

## الأدوية الخافضة لشحوم الدم

### Contents

2.....	الأدوية المستعملة لعلاج اضطراب شحوم (دسم) الدم
2.....	البروتينات الدسمة
2.....	بنية البروتينات الدسمة:
3.....	فيزيولوجيا الحالات المرضية المتعلقة بدسم الدم
3.....	1. ارتفاع كولسترول الدم
4.....	2. ارتفاع الدسم الثلاثية في الدم
4.....	3. ارتفاع الدسم المختلط
5.....	4. خلل في استقلاب HDL
5.....	5. ارتفاع الدسم الثانوي
5.....	علاج حالات ارتفاع الدسم في الدم
5.....	المعالجة الدوائية لارتفاع دسم الدم:
5.....	1. مثبطات الاصطناع الحيوي للكولسترول: ستاتين Statins
6.....	الآثار الجانبية
6.....	2. مثبطات امتصاص الحموض الصفراوية Cholestyramine, Colesevelam, Colestipol
7.....	الآثار الجانبية:
7.....	3. مثبطات امتصاص الكولسترول Pant sterols, stanols, and Ezetimibe
8.....	4. فيبرات Gemfibrozil, fenofibrate, bezafibrate, ciprofibrate
8.....	الآثار الجانبية:
8.....	5. Niacin-Nicotinic acid (Vit B <sub>3</sub> )
8.....	الآثار الجانبية:
9.....	6. الحموض الدسمة أوميغا-3

## الأدوية المستعملة لعلاج اضطراب شحوم (دسم) الدم

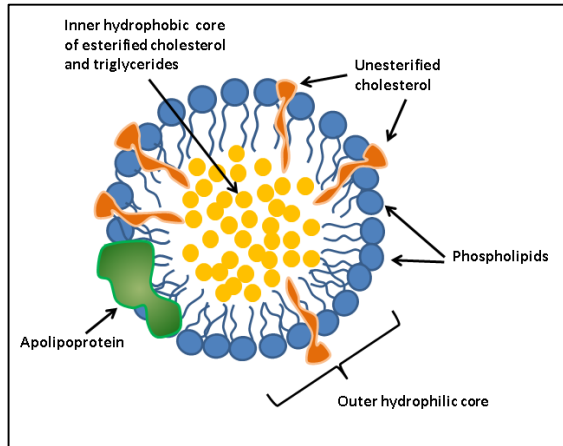
يحتاج الجسم بشكل مستمر لأنواع مختلفة من الدسم مثل الكوليسترول اللازم لتصنيع الخلايا الجديدة ولترميم الخلايا بعد حدوث الأذية بالإضافة إلى دوره المهم في تصنيع الهرمونات الستيرويدية (كورتيزول، تستوسترون، استروجين وبيروجسترون...) يحصل الجسم عليه من الغذاء وخاصة المشتقات الحيوانية ويقوم الكبد بتصنيع الكوليسترول أيضاً. ويحتاج الجسم إلى الدسم الثلاثية كمصدر للطاقة ويخزن الفائض لتأمين احتياجات الطاقة في المستقبل حيث يحصل عليها الجسم من الغذاء وتصنع داخل الجسم أيضاً. أما الدسم الفوسفورية فتدخل في تركيب الأغشية السيتوبلاسمية ونتاج الرسول الثاني وتخزن كي تستعمل لتصنيع مركبات بروتينين.

### البروتينات الدسمة

تتصف الدسم بأنها كارهة للماء لذلك يتم انتقالها في الوسط المائي للبالزما ضمن جزيئات تدعى البروتينات الدسمة Lipoproteins وهي عبارة عن جزيئات كبيرة تحمل الشحوم الثلاثية (triglycerides) والكوليسترول. تصنف البروتينات الدسمة حسب كثافتها وحجمها ومحتواها من البروتين، وبشكل عام فإن البروتينات الدسمة الأكبر حجماً والأقل كثافة تحوي نسباً أعلى من الدسم.

### بنية البروتينات الدسمة:

للبروتينات الدسمة شكل كروي يتراوح قطرها بين 5-1000 nm وتتألف من (كما في الشكل 1):



الشكل 1 بنية البروتينات الدسمة

• طبقة واحدة من الدسم القطبية المتقابلة: كوليسترول غير مؤسטר ودسم فوسفورية

• نواة كارهة للماء: استرات الكوليسترول وشحوم ثلاثية

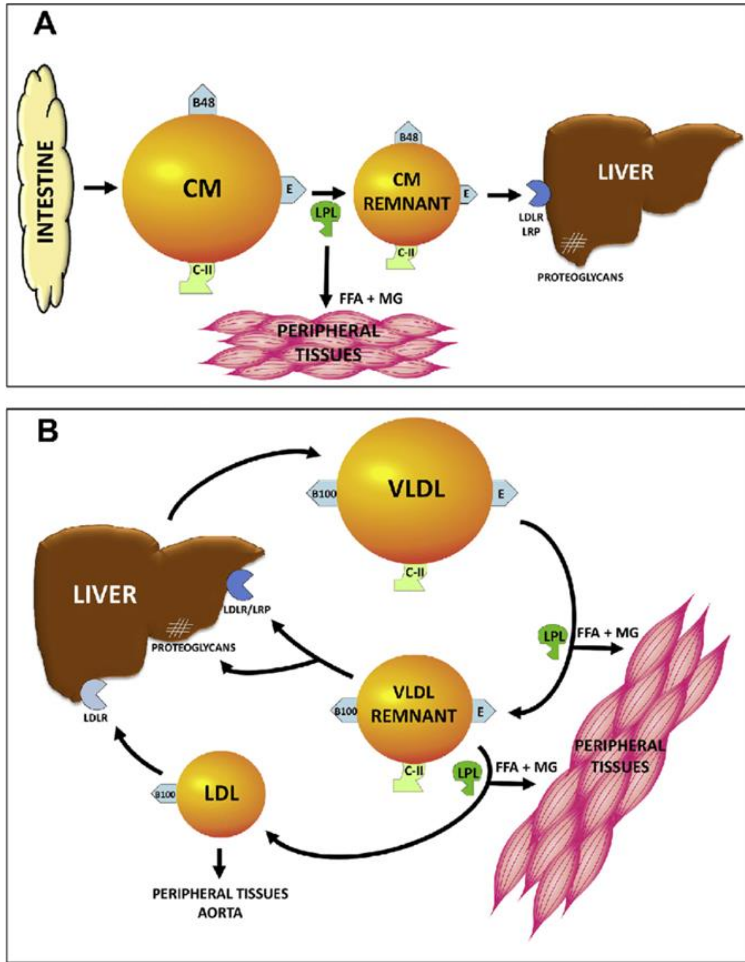
### صميم البروتين Apolipoproteins

(Apoproteins): تتواجد على السطح ولها دور في:

- ثبات البروتينات الشحمية
- وظائف بيولوجية كتفعيل بعض الانزيمات في البلازما
- تحديد المصير الاستقلابي للبروتينات الشحمية
- من أمثلتها ApoE, ApoB100, ApoCI, ApoCII, ApoCIII

تقسم البروتينات الدسمة من الناحية الاستقلابية إلى (الشكل 2):

- البروتينات الدسمة التي تسهم في نقل الشحوم الثلاثية إلى العضلات والنسيج الشحمي (VLDL والدقائق الكيلوسية Chylomicron (CM) والبروتينات الدسمة الحاوية ApoB)
- البروتينات الدسمة التي تسهم بشكل رئيس في نقل كوليسترول (HDL وبقايا البروتينات الدسمة الحاوية ApoB)



الشكل 2 دورة البروتينات الدسمة:

A. تتشكل الدقائق الكيلوسية CM بعد امتصاص الدسم من الأمعاء (كوليسترول, دسم ثلاثية, حموض صفاوية...), تنتقل مع الدوران حيث تعطي حموضاً دسمة حرة FFA في الأنسجة المحيطة و تعود بقاياها إلى الخلية الكبدية. B. يقوم الكبد بتصنيع البروتين الدسم منخفض الكثافة جداً VLDL, ينتقل مع الدوران إلى الأنسجة المحيطة معطياً حموضاً دسمة حرة. أما بقايا VLDL فإما أن تستقلب في الخلية الكبدية أو أن تعطي حموضاً دسمة حرة في الأنسجة المحيطة ليتشكل البروتين الدسم منخفض الكثافة LDL. يعود ليستقلب في الخلية الكبدية. يقوم الكبد أيضاً بتصنيع البروتين الدسم عالي الكثافة HDL الذي يعمل على نقل الكوليسترول إلى الكبد.

## فيزيولوجيا الحالات المرضية المتعلقة بدسم الدم

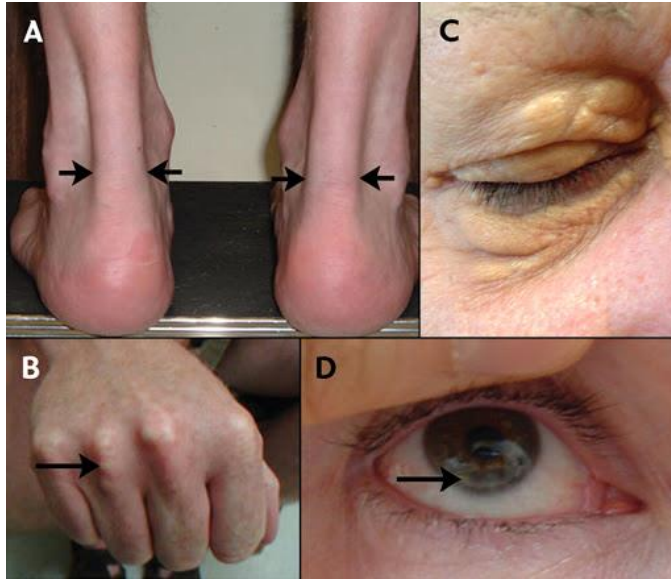
### 1. ارتفاع كوليسترول الدم

يتصف بمستويات مرتفعة من الكوليسترول الكلي في البلازما وLDL مع مستويات طبيعية من الشحوم الثلاثية. الأسباب:

1. ارتفاع الكوليسترول العائلي (FH): ينتج عن خلل في مستقبل LDL ويؤدي إلى ارتفاع الكوليسترول الكلي في البلازما عند الأطفال منذ الولادة إلى حوالي 275-500 mg/dl (الطبيعي > 200 mg/dl). أعراضه (لشكل 3):

- الورم الأصفر في الأوتار Tendon xanthomas
- تراكم الكوليسترول في قرنية العين arcus corneae

2. خلل ApoB100 العائلي: ينتج عنه ارتفاع الكوليسترول بشكل مشابه ل FH



شكل 3 أعراض ارتفاع الكوليسترول.

3. ارتفاع شحوم الدم المختلط: ارتفاع LDL بالإضافة إلى أنواع أخرى من الدسم
4. ارتفاع شحوم الدم متعدد الجينات: هو مصطلح يطلق على حالات ارتفاع الكوليسترول الشائعة والتي ليس لها سبب جيني محدد لكنها تنتج عن تداخلات بين الجينات والبيئة.

### 2. ارتفاع الدسم الثلاثية في الدم

يُتصف بارتفاع الدسم الثلاثية إلى مستويات (200-500mg/dl) أو أكثر (الطبيعي > 150mg/dl بعد صيام طوال الليل). وله ثلاث حالات عائلية:

1. ارتفاع الشحوم الثلاثية العائلي: يترافق مع مستويات عالية من الدسم الثلاثية، LDL طبيعي، HDL غالباً منخفض.
2. عوز إنزيم ليبوبروتين ليباز العائلي (LPL): ينتج عنه ارتفاع الدسم الثلاثية والدقائق الكيلوسية عند الأطفال وتكون أعراضه عند الأطفال وال كبار هي: التهاب البنكرياس، وحالات شديدة من الورم الأصفر وضخامة الكبد والطحال بسبب تراكم شديد للخلايا الرغوية الحاوية كميات كبيرة من الدسم.
3. عوز ApoCII (عامل مساعد ل LPL) العائلي: تشبه أعراضه عوز إنزيم ليبوبروتين ليباز العائلي
4. ارتفاع الدسم الثلاثية مع التقدم بالعمر وزيادة الوزن والبدانة (الأكثر شيوعاً): وفي هذه الحالة يعتمد العلاج على الحماية الغذائية الخالية من الدسم والنشاط الرياضي وتجنب الكحول وتجنب الستيرويدات القشرية.

### 3. ارتفاع الدسم المختلط

في هذه الحالة يرتفع الكوليسترول الكلي، وLDL، والدسم الثلاثية. وتشمل أسبابه:

- ارتفاع الشحوم العائلي المختلط
- خلل في مستوى البروتينات الشحمية بتا في الدم
- عوز الأنزيم الحال الليباز الحمضي (LAL-D).

**4. خلل في استقلاب HDL**

ينتج عنه انخفاض مستويات HDL وغالباً يترافق مع البدانة الحشوية ومقاومة الانسولين. عادة، ترتفع مستويات HDL بعد الايروبيك واستهلاك الكحول واستعمال الاستروجين والمعالجة الستيرويدية القشرية.

ملاحظة: لا يعتبر ارتفاع HDL مفيداً للقلب في كل الحالات.

**5. ارتفاع الدسم الثانوي**

يسمى ثانوياً لأنه يحدث كنتيجة لأسباب أو أمراض أخرى، وقد تؤدي معالجتها إلى تحسن مستوى الدسم وهذا يحدث في حالات منها:

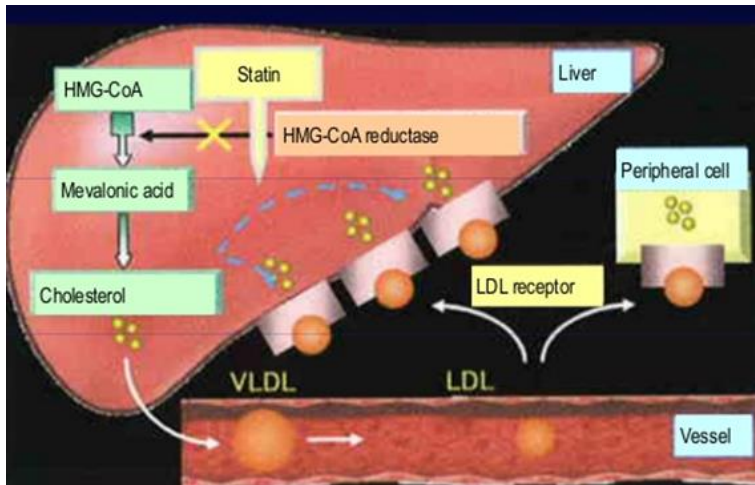
- تناول الكحول: يزيد من تصنيع الحموض الدسمة وأسترتها على شكل شحوم ثلاثية وزيادة إنتاج VLDL
- الداء السكري II: ارتفاع الشحوم الثلاثية وزيادة تصنيع VLDL.
- قصور الغدة الدرقية

**علاج حالات ارتفاع الدسم في الدم**

تفيد الحماية الغذائية الناجحة في خفض الكوليسترول بما يعادل 25% وذلك حسب الالتزام بالحمية والأساس الاستقلابي المسبب لاضطراب الدسم ولكن إذا لم يتحسن المريض أو لم تنجح الحماية الغذائية عندها يمكن اللجوء إلى المعالجة الدوائية.

**المعالجة الدوائية لارتفاع دسم الدم:**

تصنف الأدوية المستعملة في علاج ارتفاع الدسم إلى ست مجموعات رئيسية هي:

**1. مثبطات الاصطناع الحيوي للكولسترول: ستاتين Statins**

تعمل هذه المجموعة على تثبيط الانزيم المرجع لهيدروكسي ميثيل غلوتاريل كوانزيم A (HMG-CoA reductase) الذي يعتبر الخطوة الرئيسية في تصنيع الكولسترول في الخلية الكبدية. يؤدي ذلك إلى انخفاض مؤقت ومعتدل في الكولسترول داخل الخلايا الكبدية. ونتيجة لذلك يزداد نسخ الجين المعبر عن مستقبل LDL وزيادة التقاط LDL وبالتالي خفض مستويات LDL.

الشكل 4 آلية عمل مركبات ستاتين في خفض LDL

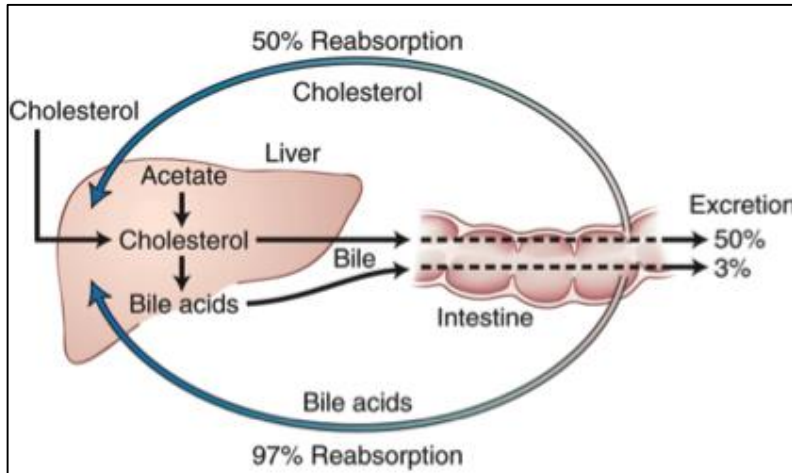
- تفيد مركبات ستاتين في خفض معدل الوفيات بعد الإصابة بالذبحة الصدرية وخفض LDL حتى في غياب المرض القلبي الوعائي وخفض خطر المرض القلبي الوعائي عند المرضى ذوي الخطر المرتفع (كمرضى السكري).
- يمكن لمركبات ستاتين أن تخفض LDL بحوالي 60% وتزيد HDL بحوالي 10% والشحوم الثلاثية بحوالي 40% حسب الجرعة وشدة ارتفاع الدسم.
- إن العلاقة بين زيادة جرعة ستاتين وخفض الكوليسترول ليست خطية إذ يحدث الانخفاض الأكبر في الكوليسترول بعد الجرعة الأولى، لكن مضاعفة الجرعة تؤدي إلى خفض LDL بمقدار 6% فقط
- تمتلك مركبات ستاتين خصائص أخرى مثل خفض الالتهاب، معاكسة خلل بطانة الأوعية، خفض حوادث الخثار وتعديل ثباتية لوحة التصلب العصيدي.
- تشمل سبع مركبات هي: Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Pitavastatin تختلف من حيث القوة potency و الخصائص الحركية الدوائية.
- تستعمل لعلاج ارتفاع كوليسترول الدم وارتفاع الدسم المختلط.

### الآثار الجانبية

- تعتبر مركبات ستاتين جيدة التحمل عادة وآثارها الجانبية أقل نسبياً بالمقارنة مع خافضات الدسم الأخرى وتشمل بشكل رئيس:
- الاعتلال العضلي والتهاب العضلات الذي يظهر بوضوح مع جرعات عالية من مركبات ستاتين القوية (يعاير أنزيم creatinine kinase لمراقبة الأذية العضلية).
- ارتفاع مستوى كلاً من الانزيمين في الدم: Alanine transaminase (ALT) و Aspartate transaminase (AST) كمحاولة لتأقلم الكبد مع الدواء.
- تستقلب بعض مركبات ستاتين بواسطة CYP450 (Fluvastatin, Pitavastatin) لذلك يفضل عدم تناولها مع الأدوية التي تستقلب بواسطة CYP450 مثل بعض الصادات و حاجبات قنوات الكالسيوم وارفارين....

## 2. مثبطات امتصاص الحموض الصفراوية Cholestyramine, Colesevelam, Colestipol

هي عبارة عن راتنجيات بوليميرية ذات شحنة موجبة ترتبط مع الحموض الصفراوية ذات الشحنة السالبة في الأمعاء الدقيقة وتكون المعقدات المتشكلة بين الراتنجيات والحموض الصفراوية غير قابلة للامتصاص لذلك تنطرح مع البراز وبالتالي يتناقص



الدوران المعوي الكبدي للحموض الصفراوية. هذه الآلية تؤدي إلى زيادة تصنيع الحموض الصفراوية في الكبد وخفض الكوليسترول داخل الخلية الكبدية وزيادة تصنيع مستقبلات LDL وبالتالي النقاط LDL من الدم. لكن ذلك يؤدي إلى زيادة تصنيع الكوليسترول والشحوم الثلاثية داخل الخلية الكبدية وزيادة إنتاج VLDL.

الشكل 5 الدوران المعوي الكبدي للكوليسترول والحموض الصفراوية

- تستطيع التراكيز العلاجية لهذه الراتنجات خفض مستويات LDL بما يعادل 28%
- من أجل الحصول على أقصى فعالية لها، يجب توقيت تناولها مع افراز الحموض الصفراوية بعد الطعام.

### الآثار الجانبية:

يؤدي استعمال مثبطات امتصاص الكولسترول إلى:

- ارتفاع الدسم الثلاثية لذلك يجب استعمالها بحذر عند المصابين بارتفاع الدسم الثلاثية
- انتفاخ البطن وعسر الهضم (غالباً يؤثر على التزام المرضى بالعلاج)
- نقص امتصاص الفيتامينات المنحلة بالدسم (مثل فيتامين K)
- الارتباط مع أدوية أخرى مثل ديجوكسين ووارفارين وبالتالي خفض توافرها الحيوي لذلك يفضل تناول الأخيرة قبل الطعام بساعة أو بعده بأربع ساعات
- تعتبر الخط الثاني بعد ستاتين وتستهمل بشكل رئيس عند الشباب (دون 25 سنة) في حالات ارتفاع الكولسترول العائلي.

### 3. مثبطات امتصاص الكولسترول Plant sterols, stanols, and Ezetimibe

تقلل من امتصاص الكولسترول في الأمعاء الدقيقة وتشمل:

- (الستيرولات النباتية Plant sterols) و (Stanols) التي تتواجد بشكل طبيعي في الفواكه والخضار، تشبه في تركيبها كولسترول ولكنها أكثر كرهاً للماء لذلك تحل مكان كولسترول في المذيلات لكنها قليلة الامتصاص.
- إن 1g من الستيرولات النباتية يستطيع خفض مستوى LDL في البلازما بحوالي 15% في حين تحوي الوجبة الواحدة على 200-400 mg منها، لذلك يجب الإكثار منها في الوجبة إلى حوالي 2g كي تكون فعالة
- توجد بكثرة في المكسرات كاللوز والفسق والعدس وفول الصويا وحبوب الفاصولياء والسبانخ والخضراوات والدسم النباتية.
- **Ezetimibe**: يخفض انتقال الكولسترول من المذيلات إلى الخلايا المعوية. بالجرعات العلاجية يستطيع خفض الامتصاص المعوي للكولسترول بحوالي 50% دون أن يؤثر على امتصاص الشحوم الثلاثية والفيتامينات المنحلة في الدسم. ونتيجة لذلك فإن خفض الامتصاص المعوي للكولسترول يخفض من كمية الكولسترول في LDL ويخفض أيضاً VLDL وبالتالي زيادة تصنيع مستقبلات LDL وخفض LDL.
- إن جرعة يومية واحدة من Ezetimibe تخفض مستوى LDL بنسبة 20% والدسم الثلاثية بنسبة 8%.
- يمتص Ezetimibe بواسطة الدوران المعوي الكبدي عدة مرات مع الطعام.
- يزيد من امتصاص سيكلوسبورين في حال تناولهما معاً.

#### 4. فيبرات Gemfibrozil, fenofibrate, bezafibrate, ciprofibrate

تعمل من خلال تفعيل مستقبل يسمى (PPAR $\alpha$ ) Peroxisome proliferator activated receptor الموجود في نواة الخلايا الكبدية والعضلات الهيكلية والبالعات والقلب ونتيجة لذلك تحدث تغيرات استقلابية كثيرة تؤدي إلى انخفاض مستويات الشحوم الثلاثية بحوالي 50% وزيادة HDL (من خلال التحكم بمستوى Apolipoproteins) بحوالي 20% وخفض مستوى LDL بشكل معتدل بحوالي 15%.

تستعمل فيبرات في علاج ارتفاع الشحوم الثلاثية وارتفاع الشحوم الثلاثية المترافق مع انخفاض HDL بالإضافة إلى المصابين بخلل في البروتينات الشحمية بتا **dysbetalipoproteinemia**.

##### الآثار الجانبية:

- الاضطرابات الهضمية
- الاعتلال العضلي واضطراب نظم القلب (نادراً)
- إزاحة وارفارين عن ألبومين الدم وبالتالي زيادة تركيز وارفارين لذلك يجب مراقبة تركيز الأخير عند تناولهما معاً
- تشكل حصيات المرارة (بسبب زيادة الفيبرات لإفراز الكوليسترول في العصارة الصفراوية).

#### 5. Niacin-Nicotinic acid (Vit B<sub>3</sub>)

هو فيتامين منحل في الماء، يدخل في مستوياته الفيزيولوجية (100-500 mg) في تركيب nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP) التي تلعب دوراً استقلابياً مهماً. ولكن جرعات عالية (1.500-3.000 mg/day) من نياسين تخفض مستويات LDL والدهم الثلاثية وترفع HDL بألية غير معتمدة على NAD أو NADP.

حيث يرتبط نياسين مع مستقبله على سطح الخلايا الشحمية مؤدياً إلى خفض فعالية انزيم ليباز وخفض معدل هدم الشحوم الثلاثية في الأنسجة المحيطة وبالتالي خفض عودة الحموض الدسمة الحرة إلى الكبد وخفض تشكل VLDL.

- يستطيع خفض إنتاج الشحوم الثلاثية (إلى 45%) وLDL (إلى 20%) وزيادة HDL (إلى 30%)

##### الآثار الجانبية:



- توهج الجلد والحكة ويعتقد أن ذلك مرتبط مع زيادة إنتاج مركبات بروستاغلاندين PGE<sub>2</sub> و PGE<sub>3</sub> في الجلد. لكن يمكن أن تتحسن الأعراض خلال عدة أسابيع من بدء العلاج، كما يمكن التخفيف من الحكة من خلال:

- تناول مسبق للأسبرين أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.
- تحضير نياسين على شكل صيغ ذات تحرر زمني مطول.

• الشكل 6 تهيج الجلد أثناء المعالجة بنياسين



- ارتفاع حمض ليول وإثارة هجمة النقرس
- تثبيط الحساسية للانسولين وبالتالي ظهور مرض السكري عند الأشخاص المؤهين.
- يعتبر العلاج الأكثر فاعلية عند المصابين بانخفاض HDL

### 6. الحموض الدسمة أوميغا-3

هي عبارة عن (EPA) Eicosapentaenoic acid و (DHA) Docosahexaenoic acid وتسمى أيضا زيت السمك. لها القدرة على خفض الشحوم الثلاثية في الدم بحوالي 50% عند المصابين بارتفاع الشحوم الثلاثية. يعتقد بأن الآلية تعتمد على PPAR $\alpha$  وبالتالي خفض الاصطناع الحيوي للشحوم الثلاثية في الكبد.

تستعمل OTC كمتعم غذائي حاوي استرات ايتيل مثل Lovaza مدعم ب (84%) in EPA and DHA enriched جرعته اليومية 4 g مرة واحدة في اليوم. ويستعمل عندما يتجاوز تركيز الشحوم الثلاثية 500 mg/dl لكن نتائجه السريرية غير مؤكدة.

### ملخص بأمراض اضطراب دسم الدم

ارتفاع كولسترول الدم	ارتفاع الدسم الثلاثية	ارتفاع الدسم المختلط
Familial (LDL) عائلي	Familial (TG) عائلي	ارتفاع الدسم المختلط (LDL+VLDL)
Polygenic (LDL) متعدد الجينات	(TG+CM) عوز LPL عائلي	
خلل ApoB100	خلل ApoCII	(IDL) خلل البروتينات الدسمة بيتا العائلي
	ارتفاع الدسم الثلاثية مع التقدم بالعمر	
راتجات الحموض الصفراوية-ستاتين-نياسين	نياسين -فيبرات	ستاتين-نياسين-فيبرات

### ملخص بتأثير الأدوية الخافضة للدسم

	LDL	HDL	TG	HDL	تأثير على معدل الإصابات/ الوفيات
Statin	↓↓↓ (60%)	↑(10%)	↓(40%)		+++/-
Bile Acid sequestrants	↓↓ (28%)		↑		+
Sterols (1g)	↓ (15%)				
Ezetimibe	↓ (20%)		↓ (8%)		
Fibrates	↓ (15%)		↓↓↓ (50%)	↑ (20%)	+/-
Niacin (vitB3)	↓↓ (20%)	↑↑ (30%)	↓↓ (45%)		+
Omega-3 Fatty Acids			↓↓ (50%)	↑	