیروئید، کاهش عملکرد کلیوی یا کبدی، اختلالات روماتولوژیک مانند پلی میالژی روماتیکا، میوپاتی استروئیدی، کمبود ویتامین D، یا بیماری‌های عضلانی اولیه) ارزیابی گردد. پس از رفع علائم، دوز اصلی یا کمتر آترواستاتین مجدداً آغاز گردد. اگر علائم عضلانی دوباره عود کرد، مصرف آترواستاتین قطع گردد. پس از رفع علائم عضلانی، ممکن است از دوز پائینی از یک استاتین متفاوت

استفاده شود و دوز آن در صورت تحمل به تدریج افزایش یابد. در صورت عدم استفاده مداوم از استاتین، اگر علائم عضلانی یا افزایش CPK بعد از ۲ ماه ادامه یافت، سایر علل علائم عضلانی را در نظر گرفته شود. اگر تشخیص داده شود که به دلیل شرایط دیگری به غیر از مصرف استاتین بوده است، ممکن است درمان با استاتین در دوز اصلی مجدداً شروع شود.

- بر اساس تحقیقات فعلی و دستورالعمل‌های بالینی، مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز باید در دوره قبل از عمل برای جراحی‌های غیرقلبی و قلب ادامه یابد. قطع درمان با استاتین‌ها قبل از عمل با افزایش خطر عوارض قلبی و مرگ و میر همراه است.
- اگرچه استفاده در بیماران مبتلا به نارسایی فعال کبدی یا سیروز جبران نشده طبق بروشور شرکت سازنده منع مصرف دارد، افزایش سطح پایه AST/ALT نباید مانع استفاده از استاتین‌ها برای اندیکاسیون‌های قطعی در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبدی پایدار از جمله سیروز جبران شده، شود.
- پس از بررسی جامع همه داده‌های موجود، FDA از همه تولیدکنندگان استاتین درخواست می‌کند تا موارد منع مصرف در اطلاعات تجویزی در مورد استفاده از استاتین‌ها در بیماران باردار را حذف کنند. اگرچه درمان با استاتین در اکثر بیماران باردار باید قطع شود، ارائه دهندگان مراقبت‌های بهداشتی باید نیازهای درمانی مداوم هر بیمار، به ویژه بیمارانی که در معرض خطر بسیار بالای حوادث قلبی عروقی در دوران بارداری هستند، مانند بیماران مبتلا به کلسترول خونی هموزیگوت خانوادگی یا کسانی که بیماری قلبی عروقی ثابت شده دارند، در نظر بگیرند. علاوه بر این، تغذیه با شیر مادر هنوز در بیمارانی که از استاتین استفاده می‌کنند توصیه نمی‌شود. ارائه دهندگان مراقبت‌های بهداشتی باید تعیین کنند که آیا بهتر است به طور موقت درمان با استاتین در دوران شیردهی متوقف شود یا درمان با استاتین ادامه یابد و بیمار از شیردهی خودداری کند. اگر درمان مداوم با استاتین ضروری باشد، شیر خشک و جایگزین‌های دیگر در دسترس هستند. FDA انتظار دارد که حذف موارد منع مصرف، ارائه دهندگان مراقبت‌های بهداشتی و بیماران را قادر سازد تا در مورد منافع و خطرات، به ویژه برای کسانی که در معرض خطر بسیار بالای حمله قلبی یا سکته هستند، تصمیم‌گیری کنند.

• منابع:

- Uptodate 2023
- micromedex