

زیادی چربی های خون

بررسی و درمان به روش

Xiaoming Jia, MD

Mandeep Bajaj, MD

Lawrence Chan, MD

ترجمه

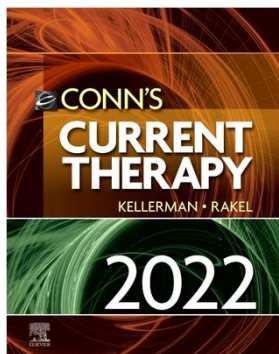
دکتر البرز هدایتی اُمّامی

متخصص داخلی

دکتر محمد حسن هدایتی اُمّامی

متخصص داخلی - غدد

اسفند ۱۴۰۰



پیش‌گفتار

برای آشنائی بیشتر با PCSK-9 به ضمیمه ۱، و برای آگاهی بیشتر از نقش سیتوکروم‌ها در تنوع تاثیر داروها، به ضمیمه ۲ مراجعه کنید

فهرست

۲	پیش گفتار
۴	اصطلاحات و مخفف ها
۵	تشخیص کنونی
۶	درمان کنونی
۷	مقدمه
۱۲	بیماری چگونه بوجود می آید؟
۱۲	راه خارجی
۱۳	راه داخلی
۱۵	راه انتقال معکوس کلسترول
۱۶	چربی های پلاسما و آترواسکلروز
۱۹	ارزیابی
۱۹	بررسی کلی میزان خطر قلب و عروق
۲۴	اندازه گیری چربی های خون
۲۹	درمان
۲۹	نگاهی کلی
۳۷	تغییرات درمانی سبک زندگی
۳۹	داروها برای چربی های خون
۴۵	استاتین ها
۵۰	ازتیمیب
۵۱	مهارکننده های PCSK9
۵۶	جداکننده های اسیدهای صفروای
۵۷	فیبرات ها
۵۹	نیاسین
۶۱	فرآورده های اسید چرب اُمگا-۳
۶۵	رفرانس ها
۶۸	ضمیمه: ۱- مهارکننده های PCSK9
۷۰	ضمیمه ۲- متابولیسم داروها در بدن: نقش کارساز سیتوکروم P450

Apo AI	Apoprotein AI
Apo B100	Apoprotein B100
Apo B48	Apoprotein B48
ASCVD	AtheroSclerotic CardioVascular Disease
BMI	Body Mass Index
CAC	Calcium Score
Calcium Score	measurement of coronary calcium by computer tomography
CETP	Cholesteryl Ester Transfer Protein
HDL	High Density Lipoprotein
hsCRP	high sensitivity C-reactive protein
IDL	Intermediate Density Lipoprotein
LDL	Low Density Lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein (a)
NCEP/ATP III	National Cholesterol Education Program /Adult Treatment Panel III Guidelines
non-HDL	non- High Density Lipoprotein
PCSK9	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9
PPAR- α	peroxisome proliferator-activated receptor- α
PUFA	polyunsaturated fatty acid
SCORE	Systematic COronary Risk Evaluation
SR-B1	Scavenger Receptor Class B Type 1
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
گیرنده‌های زُفتگر	Scavenger receptor

تشخیص کنونی

- با اندازه‌گیری چربی‌های خون در حالت ناشتا، و با نگاه ویژه به خطرات کلی بروز حوادث قلبی - عروقی، تعیین می‌کنند فردی دچار زیادی چربی‌های خون هست یا نیست. این گفته یک استثناء دارد؛ آن هم زیادی تری‌گلیسریدهای خون است، زیرا اگر سطح خونی آن از ۵۰۰ میلی‌گرم در دسی لیتر فراتر برود، خطر بروز پانکراتیت حاد بسیار زیاد می‌شود.
- باید تمام و کمال در جستجوی علل ثانویه زیادی چربی‌های خون بود و در صورت وجود، آن‌ها را درمان نمود. این علل عبارتند از: کم‌کاری تیروئید، الکلیسم، دیابت شیرین کنترل نشده، بیماری‌های کلیوی، آبستنی، و مصرف بعضی از داروها.
- آیا بیمار دچار "هیپرلیپیدمی خانوادگی" است؟ بر مبنای وضع چربی‌های خون، سابقه خانوادگی، و معاینه بالینی این تشخیص معلوم می‌شود. رسیدن به این تشخیص بسیار پراهمیت است، زیرا در غیر این صورت، میزان خطر بروز حوادث قلبی عروقی کمتر از واقع برآورد می‌شود، و نحوه درمان هم چالش برانگیز است.

درمان کنونی

- هدف‌های درمان متکی است بر برآوردی که از میزان خطر حوادث قلبی عروقی دارید؛ مگر در موردی که سطح تری گلیسریدهای خون فراتر از ۵۰۰ میلی گرم در دسی‌لیتر باشد، آن وقت برای پیشگیری از وقوع پانکراتیت حاد، پائین‌آوردن سطح آن در اولویت است.
- هدف اول عبارتست از پائین آوردن سطح LDL-c؛ هدف دوم عبارتست از پائین آوردن سطح خونی همه کلسترولی که HDL نیستند (non-HDL-c). اکنون در آن گروه از مردم که از نظر حادثه قلبی عروقی در گروه پرخطر قرار می‌گیرند، پائین آوردن تری‌گلیسریدهای خون هم به عنوان هدفی دیگر مطرح شده است تا خطرات باقیمانده را هم کاهش بدهد.
- هرکسی که چربی‌های خونساز از حد مناسب وی بیشتر است، باید تغییرات درمانی سبک زندگی را شروع کند. به همه کسانی که خطر بروز حوادث قلبی عروقی در آنان خیلی زیاد، زیاد، یا نسبتاً زیاد است هم توصیه می‌شود تغییرات درمانی سبک زندگی را رعایت کنند.

- هرگاه رعایت تغییرات درمانی سبک زندگی، موفقیت آمیز نبود، داروها را شروع کنید. در همه کسانی که خطر بروز حوادث قلبی عروقی در آنان خیلی زیاد، زیاد، یا نسبتاً زیاد است از همان ابتداء می توان داروها را شروع کرد.
- درمان با استاتین ها ارجحیت دارد، به شرطی که بیمار آن ها را تحمل کند. براساس درجه خطر حادثه قلبی عروقی، شدت درمان را تعیین می کنند.
- استاتین ها درمان انتخابی اند، زیرا ثابت شده اثر خوبی بر خطر حادثه قلبی عروقی دارند. بر مبنای پاسخ به استاتین ها و هدف های دیگر، مثلاً پائین آوردن سطح تری گلیسریدها، می توان داروهای دیگری هم به بیمار داد.
- همزمان با درمان زیادی چربی های خون، همه عامل های خطر قلبی عروقی را باید با جدیت درمان کرد.

مقدمه

در "زیادی چربی‌های خون" هم چربی‌های خون زیاد است، هم لیپوپروتئین‌های خون افزایش یافته است. در بیماری که چربی‌های خونش زیاد است، خطر بروز بیماری آترواسکلروزی قلب و عروق زیاد می‌شود، هرگاه سطح تری‌گلیسریدهای خون هم از ۵۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر افزونتر شود، خطر بروز پانکراتیت حاد وجود دارد.

**Atherosclerotic Cardiovascular Disease=
ASCVD**

بیماری آترواسکلروزی قلب و عروق

هدف اولیه و اصلی درمان زیادی چربی‌های خون عبارتست از کاستن از میزان خطر بروز ASCVD؛ در بیماری که تری‌گلیسریدهای خونش از ۵۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بیشتر است، اول باید همین را درمان کرد و سطحش را پائین آورد.

در "راهنمای چند انجمنی تدابیر درمانی کلسترول خون" که در ۲۰۱۸ منتشر شده است، تعریفی از ASCVD ارائه شده که شامل موارد زیر است (به شرط آن که منشاء آن‌ها آترواسکلروز باشد):

۱- سندرم کرونری حاد

۲- سابقه انفارکتوس میوکارد

۳- آنژین قلبی پایدار و ناپایدار

۴- سابقه بازکردن رگ‌های کرونری یا هر رگ دیگر

۵- سکته مغزی

۶- حمله ایسکمی موقتی

۷- بیماری شریان محیطی از جمله آنوریسم آئورت

بدین ترتیب باید دو اصطلاح مهم را همیشه در مد نظر داشت: **پیش‌گیری اولیه، پیش‌گیری ثانویه**. در بیماری که هم اکنون دچار ASCVD است، هر کاری که برای تشخیص و درمان چربی‌های خون انجام می‌شود، برای پیشگیری ثانویه است. بیماری که ASCVD بالینی شناخته شده‌ای ندارد، برای دور کردن وی از خطرات ASCVD، طبق دستورالعمل‌های مربوط به کاستن خطرات ASCVD، وضع چربی‌های خون وی را بررسی و آن را درمان می‌کنیم. این کار را پیشگیری اولیه می‌نامند.

"زیادی چربی‌های خون" چقدر شایع است؟ برحسب آن که تعریف شما از "زیادی چربی خون" چه باشد، و در کدام جمعیت مورد بررسی قرار گرفته باشد، جواب این سوال فرق می‌کند. درصد آمریکائی‌های بزرگسالی که سطح کلسترول توتال شان ۲۴۰ میلی‌گرم در دسی لیتر یا بیشتر باشد، در فاصله سال‌های ۱۹۸۸ تا ۲۰۰۸ رو به کاهش بوده است. در مردان از ۱۹٪ به ۱۴٪ و در زنان از ۲۱٪ به ۱۵٪ رسیده است. بخشی از این کاهش، ناشی از مصرف داروهای پائین‌آورنده چربی‌های خون است که در همین مدت، رواج آن از ۳/۴٪ به ۱۵/۵٪ افزایش یافته است. نکته مهم دیگر آن است که در همین دوره زمانی، میزان شیوع عامل‌های اصلی خطر بروز بیماری قلبی عروقی عملاً زیاد شده است؛ شیوع چاقی (BMI مساوی با یا بیشتر از 30 kg/m^2) در مردان از ۱۹/۹٪ به ۳۱/۶٪ و در زنان از ۲۵/۲٪ به ۳۴/۱٪، شیوع دیابت شیرین در مردان از ۵/۵٪ به ۱۱/۱٪ و در زنان از ۴/۶٪ به ۶/۳٪ افزایش یافته است. بنابراین برای کاستن از خطر بیماری قلبی عروقی، درمان مناسب زیادی چربی‌های خون اهمیت برجسته‌ای پیدا می‌کند.

انجمن‌ها و سازمان‌های حرفه‌ای گوناگون برای رسیدگی به زیادی چربی‌های خون، دستورالعمل‌های بالینی مختلفی نوشته‌اند. در نوشتن این مقاله، سه دستورالعمل زیر مورد استناد ما بوده است:

2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

2018 AHA/ACC Multisociety Guideline on the Management of Blood Cholesterol

2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)

در دستورالعمل ۲۰۱۳ ACC/AHA برخی از پیشنهادهای قبلی کنار گذاشته شد. روی تجویز دوز مناسب استاتین بر مبنای تخمین میزان خطر حادثه قلبی عروقی تاکید شد، بی‌آن که روی

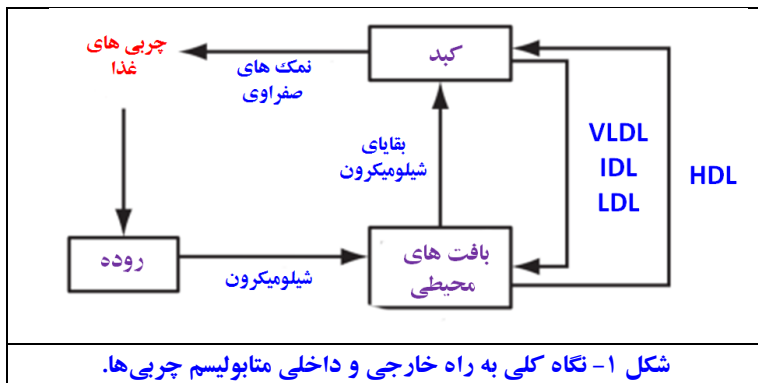
سطح کلسترول LDL معینی توجه شود. در بخش ارزیابی و درمان از دستورالعمل سوم هم استفاده کرده‌ایم.

بیماری چگونه بوجود می‌آید؟

چربی‌ها از دو نقطه به درون گردش خون راه پیدا می‌کنند: روده (راه خارجی) و کبد (راه داخلی). دو راه خارجی و داخلی، توسط راه‌های بینابینی ("**راه انتقال معکوس کلسترول**") و ("**راه‌های دیگر**") به هم می‌رسند. کلیات این راه‌ها در شکل ۱ نشان داده شده است.

راه خارجی

چربی غذاها توسط اسیدهای صفراوی به صورت محلولی روغنی در می‌آیند؛ سپس توسط لیپاز پانکراس به اسیدهای چرب تجزیه می‌شوند؛ این تغییرات در درون مجرای روده اتفاق می‌افتد. یاخته‌های روده آن‌ها را جذب می‌کنند. اسیدهای چرب و کلسترول، در درون یاخته‌های روده با هم جفت و با آپولیپوپروتئین B48 بسته‌بندی می‌شوند؛ این بسته تازه، شیلومیکرون نام دارد. شیلومیکرون به درون لنف روده ترشح می‌شود و از راه مجاری لنفاوی به گردش خون می‌رود.



در بافت های محیطی، لیپاز لیپوپروتئین در کمین شیلومیکرون ها نشسته است؛ تری گلیسریدهای آن را با کمک Apo CII که به عنوان کوفاکتور آن است، تجزیه می کند. یاخته های بدن، اسیدهای چرب آزاد شده را می گیرند؛ یا آن ها را می سوزانند یا آن ها را ذخیره می کنند. در پایان این مسیر، چیزهایی از ذرات شیلومیکرون باقی می ماند؛ آن را بقایای شیلومیکرون می نامند. کبد گیرنده های ویژه ای برای گرفتن بقایای شیلومیکرون ها دارد.

راه داخلی

سراغاز راه داخلی، کبد است. کبد VLDL می سازد. این ذرات لیپوپروتئینی، تراکم خیلی کمی دارند و سرشار از تری گلیسرید هستند. میکروزوم کبد برای انتقال تری گلیسرید، پروتئین ناقل ویژه ای دارد (نام آن "پروتئین ناقل تری گلیسرید میکروزومی" است). با کمک این پروتئین ناقل، چربی ها با Apo

B100 یکی می‌شوند و ذره با ثباتی می‌سازند که به صورت VLDL از کبد ترشح می‌شود. VLDL هم همانند شیلومیکرون‌ها، توسط لیپاز لیپوپروتئین تجزیه می‌شود، اسیدهای چرب آن آزاد می‌شوند، ذره کوچکتری از آن باقی می‌ماند که IDL نامیده می‌شود؛ این ذرات، لیپوپروتئین‌هایی هستند با تراکم متوسط. نام دیگر IDL، **بقایای VLDL** است. IDL دو مسیر را طی می‌کند: یا کبد آن را از خون بر می‌دارد، یا در جریان پردازش متابولیک بعدی، به ذرات LDL سرشار از کلسترول تبدیل می‌شود. کبد و یاخته‌های دیگر دارای گیرنده LDL هستند؛ این اعضاء از طریق همین گیرنده، از خون LDL مورد نیاز خود را بر می‌دارند. نحوه این برداشتن، بسته به نیاز یاخته مورد نظر به کلسترول، تنظیم می‌شود.

ماکروفاژهای درون دیواره شریان‌ها هم دارای گیرنده‌هایی (به نام **گیرنده‌های رُفتگر**) هستند که از طریق آن LDL را از خون می‌گیرند و به یاخته‌های کف‌آلود تبدیل می‌شوند. **ماکروفاژهای کف‌آلود در ایجاد آترواسکلروز، نقش کلیدی دارند.** مطالعات اخیر نکته تازه‌ای را روشن کرده‌است. پیش‌تاز ماکروفاژها، یعنی همان مونوسیت‌های گردش خون می‌توانند در

همان گردش خون، ذرات لیپوپروتئین‌ها را بردارند و به **مونوسیت** -
های کف‌آلود تبدیل شوند؛ همین **مونوسیت‌های کف‌آلود** هم در
ایجاد آترواسکلروز نقش‌هایی بازی می‌کنند.

راه انتقال معکوس کلسترول

برای انتقال معکوس کلسترول از بافت‌های محیطی به کبد،
چند عامل دخالت دارند؛ مهم‌ترین لیپوپروتئینی که در این کار
دخالت دارد لیپوپروتئین‌های پُر تراکم (HDL=High-Density
Lipoprotein) هستند. HDL ها کجا ساخته می‌شوند؟ هپاتوسیت‌ها
و آنتروسیت‌ها سازنده HDL اند. این دو دسته یاخته، ذراتی کوچک
دیسک مانند سرشاز از Apo AI و فسفولیپیدها را می‌سازند؛ این
دیسک‌ها، هسته اولیه HDL را تشکیل می‌دهند. HDL ها در سفر
خود در گردش خون، از شیلومیکرون‌های تهی‌شده از تری-
گلیسرید و از بقایای VLDL ، مقداری چربی و آپولیپوپروتئین
دریافت می‌کنند. HDL ها چه وظیفه‌ای به عهده دارند؟ HDL ها
با کمک Apo AI، کلسترول را از بافت‌های محیطی بر می‌دارند و
با آنزیم "لستین کلسترول اسیل ترانسفراز" آن را استریفیه می‌کنند.
این استرهای کلسترول سپس به لیپوپروتئین‌های حاوی Apo B100
منتقل می‌شوند. VLDL ها، IDL ها، و LDL ها جزء لیپوپروتئین‌هایی
هستند که دارای Apo B100 می‌باشند. این کار انتقال توسط

پروتئینی پُراهمیت به نام CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein) انجام می‌شود. کبد هم مستقیماً می‌تواند HDL ها را از خون بردارد؛ کبد این کار را توسط گیرنده رفتگر دسته B نوع ۱ (SR-BI) انجام می‌دهد.

چربی های پلاسما و آترواسکلروز

پژوهش‌های متعدد، دو نکته بسیار مهم را روشن کرده‌اند:

- ۱- سطح کلسترول توتال و سطح کلسترول LDL، زمینه ساز بیماری قلبی عروقی هستند.
- ۲- پائین آوردن سطح این دو در خون، آن خطرها را کم می‌کند.

$$\text{Non-HDL} = \text{Total C} - \text{HDL-c} = \text{VLDL-c} + \text{IDL-c} + \text{LDL-c}$$

کلسترول غیر HDL، کل توان آترواسکلروز زائی لیپوپروتئین‌ها را بهتر نشان می‌دهد، و ممکن است بهتر از سطح کلسترول LDL خطرات پیش رو را نشان بدهد؛ در کسانی که چند چربی خونشان زیاد می‌شود، مثل دیابتی‌ها، مبتلایان به سندرم متابولیک، و مبتلایان به بیماری مزمن کلیه، مخصوصاً چنین نقشی برجسته‌تر است. در جدول ۱ وضع چربی‌های خون دسته بندی شده است.

جدول ۱- دسته‌بندی کلسترول توتال، کلسترول LDL، و کلسترول HDL، و تری گلیسریدها (mg/dL)	
کلسترول LDL (mg/dL)	
کمتر از ۱۰۰	مناسب
۱۰۰ - ۱۲۹	نزدیک یا بالاتر از مناسب
۱۳۰ - ۱۵۹	زیاد مرزی و بینابینی
۱۶۰ - ۱۸۹	زیاد
≥ 190	خیلی زیاد
کلسترول توتال (mg/dL)	
کمتر از ۲۰۰	مطلوب
۲۰۰ - ۲۳۹	زیاد مرزی و بینابینی
≥ 240	زیاد
کلسترول HDL (mg/dL)	
کمتر از ۴۰	کم
≥ 60	زیاد
تری گلیسریدها (mg/dL)	
کمتر از ۱۵۰	طبیعی
۱۵۰ - ۱۹۹	زیاد مرزی و بینابینی
۲۰۰ - ۴۹۹	زیاد
≥ 500	خیلی زیاد
بر مبنای NCEP/ATP III	
National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines	

لیپوپروتئین‌های سرشار از تری‌گلیسیریدها (Triglyceride-rich Lipoproteins=TRLs) باعث بیماری آترواسکلروزی قلب و عروق می‌شوند. شیلمیکرون‌ها و بقایای آن، VLDLها و بقایای آن جزء این دسته از لیپوپروتئین‌ها هستند. این یافته‌ها در پژوهش‌هایی که Mendelian randomization studies نام دارند، به دست آمده‌است. معلوم شد زیادی تری‌گلیسریدهای خون نه تنها یک شاخص مستقل خطر بروز حادثه قلبی عروقی است، بلکه عامل خطر مهمی است که باید مورد هدف درمان‌ها قرار بگیرد. چند سال اخیر دانشمندان با جدیت به دنبال امکانات درمانی نوینی هستند که راه‌های متابولیسم تری‌گلیسریدها را هدف بگیرند. جالب آن که همین نوع پژوهش‌های Mendelian randomization نشان داد که کلسترول HDL ارتباط علت و معلولی با ASCVD ندارد. علاوه بر آن داروهایی که سطح کلسترول HDL را زیاد می‌کنند (مثل نیاسین و مهارکننده‌های CETP) در کارآزمایی بالینی اتفاقی شده، عمدتاً تاثیری در کاستن از خطر بروز ASCVD نشان نداده‌اند. بنابراین در حالی که معلوم است کلسترول HDL ارتباط معکوسی با خطر قلبی عروقی دارد، مکانیسم این ارتباط بین کلسترول HDL و ASCVD هنوز خوب معلوم نیست. نکته با اهمیت دیگر آن است که ASCVD را نباید صرفاً بیماری اختلال چربی‌ها به حساب آورد، بلکه محصول تداخل پیچیده‌ای است بین اختلال چربی‌های خون،

آشفتگی‌های متابولیک، التهاب، و اختلال کار اندوتلیوم. به‌عنوان مثال حتی افزایش متوسطی در سطح تری‌گلیسریدهای خون (بیش از ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر)، حاکی از وجود سندرم متابولیک است، که می‌دانیم عامل خطر مهمی برای بیماری قلبی عروقی است. در همین میانه، معلوم شده که التهاب عمومی مزمن، آتروژنز را شدت می‌بخشد و در کارآزمایی‌های بالینی معلوم شده که درمان‌هایی که هدفش اصلاح التهاب است، خطر بروز ASCVD را کم می‌کنند.

ارزیابی

بررسی کلی میزان خطر قلبی عروقی

ارزیابی خطر، بخش جدائی‌ناپذیر در ارزیابی بیماری است که دچار **زیادی چرب‌های خون** است. در دستورالعمل‌های کنونی از آمریکا، جزئیات الگوریتم‌های طبقه‌بندی خطر، ارائه شده است. دو دستورالعمل کلسترول سال ۲۰۱۳ و ۲۰۱۸، چهار دسته بیمار را مشخص کرده است که در آنان فایده درمان با استاتین‌ها بیشتر از خطر است.

بیماران نیازمند پیش‌گیری ثانویه، خودبخود جزء بیماران پرخطر محسوب می‌شوند؛ زیرا در اینان خطر وقوع دوباره

حوادث ASCVD، خیلی زیاد است، لذا شروع درمان با داروهای پائین آورنده چربی‌ها لازم می‌شود.

در دستورالعمل چند انجمنی ۲۰۱۸، بیماران در خور پیشگیری ثانویه به دو دسته تقسیم شدند. دسته‌ای که از نظر ابتلاء به ASCVD، **بسیار پرخطر** بودند و دسته‌ای که جزء بسیار پرخطرها قرار نمی‌گرفتند.

آیا بیمار دارای **شاخص‌های خطر زیاد** هست یا نیست؟ این مبنای آن دسته‌بندی است. ارزش این دسته‌بندی ریزتر، در آن است که برای پیشگیری ثانویه امکان تجویز داروهای غیر استاتینی تازه‌تر (مثل Ezetimibe و مهارکننده‌های PCSK9) فراهم می‌شود. پژوهش‌ها کاربرد این دو دارو را موثر دانسته‌اند.

در میان بیماران در خور پیشگیری اولیه، در دو دسته از بیماران، خودبخود درمان با داروهای پائین آورنده چربی‌های خون را باید شروع کرد؛ یکی آن دسته‌ای که دچار دیابت شیرین هستند و دیگری آن دسته‌ای که کلسترول LDL خون‌شان به مقداری قابل ملاحظه زیاد، مساوی یا بیش از ۱۹۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر است؛ و همین بالا بودن بیش از اندازه، خود گواه آن است که با احتمال زیاد، علتی ژنتیکی وجود دارد؛ مثلاً افراد دچار هیپرکلسترولمی خانوادگی هستند.

خطر کلی بروز بیماری کرونری قلب عبارتست از محاسبه خطر مطلق بروز حوادث مربوط به بیماری کرونری قلب (نظیر مرگ، انفارکتوس میوکارد) در دوره‌ای معین. مبنای آن معادله‌ای است که در اثر تجربه بدست آمده است و در آن عامل‌های اصلی خطر، مثل فشار خون و سطح کلسترول را جمعاً در مد نظر قرار می‌دهند.

وقتی پزشک از میزان خطر آگاه باشد، در مورد تجویز اقدامات کاهش دهنده خطر، مثلاً در تجویز داروهای ضد فشارخون، استاتین‌ها، و آسپیرین می‌تواند راحت تصمیم بگیرد. بیمار هم وقتی متوجه خطرانی می‌شود که زندگی‌اش را تهدید می‌کند، بهتر همکاری می‌کند و مشتاق می‌شود اقدامات تجویزی را رعایت کند

در بیماران دیگری که در خور پیشگیری اولیه هستند، ولی دچار دو حالت بسیار پرخطر مذکور نیستند، برای طبقه بندی می‌توان از **نظام نمره‌دهی کلی خطر بروز حادثه قلبی عروقی** استفاده کرد. با نظام نمره دهی کلی خطر، میزان خطر بروز حادثه قلبی عروقی دهساله را تخمین می‌زنند؛ با استفاده از یکی از چندین ابزار محاسبه خطر موجود، اثرات عامل‌های خطر شناخته شده را

جمعاً معین می‌کنند. در مقابل آن ابزارهای کلی، ابزارهای جزئی هم فراهم کرده‌اند؛ برای فراهم کردن آن‌ها در مطالعات اپیدمیولوژیک بزرگ، تعداد معدودی از عامل‌های خطر در دسترس را مورد ارزیابی قرار داده‌اند. عامل‌های خطر سنتی، نظیر سن، جنس، استعمال دخانیات، کلسترول، دیابت، و فشارخون می‌توانند در افراد ۴۰ ساله و مسن‌تر، ۸۰٪ الی ۹۰٪ میزان خطر بروز حادثه قلبی عروقی را پیشگویی کنند. ولی با این ابزارها نمی‌توان در افرادی که عامل‌های خطر شناخته شده مذکور را ندارند، میزان خطر را تخمین زد. همچنین نمی‌توان حاصل ارزیابی‌های مذکور را در مورد جمعیت‌هایی به کار برد که جزء جمعیت‌های مورد بررسی پایه نبوده‌اند.

رایج‌ترین نظام نمره‌دهی خطر در آمریکا، PCE است؛ (Pooled Cohort Equation=PCE). دستورالعمل‌ها هم از همان تبعیت می‌کنند. در نظام نمره‌دهی PCE، سن، جنس، نژاد، کلسترول HDL و کلسترول توتال، دیابت، فشارخون، و استعمال دخانیات را در مد نظر می‌گیرند و در مردان و زنان ۴۰ الی ۷۹ ساله سفید پوست یا سیاه پوست، میزان خطر ده ساله ASCVD را تخمین می‌زنند.

دستورالعمل‌های چندانجمنی ۲۰۱۸ پیشنهاد کرده‌است که:

در بیماران که میزان خطر بروز ASCVD طی ده سال پیش رو در حد متوسط ($\geq 7/5$ الی < 20 درصد) و زیاد (≥ 20 درصد) است، درمان با استاتین‌ها را شروع کنید، حتی در بیماران منتخب که میزان خطر بروز ASCVD طی ده سال پیش رو در حد بینابینی (5 درصد الی کمتر از $7/5$ درصد) است، تجویز استاتین‌ها را در مد نظر داشته باشید. نکته در خور توجه آن است که طبقه‌بندی خطری که دستورالعمل‌های اروپائی مطرح می‌کنند، شبیه طبقه‌بندی بندی مورد استفاده در دستورالعمل‌های آمریکائی است. گرچه بیماران که سابقه ASCVD بالینی دارند و آن‌هائی که دچار بیماری‌های همراهی پرخطر (نظیر دیابت شیرین، بیماری کلیوی مزمن شدید) هستند، جزء افراد پرخطر به حساب آورده می‌شوند، ولی تعیین نمره خطر مورد استفاده در آنان فرق می‌کند.

نظام ارزیابی سیستماتیک خطر بروز بیماری کرونری

(Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) که برای تدابیر درمانی اختلالات چربی‌های خون، توسط دستورالعمل ESC/EAS مورد استفاده قرار گرفته است، عامل‌های خطر مشابه‌ای را مدنظر قرار داده است و وسیله ایست برای پیشگویی میزان خطر حوادث مرگبار قلبی عروقی.

بالاخره معیار تازه‌ای را وارد اکثر دستورالعمل کنونی کرده‌اند و آن عبارتست از ارزیابی آترواسکلروز تحت بالینی کرونر با اندازه‌گیری مقدار کلسیم شریان کرونر با کمک سی تی اسکن؛ این را **نمره کلسیم کرونر** می‌نامند. با پیشرفت‌های سریعی که در فن‌آوری تصویربرداری از قلبی عروقی شاهدش هستیم، با یافته‌هایی در مورد نمره کلسیم و سایر یافته‌ها در تصویربرداری، ارزیابی خطر، دقیق‌تر خواهد شد، و کاربرد آن‌ها در کارهای بالینی نقش پراهمیت تری خواهد یافت.

اندازه‌گیری چربی‌های خون

اندازه‌گیری چربی‌های خون یکی از بخش‌های ارزیابی کلی خطر است، بر مبنای سن، جنس، و عامل‌های خطر بیماری قلب و عروق، دفعات اندازه‌گیری را مشخص می‌کنند. در بیماری که برای پائین آوردن چربی‌های خون، تحت درمان است، پس از شروع به درمان و پس از هر تغییر در دوز دارو(ها)، باید وضع چربی‌ها را اندازه گرفت. بیماری که تحت درمان است و وضع باثباتی دارد هم باید دوره‌ای مورد آزمایش قرار بگیرد تا بر کفایت درمان و پایبندی بیمار در اجرای دستورات نظارت شود.

توصیه می‌شود چربی‌های خون در حالت ناشتا (به مدت ۹ الی ۱۲ ساعت) اندازه گیری شود؛ با این کار مطمئن می‌شویم چربی‌های خون، مخصوصاً تری‌گلیسریدها را دقیق ارزیابی کرده ایم. اهمیت این کار در آن است که معمولاً سطح کلسترول LDL را با محاسبه طبق معادله Friedewald تعیین می‌کنند در مورد چربی‌های دیگر، از جمله کلسترول توتال، کلسترول HDL ، Apo B ، و Apo AI ، با اندازه گیری چربی‌ها در حالت غیر ناشتا ارقامی که بدست می‌آوریم صحیح است. مطالعات اخیر نشان داده با ناشتا ماندن کمتر یا بیشتر، تفاوت سطح تری‌گلیسریدهای خون اندک است، لذا اندازه چربی‌های خون در نمونه‌های غیر ناشتا را نباید کم ارزش دانست. کلسترول LDL را می‌توان هم با محاسبه به دست آورد و هم آن را مستقیماً اندازه گرفت. روش استاندارد برای به‌دست‌آوردن سطح کلسترول LDL عبارتست از استفاده از مقدار چربی‌های دیگر در معادله Friedewald. در هنگام استفاده از این معادله باید به چند نکته احتیاطی توجه داشت. نمونه خون را باید در حالت ناشتا گرفت، اگر سطح تری‌گلیسریدها از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بیشتر باشد، درستی آن کم می‌شود؛ اگر سطح تری‌گلیسریدها از ۴۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بیشتر باشد، بی ارزش است. کلسترول LDL هم اگر کمتر از ۷۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بشود، احتمالاً کمتر برآورد شده است.

آپولیپروتئین‌ها، از جمله Apo B و Apo AI را هم می-توان اندازه گرفت. سطح Apo B (Apo B100) تعداد ذرات لیپوپروتئین‌هایی را نشان می‌دهد که توان ساختن آتروم را دارند. نسبت سطح Apo B به Apo AI شاخص سنتی خوبی از چربی‌هاست و در برخی از موقعیت‌ها، مثل هیپرلیپیدمی مرکب، سندرم متابولیک، و بیماری کلیوی مزمن مخصوصاً سودمند است. در بیماری با سابقه ASCVD پیش‌رس، علی‌رغم درمان مناسب دچار حوادث مکرر ASCVD می‌شود، و آن‌هایی که سابقه خانوادگی ASCVD پیش‌رس دارند، می‌توان اندازه‌گیری لیپوپروتئین (a) [Lp(a)] را در مد نظر داشت.

چند وضعیت بیماری‌زا هم باعث تغییر در مقدار چربی‌های خون می‌شوند. آن‌ها را علل ثانویه می‌نامند و شامل موارد زیر است:

کم کاری تیروئید	دیابت کنترل نشده
سندرم نفروتیک	چاقی
دیس‌گاما گلوبولینمی	زیاده روی در مصرف الکل
مصرف پروژستین‌ها	استفاده از تیازیدها
(مخصوصاً آن‌هایی که اثر آندروژنی دارند)	و مهارکننده‌های گیرنده بتا
کُستاز	استفاده از کورتیکواستروئیدها
مصرف مهارکننده‌های پروتئاز	استفاده از استروژن‌های خوراکی
بیماری کلیوی مزمن	(غیر از استفاده از راه پوست)
	آبستنی

در یکایک بیماران باید به این موارد توجه، و با کمترین شک، بود و نبودشان را بررسی کرد و در صورت وجود، حتما اقدام درمانی مناسبی به عمل آورد. بدون درمان این موارد، نمی-توان چربی‌های خون را به‌نحوی شایسته پائین آورد.

سابقه خانوادگی بیماری قلب و عروق پیش‌رس، زیادی خانوادگی چربی‌های خون، وجود چند نشانه بالینی، نظیر گزانتوم، گزانتلازما، و قوس قرنیه (arcus cornealis) پیش‌رس، حاکی از آن است که بیمار دچار هیپرکلسترولمی خانوادگی است. کسانی که دچار هیپرکلسترولمی خانوادگی هستند باید هر چه زودتر با شدت کامل تحت درمان قرار بگیرند، زیرا خطر ابتلاء به ASCVD از همان ابتدای زندگی شروع، و با بالاماندن سطح لیپوپروتئین‌های سازنده آتروم، خطر روی هم انباشته می‌شود.

اندازه‌گیری چربی‌های خون شیوه درست

در جریان بیماری‌های حاد و در خلال کاهش شدید وزن، چربی‌های خون را اندازه نگیرید؛ این هر دو حالت، نتیجه را غلط نشان می‌دهند.

در پی انفارکتوس میوکارد هم اندازه‌گیری چربی‌های خون گمراه‌کننده است؛ از ۲۴ ساعت پس از سکت قلبی تا ۶ هفته، نتیجه آزمایش کلسترول توتال و کلسترول LDL ممکن است به غلط، کمتر از واقع باشد.

از طرف دیگر، آبدستی و افزایش اخیر وزن، چربی‌های خون را زیاد می‌کنند. پس از کاهش یا افزایش سریع وزن، لااقل یک ماه صبر کنید، بعد چربی‌های خون را اندازه بگیرید. آزمایش کامل چربی‌ها شامل کلسترول توتال، کلسترول HDL، کلسترول LDL و تری‌گلیسریدها است، لذا فرد باید ناشتا بماند. اگر فرد ناشتا نبوده باشد، تنها نتیجه کلسترول توتال و کلسترول HDL معتبر است. سطح تری‌گلیسریدهای خون پس از غذا زیاد می‌شود و چون معمولا سطح کلسترول LDL را طبق معادله Friedewald تعیین می‌کنند، اگر خون را در حال ناشتا نگرفته باشند، محاسبه غلط از آب در می‌آید.

$$\text{LDL-c} = \text{Total C} - \text{HDL-c} - \frac{\text{TGs}}{5}$$

mg/dL

با این حال این فرمول برای مقادیر تری‌گلیسریدهای بالاتر از ۴۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بی‌ارزش است. اکتفا به کلسترول توتال هم باعث گمراهی می‌شود، زیرا با زیادی کلسترول HDL، سطح کلسترول توتال هم زیاد می‌شود. هرگاه بیمار تحت درمان با داروهای پائین‌آورنده چربی-های خون مخصوصا تحت درمان با استاتین‌ها باشد، مادامی که سطح تری‌گلیسریدهای خون وضع باثباتی دارد، تغییر در سطح کلسترول توتال، تعبیر در سطح کلسترول LDL را منعکس می‌کند.

استفاده از نسبت کلسترول توتال به کلسترول HDL (TC:HDL-C ratio) برای تخمین خطر مفید است، ولی در تصمیم گیری در درمان این یا آن بیمار کمکی نمی کند. تفاوت نتایج کلسترول توتال در این یا آن آزمایشگاه، و با این یا آن روش، چندان زیاد نیست، ولی این تفاوت در مورد کلسترول HDL بیشتر است. روش‌های مختلف آزمایش تری گلیسریدها فرق زیادی با هم ندارند، لیکن در یک فرد ممکن است نتیجه حتی به سرعت تغییر بکند. در هنگام تصمیم گیری در باره مداخله برای پائین آوردن چربی‌های خون، باید به این نکات گمراه‌کننده توجه بکنیم.

درمان

نگاه کلی

درمان اصولاً عبارتست از پائین آوردن سطح کلسترول LDL؛ می‌دانیم که در چندین کارآزمایی بالینی اتفاقی شده، معلوم شده کم کردن سطح کلسترول LDL، خطر بروز بیماری قلبی عروقی را کم می‌کند. در کارطبات، هرگاه سطح تری‌گلیسریدهای خون از ۵۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بیشتر بود، بلافاصله باید آن را کاهش داد تا از بروز پانکراتیت حاد جلوگیری شود. با کم کردن حدود ۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر از سطح کلسترول LDL، خطر

بروز حادثه قلبی عروقی ۲۰٪ کم می‌شود. کاهش مطلق خطر از طریق کاستن از سطح کلسترول LDL، متناسب است با خطر قلبی عروقی کلی.

باید متذکر شویم که دستورالعمل آمریکائی از هدف‌های سخت گیرانه کلسترول LDL فاصله گرفته است.؛ هدف‌های درمان و راه رسیدن به آن‌ها طبق دستورالعمل کلسترول ۲۰۱۸ در جدول ۲ ذکر شده است.

خلاصه آن که پیشنهاد می‌شود به بیماران پرخطر از همان شروع درمان، دوز قوی استاتین داده شود و هدف آن باشد که سطح کلسترول LDL شان، $\geq 50\%$ کم شود. بیماران پرخطری که دوز قوی استاتین‌ها را تحمل نمی‌کنند، توصیه می‌شود دوز متوسط استاتین‌ها را بدهند و هدف آن باشد که ۳۰ الی ۴۹ درصد سطح کلسترول LDL را پائین بیاورند. در پیشگیری ثانویه که می‌دانیم بیماران جزء گروه بسیار پرخطر هستند، به شرط آن که با بیشترین دوز قابل تحمل استاتین‌ها، هنوز سطح کلسترول LDL ≥ 70 میلی گرم در دسی لیتر باشد، علاوه بر استاتین، تجویز داروهای مجاز دیگر (ازتیمیب و مهارکننده‌های PCSK9) را در مدنظر داشته باشید. در زمان نوشتن این فصل، اروپائی‌ها طبق آن چه که در

دستورالعمل ۲۰۱۶ ESC/EAS منعکس است، بر مبنای میزان خطر هر بیمار، هدف‌های سخت‌گیرانه کلسترول LDL را حفظ کرده اند (جدول ۳).

جدول ۲- گروه خطر و هدف های درمان ۲۰۱۸ دستورالعمل چند انجمنی کلسترول خون	
بیش‌گیری ثانویه	
در کدام دسته خطر قرار می‌گیرد؟ جزء گروه بسیار پرخطر هست	
دوز قوی استاتین هدف: سطح کلسترول بیش از ۵۰٪ کم شود	توصیه شروع درمان با استاتین‌ها از همان آغاز
هرگاه با بیشترین دوز قابل تحمل استاتین، سطح کلسترول همچنان ۷۰ میلی گرم در دسی لیتر یا بیشتر باقی ماند، آن وقت اضافه کردن ازتیمیب یا مهارکننده PCSK9 را در مدنظر بگیرید. اول ازتیمیب به بیمار بدهید، چون ارزانتر و با صرفه‌تر است	توصیه درمان با غیر استاتین‌ها
در کدام دسته خطر قرار می‌گیرد؟ جزء گروه بسیار پرخطر نیست	
دوز قوی استاتین هدف: سطح کلسترول بیش از ۵۰٪ کم شود	توصیه شروع درمان با استاتین‌ها از همان آغاز
هرگاه با بیشترین دوز قابل تحمل استاتین، سطح کلسترول همچنان ۷۰ میلی گرم در دسی	توصیه درمان با غیر استاتین‌ها

<p>لیتر یا بیشتر باقی ماند، آن وقت اضافه کردن از تیمیب را در مدنظر بگیرید.</p>	
<p>پیش گیری اولیه</p>	
<p>در کدام دسته خطر قرار می گیرد؟ دسته ای که سطح کلسترول ≥ 190 میلی گرم در دسی لیتر است.</p>	
<p>دوز قوی استاتین هدف: سطح کلسترول بیش از ۵۰٪ کم شود</p>	<p>توصیه شروع درمان با استاتین ها از همان آغاز</p>
<p>هرگاه با بیشترین دوز قابل تحمل استاتین، سطح کلسترول بیش از ۵۰٪ کاهش نیافت یا سطح کلسترول همچنان بیش از ۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر باقی ماند، آن وقت اضافه کردن از تیمیب و در صورت نیاز اضافه کردن مهارکننده PCSK9 را در مدنظر بگیرید.</p>	<p>توصیه درمان با غیر استاتین ها</p>
<p>در کدام دسته خطر قرار می گیرد؟ دسته ای که دیابت شیرین دارند</p>	
<p>دوز متوسط استاتین ها هدف: سطح کلسترول ۳۰٪ الی ۴۹٪ کم شود. بیمارانی که چند عامل خطر دیگر را دارند، می توان تجویز دوز قوی استاتین ها را در مدنظر داشت.</p>	<p>توصیه شروع درمان با استاتین ها از همان آغاز</p>
<p>هرگاه با بیشترین دوز قابل تحمل استاتین، سطح کلسترول بیش از ۵۰٪ کاهش نیافت، عاقلانه است اگر از تیمیب اضافه کنید.</p>	<p>توصیه درمان با غیر استاتین ها</p>
<p>در کدام دسته خطر قرار می گیرد؟</p>	

<p>پُرخطر (خطر بروز حادثه قلبی عروقی در ۱۰ سال پیش رو $\geq 20\%$)</p>	
<p>دوز قوی استاتین</p>	<p>توصیه شروع درمان با استاتین‌ها از همان آغاز</p>
<p>هرگاه با بیشترین دوز قابل تحمل استاتین، سطح کلسترول بیش از 50% کاهش نیافت، عاقلانه است اگر از تیمیب اضافه کنید.</p>	<p>توصیه درمان با غیر استاتین‌ها</p>
<p>در کدام دسته خطر قرار می‌گیرد؟ خطر متوسط (خطر بروز حادثه قلبی عروقی در ۱۰ سال پیش رو $5\% \leq$ الی $20\% <$)</p>	
<p>هرگاه عوامل تشدید کننده خطر وجود داشت یا نمره بالا بود، باید استاتین را با دوز متوسط شروع کرد.</p>	<p>توصیه شروع درمان با استاتین‌ها از همان آغاز</p>
<p>در بیمارانی که چند عامل خطر دیگر را دارند، عاقلانه است اگر به حداکثر دوز قابل تحمل استاتین، از تیمیب هم اضافه کنید تا سطح کلسترول $50\% \geq$ کاهش یابد.</p>	<p>توصیه درمان با غیر استاتین‌ها</p>
<p>در کدام دسته خطر قرار می‌گیرد؟ خطر مرزی (خطر بروز حادثه قلبی عروقی در ۱۰ سال پیش رو 5% الی $5\% <$)</p>	
<p>هرگاه عوامل تشدید کننده خطر وجود داشت، می‌توان استاتین با دوز متوسط را در مد نظر داشت.</p>	<p>توصیه شروع درمان با استاتین‌ها از همان آغاز</p>
<p>–</p>	<p>توصیه درمان با غیر استاتین‌ها</p>

در کدام دسته خطر قرار می گیرد؟
 خطر اندک (خطر بروز حادثه قلبی عروقی در ۱۰ سال پیش رو
 <۵٪)

توصیه شروع درمان با
 استاتین‌ها از همان آغاز

توصیه درمان با غیر
 استاتین‌ها

تعریف دسته بسیار پرخطر عبارتست از:

سابقه چندین حادثه قلبی عروقی مهم ، یا لااقل یک حادثه قلبی عروقی مهم به اضافه چندین حالت پرخطر (سن مساوی یا بیش از ۶۵ سال، هیپرکلسترولمی خانوادگی هتروزیگوت، سابقه جراحی بای پاس کرونری یا آنژیوپلاستی کرونری برای حالتی غیر از حادثه قلبی عروقی مهم، دیابت شیرین، فشارخون، بیماری کلیوی مزمن، استعمال هم اکنون سیگار، بالابودن پردوام کلسترول LDL فراتر از ۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر علی-رغم مصرف حداکثر دوز قابل تحمل استاتین‌ها و ازوتیمیب، یا سابقه نارسائی احتقانی قلب).

خطر ده ساله حادثه بیماری قلبی عروقی را با Pooled Cohort Equation (PCE) تخمین می زنند.

عوامل تشدید کننده خطر عبارتند از:

سابقه خانوادگی بیماری قلبی عروقی پیش رس، بیماری کلیوی مزمن، سندروم متابولیک، بیماری التهابی، حالات خاص زنان (یعنی پرواکلامپسی، یائسگی زودرس)، قوم‌های خاص (یعنی از تبار آسیای جنوب)، زیادی با دوام سطح کلسترول LDL (≥ 160 میلی گرم در دسی لیتر)، زیادی پردوام سطح تری گلیسریدها (≥ 175 میلی گرم در دسی لیتر)،

زیادی hsCRP ($\geq 2/0$ میلی گرم در لیتر)، زیادی لیپوپروتئین (a) (> 50 میلی گرم در دسی لیتر)، زیادی آپولیپوپروتئین B (≥ 130 میلی گرم در دسی لیتر)، شاخص مچ پا - بازوی کمتر از $0/9$

جدول ۳- هدف کلسترول LDL و Apo B در دستورالعمل ESC/EAS

خطر بسیار زیاد:

هم اکنون بیماری قلبی عروقی وجود دارد، چار دیابت به اضافه عامل های خطر اصلی قلبی عروقی است، دچار بیماری کلیوی مزمن شدید است (با $GFR < 30$ ml/min/1.73m²)، یا احتمال مرگ در اثر بیماری عروقی قلب در ده سال پیش رو $\geq 10\%$ است

هدف:

کلسترول LDL

۷۰ میلی گرم
یا اگر مقدار پایه ۷۰ الی ۱۳۰ بود، بیش از ۵۰٪
کم شود

هدف:

Apo B

۸۰ میلی گرم در دسی لیتر

خطر زیاد:

عامل (های) خطر آشکارا بدون کنترل مانده اند، چار دیابت است، دچار بیماری کلیوی مزمن متوسط است (با $GFR 30$ الی 59 ml/min/1.73m²)، یا احتمال مرگ در اثر بیماری عروقی قلب در ده سال پیش رو بین 5% الی 10% است

هدف:

کلسترول LDL

۱۰۰ میلی گرم

یا اگر مقدار پایه ۱۰۰ الی ۲۰۰ بود، بیش از ۵۰٪ کم شود	
۱۰۰	هدف: Apo B
محاسبه خطر ده ساله با استفاده از ارزیابی سیستماتیک خطر کرونری (SCORE)	

در هر موردی که کلسترول LDL از مقدار هدف بیشتر بود، تغییرات درمانی سبک زندگی را به عنوان خط مقدم درمان شروع کنید. بیمارانی که جزء دسته بسیار پرخطر، پرخطر، یا خطر متوسط هستند، بدون توجه به سطح کلسترول LDL، باید تغییر درمانی سبک زندگی خود را شروع کنند. به این بیماران می‌توان در همان زمان شروع تغییر سبک زندگی، داروهای پائین آورنده چربی هم داد. اگر قرار باشد دارو داده شود، استاتین‌ها در اولویت هستند، زیرا در چندین کارآزمایی بالینی، مستمراً اثربخشی آن‌ها به اثبات رسیده‌است. شدت درمان چقدر باشد؟ این را وضع چربی‌های بیمار، قدرت تحمل وی در خوردن داروها، و علاقمندی خود بیمار تعیین می‌کند. کلاً ۴ الی ۱۲ هفته پس از شروع درمان یا تغییر دوز آن (ها)، باید پاسخ به درمان را کنترل کرد؛ هم، سطح چربی‌ها را اندازه گرفت، هم ردپای عوارض ناخواسته را جستجو

نمود. پس از آن که چربی‌ها تحت کنترل در آمد، این هر دو وجه
کنترلی را می‌توان هر ۳ الی ۱۲ ماه یکبار انجام داد.

تغییرات درمانی سبک زندگی

صرفاً تغییر سبک زندگی کافی نیست.
تغییر سبک زندگی باید آن‌چنان باشد
که اثر درمانی داشته باشد.

به همه بیمارانی که دچار زیادی چربی‌های خون هستند
باید کمک کرد به نحوی موثر سبک زندگی خود را تغییر بدهند.
یک بخش الزامی این تغییر درمانی در سبک زندگی، رعایت رژیم
غذائی است. باید مصرف چربی‌ها را محدود کنند. منشاء اصلی
چربی‌ها، همان چربی‌هایی موجود در غذاهاست. اسیدهای چرب
اشباع، و اسیدهای چرب نااشباع ترانس، باعث افزایش کلسترول
LDL خون می‌شوند؛ در نقطه مقابل آن، الیاف موجود در غذاها،
کلسترول LDL خون را پائین می‌آورند. کربوهیدرات‌ها تاثیری بر
کلسترول LDL ندارند، لیکن مخصوصاً اگر شاخص گلیسمیک
بالائی داشته باشند، سطح تری‌گلیسریدها را زیاد، و سطح HDL
را کم می‌کنند. خوردن فروکتوز، که جزئی از سوکروز است، تری
گلیسریدها را زیاد و کلسترول HDL را کم می‌کند.

کم کردن وزن، زیاد کردن فعالیت بدنی و اجتناب از کار و زندگی نشستن، تاثیر اندکی بر کلسترول دارد، لیکن سطح تری گلیسریدها را کم، سطح کلسترول HDL را زیاد می کنند و برای وضع قلب و عروق سودمندند. نوشیدن الکل اثر بدی بر تری گلیسریدهای خون دارد، از مصرف آن باید پرهیز کرد.

در هر بیمار باید بسته به وضع وی از نظر خطرهای قلبی عروقی، و سطح چربی های خون تصمیم جداگانه گرفت.

کلاً توصیه می شود کل چربی های غذا ۲۵٪ الی ۳۵٪ کل کالری مصرفی فرد باشد؛ چربی ها هم عمدتاً تک اشباع یا چندناشباع باشد، مقدار چربی های اشباع از ۷٪ و مقدار چربی های ترانس، از ۱٪ کل کالری مصرفی فرد تجاوز نکند.

تغییردرمانی سبک زندگی شامل تغییر در رژیم غذایی هم هست. تاکید می شود فرد سبزیجات، میوه، غلات کامل، محصولات لبنی کم چربی، مرغ، ماهی، حبوبات، روغن های نباتی غیرگرمسیری، و مغزها را بیشتر بخورد و از طرف دیگر مصرف شیرینی جات، نوشابه های شیرین شده، و گوشت قرمز را محدود کند. تا می تواند بازهم مصرف چربی های اشباع را کم کند، به

کمتر از ۵ الی ۶ درصد برساند و چربی‌های ترانس را هم تا می-
تواند هر چه بیشتر حذف کند. وزن خود را کاهش دهد، و بر
مقدار فعالیت بدنی منظم بیفزاید

مقدار مصرف کلسترول ارتباط خوبی با سطح کلسترول
LDL ندارد، و در مورد محدود کردن مقدار مصرف آن، توصیه‌ای
ارائه نشده است.

چاره سایر عامل‌های خطر، شامل قطع استعمال دخانیات،
کنترل فشار در بیماران فشارخونی، و گلوکز خون در دیابتی‌ها نیز
بسیار پراهمیت است.

داروها برای چربی‌های خون

داروهای ی پائین آورنده چربی‌های خون کنونی را می
توان بر مبنای مکانیسم اثر دسته‌بندی کرد. استاتین‌ها، ازتیمیب،
مهارکننده‌های PCSK9، و جداکننده‌های اسیدهای صفراوی در
اصل برای کم کردن سطح کلسترول LDL استفاده می‌شود. فیبرات
ها، نیاسین، و فراورده‌های اسید امگا-۳ را اصولاً برای درمان
زیادی تری‌گلیسریدهای خون به بیمار می‌دهند.

1	Statins: 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A [HMG-CoA] reductase inhibitors
2	Ezetimibe
3	PCSK9 Inhibitors Proprotein Convertase Subtilisin/kexin type 9
4	Bile Acid Sequestrants
5	Fibrates
6	Niacin
7	Omega-3 Fatty Acids

این چند دسته دارو از نظر تاثیر بر این یا آن نوع چربی، و از نظر قوت تاثیر با هم تفاوت دارند. حتی داروهایی هر دسته هم از نظر اثربخشی و عوارض ناخواسته با هم فرق دارند. در جدول ۴، دوز معمول و عوارض شایع هر هفت دسته داروی پائین آورنده چربی های خون ذکر شده است. هر یک از این داروها چه مقدار چربی های خون را پائین می آورند؟ در جدول ۵، حد انتظار ذکر شده است.

بر مبنای نوع ناهنجاری در سطح چربی های خون، حد تحمل بیمار در مصرف این داروها، و وجود مشکلات طبی هم-زمان، این یا آن دارو، و این یا آن دوز را انتخاب می کنند. در کل، استاتین ها موثرترین دارو برای کم کردن خطرات قلبی عروقی اند.

وقتی برمبنای خطر کلی قلبی عروقی، تصمیم به دادن دارو می-گیرند، همین استاتین‌ها داروی انتخابی‌اند. هرگاه با مصرف استاتین‌ها به هدف‌های درمان نرسیدید، یا بیمار نتوانست دوز تجویزی استاتین را تحمل کند، آن وقت یکی از داروهای مجوزدار غیر استاتینی (Ezetimibe و مهارکننده PCSK9) را به بیمار می‌دهند، پس از آن داروهای دیگر نظیر جداکننده‌های اسیدهای صفراوی را در مد نظر می‌گیرند.

اگر هدف اصلی درمان، پائین آوردن تری‌گلیسریدهای خون باشد، ممکن است فیبرات‌ها، اسیدهای چرب امگا-۳، یا نیاسین موثرتر باشند.

جدول ۴- داروهای اصلی برای درمان زیادی چربی های خون		
استاتین ها		
دوز دارو چقدر باشد؟		
کمترین و بیشترین دوز مجاز	دوز شروع دارو	
10-80 mg	20 mg	Lovastatin
10-80 mg	40 mg	Pravastatin
5-80 mg	20-40 mg	Simvastatin
20-80 mg	40 mg	Fluvastatin
10-80 mg	10-20 mg	Atorvastatin
5-40 mg	10 mg	Rosuvastatin
2-4 mg	2 mg	Pitavastatin
مکانیسم اثر کدام است؟		
سنتز کلسترول را کم می‌کند		
تعداد گیرنده‌های LDL کبد را زیاد می‌کند		

آزاد شدن VLDL را کاهش می دهد.		
چه عوارضی دارد؟		
میلژی، آرتراژی بالارفتن آنزیم های کبدی دیس پیسی		
مهارکننده های جذب کلسترول		
دوز دارو چقدر باشد؟		
کمترین و بیشترین دوز مجاز	دوز شروع دارو	
10 mg	10 mg	Ezetimibe
مکانیسم اثر کدام است؟		
جذب کلسترول از روده را کم می کند		
چه عوارضی دارد؟		
بالارفتن آنزیم های کبدی		
داروی ترکیبی (یک قرص)		
دوز دارو چقدر باشد؟		
کمترین و بیشترین دوز مجاز	دوز شروع دارو	
10/10 - 10/80	10/20	Ezetimibe/ Simvastatin
مکانیسم اثر کدام است؟		
چه عوارضی دارد؟		
آنتی بادی مونوکلونال مهارکننده PCSK9		
دوز دارو چقدر باشد؟		
کمترین و بیشترین دوز مجاز	دوز شروع دارو	
150 mg - 75 هر دو هفته 140 mg هر دو هفته، یا 420 mg هر ماه	75 mg هر دو هفته	Alirocumab Evolocumab
مکانیسم اثر کدام است؟		
تعداد گیرنده های LDL کبد را زیاد می کند		

چه عوارضی دارد؟		
واکنش در محل تزریق نازوفارنژیت، عفونت راه تنفسی فوقانی انفلونزا درد پشت		
جداکننده های نمک های صفراوی		
دوز دارو چقدر باشد؟		
کمترین و بیشترین دوز مجاز	دوز شروع دارو	
2-24 g 2-16 g 3.75 g	8 -16 g 2 g 3.75 g	Cholestyramine Colestipol Colesevelam
مکانیسم اثر کدام است؟		
افزایش دفع نمک های صفراوی افزایش تعداد گیرنده های LDL		
چه عوارضی دارد؟		
نفخ یبوست افزایش تری گلیسریدها		
فیبرات ها		
دوز دارو چقدر باشد؟		
کمترین و بیشترین دوز مجاز	دوز شروع دارو	
48 -145 1200 mg 45 -135 mg	48 -145 mg 1200 mg 45 - 135 mg	Fenofibrate Gemfibrozil Fenofibric acid
مکانیسم اثر کدام است؟		
افزایش فعالیت لیپاز لیپوپروتئین کاهش سنتز VLDL		
چه عوارضی دارد؟		
دیس پپسی میالژی		

سنگ صفرا افزایش آنزیم های کبدی		
نیاسین		
دوز دارو چقدر باشد؟		
کمترین و بیشترین دوز مجاز	دوز شروع دارو	
250 – 3000 mg 500 – 2000 mg	250 mg 500 mg	نیاسین معمولی نیاسین آهسته رهش
مکانیسم اثر کدام است؟		
کاهش سنتز VLDL		
چه عوارضی دارد؟		
گرگرفتگی افزایش گلوکز خون افزایش اسید اوریک خون افزایش آنزیم های کبدی		
اسید چرب اومگا - ۳		
دوز دارو چقدر باشد؟		
کمترین و بیشترین دوز مجاز	دوز شروع دارو	
4 g 4 g	4 g 4 g	Icosapent ethyl Omega-3 fatty acid ethyl esters
مکانیسم اثر کدام است؟		
-		
چه عوارضی دارد؟		
آرتراژی فیبریلاسیون دهلیزی ادم اندام های تحتانی		Icosapent ethyl*
آروغ دیس پپسی و تغییر حس چشائی		Omega-3 fatty acid ethyl esters

*در بروشور داروی ایکوزاپنت از آرترالژی به عنوان عوارض آن نام برده‌اند. در کارآزمایی REDUCE-IT، فیریلیاسیون دهلیزی و ادم اندام‌های تحتانی گزارش شد. استفاده از ایکوزاپنت در مورد بیماران که شرایط ورود به کارآزمایی REDUCE-IT را دارند، هنوز بدون مجوز است.

جدول ۵- تاثیر متابولیک هر بک از داروهای پائین‌آورنده چربی‌های خون

		LDL-c را چقدر کم می‌کند؟	HDL-c را چقدر زیاد می‌کند؟	triglycerides را چقدر کم می‌کند؟
1	Statins	21% - 55%	2% - 10%	1.6% - 30%
2	Fibric acids	20% - 25%	6% - 18%	20% - 35%
3	Niacin	10% - 25%	10% - 35%	20% - 30%
4	Bile Acid Sequestrants	15% - 25%	-	ممکن است زیاد کند
5	Ezetimibe	10% - 18%	-	
6	PCSK9 Inhibitors	39% - 62%	4% - 7%	12% - 17%

Adapted from lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk, consensus statement from the American College of Cardiology Foundation and the American Diabetes Association (ACC/ADA) (2008), and American Association of Clinical Endocrinologists' (AAACE) guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis (2012).

استاتین‌ها

استاتین‌ها معمولاً برای بیماران که سطح کلسترولشان زیاد است، برای کاستن از خطر قلبی عروقی، اولین داروی انتخابی است؛ این موضوع در چندین کارآزمایی یالینی اتفاقی شده با کنترل، و متآنالیزهای آن‌ها تأیید شده‌است. علاوه بر آن در دامنه

گسترده ای از بیماران، هم برای پیشگیری اولیه هم برای پیشگیری ثانویه، در مردان، زنان، سیگاری ها، دیابتی ها و فشارخونی ها به وضوح خطرها را کاهش داده است. در کل، استاتین ها کلسترول LDL را به مقدار زیاد کم می کنند. در جدول ۶ استاتین های موجود، دوزهای مجاز و تاثیرشان در پائین آوردن سطح کلسترول ذکر شده است.

جدول ۶- دوزهای معادل و درصد توان هریک از استاتین ها در کاستن از سطح کلسترول توتال

درصد کاهش کلسترول توتال	Pra vastatin	Flu vastatin	Sim Vastatin*	Ator vastatin	Rovu vastatin
6-15	5	10	-	-	-
15-17	10	20	510	2.5	-
22	20	40	20	5	-
27	40	80	40	10	5
32	80	-	(80)	20	10
37	-	-	-	40	20
42	-	-	-	80	40

*به هشدار FDA در متن کتاب نگاه بکنید.

دوز با اثر متوسط: سطح کلسترول LDL را ۳۰ الی ۵۰ درصد کم کند

دوز با اثر قوی: سطح کلسترول LDL را بیش از ۵۰ درصد کم کند

Penning-van Beest FJA, Termorshuizen F, Goettsch WG, et al. Adherence to evidence-based statin guidelines reduces the risk of hospitalizations for acute myocardial infarction by 40%: a cohort study. *Eur Heart J*. 2007;28:154-159.

دستوالعمل های ۲۰۱۳ و ۲۰۱۸ بر مبنای خطر کلی، تجویز دوز متوسط تا قوی استاتین ها را توصیه می کنند.

استاتین ها آنزیم ردوکتاز HMG-CoA را مهار می کنند؛ سرعت تولید کلسترول وابسته به همین آنزیم است. با متوقف کردن تولید کلسترول در هپاتوسیت ها، گوئی این یاخته ها می فهمند که کلسترول کم دارند و تلاش می کنند کمبود را با گرفتن آن از خون، جبران کنند. برای این کار گیرنده های LDL خود را زیاد و پُرتوان می کنند و مقدار زیادی IDL و LDL را از خون بر می دارند. استاتین ها علاوه بر این اثرات مستقیم بر متابولیسم چربی ها، چند اثر نامتعارف هم دارند: تولید گونه های اکسیژن فعال را کم می کنند، مانع فعالیت واکنشی پلاکت ها می شوند، و انقباض عروق را کاهش می دهند.

بیماران معمولاً استاتین ها را خوب تحمل می کنند. عوارض ناخواسته بالقوه شایع آن عبارتند از میوپاتی، خستگی، سردرد، و علائم گوارشی غیراختصاصی مثل دیس پپسی. در کمتر از یک درصد موارد، آنزیم های کبد زیاد می شود. همراهی اندک ولی قابل ملاحظه ای با افزایش خطر ابتلاء به دیابت وجود دارد. یکی از شایع ترین علت های قطع مصرف استاتین، میوپاتی است. حدود ۱۰ الی ۲۰ بیماران دچار دردهای عضلانی می شوند؛ فراوانی آن خیلی بیشتر از آن چیزی است که در کارآزمایی های بالینی گزارش شده است. خطر رابدومیولیز بسیار کم (چیزی در

حدود ۰/۱ الی ۰/۲ در ۱۰۰۰ نفر در سال) است. سن بالا، زنان، جثه کوچک، کم کاری تیروئید، الکلیسم، مشکلات طبی (مخصوصاً بیماری کبد و کلیه)، جراحی بزرگ، فعالیت بدنی بیش از اندازه، سابقه میوپاتی، سابقه خانوادگی میوپاتی، دوز زیاد استاتین، و داروها یا میوه‌های (نظیر آب گریپ فروت، آن هم بیش از یک لیتر در شبانه‌روز) دارای تداخل اثر، از عواملی هستند که احتمال بروز میوپاتی را زیاد می‌کنند.

سیمواستاتین ، لوواستاتین، و آتورواستاتین عمدتاً با دخالت آنزیم CYP3A4 متابولیزه می‌شوند؛ این آنزیم توسط مهارکننده‌های پروتئاز، سیکلوسپورین، آمیودارون، بلوک‌کننده‌های غیر دی‌هیدروپیریدینی کانال کلسیم، فیبرات‌ها، و چند ماده دیگر مهار می‌شود. پراواستاتین ، از راهی خارج از P450، توسط کلیه متابولیزه می‌شود. فلوواستاتین و رزواستاتین عمدتاً از راه CYP2C9 متابولیزه می‌شوند. پیتاواستاتین تا اندازه‌ای از راه CYP2C9 و با درجه‌ای کمتر از راه CYP2C8 متابولیزه می‌شود.

به بیمارانی که در حال مصرف مهارکننده‌های پروتئاز هستند، نباید سیمواستاتین یا لوواستاتین داد. در بیمارانی که تحت درمان با سیکلوسپورین هستند، باید دوز استاتین‌ها را کم کرد. احتمال بروز میوپاتی و رابدومیولیز در کسانی که دوز قوی سیمواستاتین می‌خورند، زیاد است. به همین دلیل FDA توصیه می‌کند دوز ۸۰ میلی‌گرمی آن را تجویز نکنند. FDA همچنین توصیه

کرده است در بیمارانی که با آمیودارون، آملودیپین، رانولازین درمان می‌شوند، دوز سیوواستاتین از ۲۰ میلی گرم بیشتر نباشد؛ در بیمارانی هم که دیلتیازیم، دروندارون، یا وراپامیل می‌خورند، از ۱۰ میلی گرم در روز بیشتر نشود. اضافه کردن فیبرات‌ها خطر بروز میوپاتی را بیشتر می‌کند؛ در بیماری که استاتین می‌خورند فنوفیبرات بهتر است، و تجویز جم‌فیروزیل که با احتمال بسیار بیشتر رابدومیولیز می‌دهد، ممنوع است.

علائم میوپاتی مربوط به استاتین عبارتند از احساس سنگینی، سفتی و گرفتگی عضلات توام با ضعف هنگام فعالیت بدنی، و دردهای مربوط به تاندون‌ها. بیمار ممکن است این علائم را در ران، ساق پا، یا تمام بدن حس کند. علائم ممکن است بسیار غیراختصاصی باشد. تمیز میوپاتی مربوط به استاتین‌ها از میوپاتی ناشی از علل دیگر، کار چندان آسانی نیست. به همین دلیل پیش از شروع استاتین‌ها، گرفتن شرح حال و انجام معاینه و اندازه‌گیری سطح کراتینین کیناز بسیار کمک می‌کند. بر مبنای شدت علائم، سطح کراتینین کیناز و رابدومیولیز، در مورد قطع مصرف دارو، کم کردن دوز، و عوض کردن دارو تصمیم می‌گیرند. بیماری که با خوردن سیموواستاتین یا آتورواستاتین دچار میوپاتی شده است، اگر تصمیم‌تان ادامه درمان با استاتین‌ها باشد، یک انتخاب پیش رو، تعویض با احتیاط آن با استاتین‌هایی مثل پراواستاتین، فلوواستاتین، یا رزواستاتین است که کمتر موجب میوپاتی می

شوند. دو راه انتخاب دیگر هم دارید: دوز دارو یا دفعات تجویز را کم کنید. مثلاً مدت اثر رزواستاتین طولانی است و می‌توان آن را یک روز در میان یا هفته‌ای یکبار به بیمار داد. در صورت لزوم، می‌گویند تجویز کوآنزیم Q10 در درمان میوپاتی ناشی از استاتین‌ها سودمند است، لیکن داده‌های موید آن، ناکافی است. بیماری که قادر به تحمل استاتین‌ها نیست، ناگزیر باید از داروهای دیگر استفاده کرد، داروهای غیراستاتینی مجوزدار را به بیماران بدهید.

Ezetimibe

ازتیمیب داروی نسبتاً تازه‌ای است از گروهی دیگر از داروهای پائین‌آورنده چربی‌های خون. کار اصلی این داروی خوراکی مهار پروتئینی است در روده، که کارش انتقال کلسترول غذا به درون بدن است. نام آن پروتئین 1 Niemann-Pick C1-like است.

ازتیمیب دارویی است موثر و از نظر قیمت باصرفه؛ در بیمارانی که با خوردن استاتین‌ها هنوز سطح کلسترول LDL شان به مقدار هدف نرسیده است، می‌توان ازتیمیب را هم اضافه کرد. در کسانی هم که دوزهای زیاد استاتین‌ها را تحمل نمی‌کنند،

اضافه کردن ازتیمیب راه مناسبی است. در مطالعه IMPROVE-IT معلوم شد هرگاه در بیماران پرخطر اگر ازتیمیب به سیمواستاتین اضافه شود، سطح کلسترول LDL و میزان بروز حوادث قلبی عروقی تا حد متوسط کاهش می‌یابد.

مصرف آن ایمن است. افزایش آنزیم‌های کبد گزارش شده است، لیکن خطر تاثیر بد آن بر کبد، تفاوتی با دارونما نداشته است

مهارکننده‌های PCSK9

پروتئین PCSK9 نقشی بسیار مهم در تنظیم تعداد گیرنده های LDL روی یاخته‌ها، مخصوصا روی یاخته‌های کبد دارد. پروتئین PCSK9 به گیرنده LDL می‌چسبد، آن را به محل نابودی می‌برد. بنابراین جلوگیری از پیوند PCSK9 به گیرنده LDL، یا دستکاری ژنتیکی به نحوی که ژن سازنده PCSK9 "ساکت" شود، گیرنده‌های LDL بیشتری نجات پیدا می‌کنند و یاخته‌ها صاحب تعداد بیشتری گیرنده LDL می‌شوند و پاک کردن کلسترول LDL از خون را پُر توان‌تر ادامه می‌دهند. حدود یک دهه پیش افرادی را یافتند که دارای جهش افزایش دهنده ژن PCSK9 بودند و نوع نادری هیپرکلسترولمی ارثی غالب اتوزومی داشتند. اندکی بعد

افرادی یافتند که دارای جهش کاهش دهنده فعالیت این ژن بودند؛ در اینان سطح کلسترول LDL خیلی کم بود و در برابر ابتلاء به بیماری کرونری قلب حفاظت می شدند. بر مبنای این کشفیات، آنتی بادی مونوکلونال ضد PCSK9 ساختند. معلوم شد کارآئی خوبی دارند و نسل جدیدی از داروهای ضد چربی‌های خون متولد شد.

FOURIER

The Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk trial

Clinical ASCVD

+ LDL-c ≥ 70 mg/dL

Or non-HDL-c ≥ 100 mg/dL

On optimized high density Statin
or at least 20 mg Atorvastatin \pm Ezetimibe

دو داروی آنتی‌بادی مونوکلونال ضد PCSK9 انسانی مورد تأیید FDA قرار گرفته است: Alirocumab و Evolocumab. هر دو به صورت آمپول زیرجلدی‌اند. در مطالعه FOURIER معلوم شد اولوکوماب خطر ASCVD را به مقداری قابل ملاحظه کم می‌کند. مشخصات بیمارانی که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند عبارت بود از: همگی دچار ASCVD بودند و کلسترول LDL خونشان

مساوی یا بیش از ۷۰ میلی گرم در دسی لیتر یا سطح کلسترول غیر HDL شان مساوی یا بیش از ۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر بود، و همگی مقدار مناسب استاتین با دوز قوی یا لااقل ۲۰ میلی گرم آتورواستاتین با یا بدون ازتیمیب دریافت می کردند.

ODYSSEY OUTCOMES

The Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab

Clinical ASCVD and recent acute coronary syndrome

+ LDL-c ≥ 70 mg/dL

Or non-HDL-c ≥ 100 mg/dL

Or Apolipoprotein ≥ 80 mg/dL

On high density Statin

or maximum tolerated dose

در مطالعه ODYSSEY OUTCOMES هم معلوم شد آلیروکوماب خطر ASCVD را به مقداری قابل ملاحظه کم می کند. مشخصات بیمارانی که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند عبارت بود از: همگی دچار ASCVD بودند و اخیراً حادثه عروق کرونری حادی را پشت سر گذاشته بودند و کلسترول LDL خونشان مساوی یا بیش از ۷۰ میلی گرم در دسی لیتر یا سطح کلسترول غیر HDL شان مساوی یا بیش از ۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر، یا سطح

آپولیپوپروتئین B خون‌شان مساوی یا بیش از ۸۰ میلی‌گرم در دسی لیتر بود، و همگی تحت درمان با دوز قوی استاتین یا تحت درمان با بیشترین دوز قابل تحمل استاتین بودند.

با توجه به این یافته‌ها، معیارهای ورود بیماران به پژوهش، و تجزیه و تحلیل بعدی داده‌ها، در دستورالعمل چند انجمنی ۲۰۱۸ توصیه شد که برای پیشگیری ثانویه، مخصوصاً در مورد بیمارانی که بسیار پرخطر هستند، و علی‌رغم تحت درمان بودن با بالاترین دوز قابل تحمل استاتین، هنوز کلسترول LDL شان بالاتر از ۷۰ میلی‌گرم در دسی لیتر، یا کلسترول غیر HDL خون‌شان بالاتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی لیتر می‌ماند، استفاده از مهارکننده‌های PCSK9 را مورد توجه قرار بدهند.

مصرف آیلروکوماب و اوولوکوماب را در هیپرکلسترولمی هتروزیگوت خانوادگی مجاز شمرده‌اند. در هیپرکلسترولمی هوموزیگوت خانوادگی مصرف اوولوکوماب را به عنوان داروی کمکی سایر درمان‌های پائین‌آورنده چربی‌های خون، مجاز می‌دانند.

مهارکننده‌های PCSK9 در پائین آوردن کلسترول LDL
پُرقدرتند؛ هم به تنهایی و هم همراه داروهای دیگر تا حدود ۶۰٪
کلسترول LDL را کم می‌کنند. علاوه بر آن می‌توانند سطح مطلق
کلسترول LDL خون را به کمتر از ۲۵ میلی‌گرم در دسی لیتر
برسانند.

همیشه این نگرانی بوده‌است که پائین آوردن سطح
کلسترول LDL تا این حد، عوارض ناخواسته‌ای داشته باشد؛ مثلاً
روی فعالیت مغز اثر بد بگذارد. لیکن نتایج این کارآزمایی‌ها و
تجزیه و تحلیل داده‌های زیرگروه‌هایی از بیماران مورد بررسی،
سرنخی از این نوع نابسامانی‌ها نشان نداده‌است، لیکن البته تجزیه
و تحلیل‌های درازمدت‌تری لازم است. عوارض ناخواسته شایع
عبارتند از واکنش در محل تزریق، نازوفارنژیت، عفونت راه
تنفسی فوقانی، انفلونزا، و درد پشت.

اکنون مانع اصلی رواج گسترده‌تر استفاده از مهارکننده
های PCSK9، قیمت آن است. چندین مطالعه در مورد هزینه -
فایده استفاده از مهارکننده‌های PCSK9، نشان داد که مصرف
گسترده‌تر آن هنوز صرف نمی‌کند. در سال ۲۰۱۸، سازنده
اوولوکوماب، قیمت آن را ۶۰٪ کاهش داد. آیا با این قیمت جدید،

استفاده از اوولوکوماب با صرفه است؟ در مورد فایده - هزینه آن لازم است مطالعه تازه‌ای انجام شود.

جداکننده‌های اسیدهای صفراوی

چندین دهه است که از جداکننده‌های اسیدهای صفراوی استفاده می‌کنند. این مواد، دفع اسیدهای صفراوی را زیاد می‌کنند. کبد در پاسخ، برای جبران کمبود حاصله، و تامین مخزنی پایدار از اسیدهای صفراوی، کلسترول بیشتری را به اسیدهای صفراوی تبدیل می‌کند. کمبود حاصله در کلسترول درون هپاتوسیت‌ها، این یاخته را تشویق می‌کند گیرنده LDL بیشتر بسازد و وارد میدان کار کند، نتیجه آن برداشت LDL بیشتر از پلاسماست. فعایت سنتاز HMG-CoA هم ممکن است زیاد شود؛ درمان همزمان با استاتین‌ها، مخصوصاً در مواردی که نتیجه درمان هنوز مطلوب نیست، اثر یکدیگر را تقویت می‌کنند.

اکنون سه دارو از این دسته در اختیار داریم:

Cholestyramine

Colestipol

Colesevelam

اکثر عوارض این داروها، گوارشی است؛ شایع‌ترین آن‌ها یبوست و نفخ شکم است.

این مواد جذب داروها از جمله جذب وارفارین، فنوباریتال، لووتیروکسین، و دیگوکسین را مختل می‌کنند. بیمارانی که داروهای دیگر هم می‌خورند، باید جداکننده‌های اسدهای صفراوی را یک ساعت پیش از، یا چهار ساعت پس از خوردن آن داروها بخورند. جداکننده‌های اسیدهای صفراوی سطح تری‌گلیسریدهای خون را هم زیاد می‌کنند.

این داروها جذب بدن نمی‌شوند، لذا در دوران آبستنی و شیردهی، که باید از خوردن داروهای جذب شدنی پرهیز کرد، جانشین مناسبی هستند.

فیبرات‌ها

تاثیر فیبرات‌ها بر عاقبت مبتلایان به بیماری قلب و عروق به خوبی تاثیر استاتین‌ها نیست. با این حال در آن گروه از بیماران که سطح تری‌گلیسریدشان زیاد و سطح کلسترول HDL شان پایین است، فیبرات‌ها مفیدند. در مطالعه ACCORD معلوم شد اضافه کردن فنوفیبرات به سیم‌واستاتین در دیابتی‌های نوع ۲ دارای عامل های خطر قلبی عروقی، عاقبت بیمار را از نظر بیماری قلبی عروقی بهتر نمی‌کند، لیکن در گروهی از این بیماران که سطح تری-گلیسریدشان از ۲۰۴ میلی‌گرم در دسی لیتر بیشتر و سطح HDL شان کمتر از ۳۴ میلی‌گرم در دسی لیتر بود، عاقبت بیماران بهتر بود. فیبرات‌ها چندین اثر متابولیک خوب دارند، از جمله:

- فعالیت PPAR- α را زیاد می کنند، از این راه تنظیم متابولیسم هم چربی ها و هم کربوهیدرات ها بهتر می شود.
 - فعالیت لیپاز لیپوپروتئین را افزایش می دهند و از این راه هیدرولیز تری گلیسریدها زیاد می شود.
 - حضور و فعالیت ApoC III را کم می کنند و از این راه بقایای لیپوپروتئین ها راحت تر از خون پاک می شود، زیرا ApoC III از کار لیپاز لیپوپروتئین جلوگیری می کند.
- در تعدادی از بیماران تبدیل VLDL به LDL زیاد می شود و در این دسته از بیماران ممکن است کلسترول LDL اندکی افزایش یابد. این عیب در عرض یکی دو هفته برطرف می شود زیرا یاخته ها تعداد گیرنده LDL خود را زیاد می کنند.
- بیماران فیبرات ها را خوب تحمل می کنند. شایع ترین عارضه، دیس پپسی است. عارضه های دیگر عبارتند از میوپاتی و افزایش آنزیم های کبدی؛ این دو عارضه مخصوصاً در بیمارانی روی می دهد که هم اکنون تحت درمان با استاتین هستند و فیبرات به داروی بیمار اضافه شده است. به بیمارانی که هم اکنون تحت درمان با استاتین هستند، جم فیبروزیل ندهید، زیرا خطر بروز عوارض عضلانی در آنان زیاد می شود. فیبرات ها خطر بروز سنگ های صفراوی را زیاد می کنند..

بیمارانی که تحت درمان با وارفارین هستند ممکن است نیاز به اصلاح دوز پیدا کنند. توصیه می‌شود بر آنزیم‌های کبد نظارت شود. پیش از شروع درمان، و در همان سه ماه اول، و بعد دوره‌ای سطح آنزیم‌های کبدی اندازه‌گیری شود. به دلایلی نامعلوم ممکن است سطح کراتینین سرم افزایش یابد.

نیاسین

نیاسین یا اسید نیکوتینیک با قدرت چند کار مهم انجام

می‌دهد:

- تولید VLDL در کبد و در نتیجه سطح کلسترول LDL خون را کم می‌کند.
- سطح کلسترول HDL را زیاد می‌کند و این کار را به این ترتیب انجام می‌دهد که انتقال کلسترول از HDL به لیپوپروتئین‌های حاوی Apo-B را کم می‌کند و باعث می‌شود که کبد، HDL کمتری از خون برداشت کند.
- علاوه بر آن، نیاسین در حال حاضر تنها داروی موثری است که سطح Lp(a) را پائین می‌آورد. لیکن نمی‌دانیم با این تاثیر، میزان خطر بروز حوادث قلبی عروقی را در بیماران مبتلا به زیادی Lp(a) کم می‌کند یا نه.

چند کارآزمایی اثر خوب نیاسین را در جلوگیری از بیماری قلبی عروقی نشان داده است، لیکن فایده افزودن نیاسین به استاتین‌ها به اثبات نرسیده است. در دو مطالعه AIM-HIGH و HPS2-Thrive در بیمارانی که از نظر قلبی عروقی پرخطر بودند، افزودن نیاسین به سیم‌واستاتین، میزان بروز حوادث قلبی عروقی را بهتر نکرد. در گروه نیاسین، میزان عوارض ناخواسته زیادتر بود و نشانه‌هایی از وارد آمدن آسیب دیده شد.

AIM-HIGH

The Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes study

HPS2-Thrive

The Heart Protection Study 2—Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events study

اخیرا FDA اجازه قبلی خود در مورد تجویز توام قرص آهسته رهش نیاسین و استاتین‌ها را پس گرفت.

شایع‌ترین عارضه نیاسین، گرگرفتگی است. با چند کار می‌توان از این گرگرفتگی اجتناب کرد یا از شدت آن کاست: نیاسین را با دوز کم شروع کنید و به تدریج به دوز مورد نظر برسید، یک ساعت پیش از خوردن نیاسین، یک قرص آسپیرین بخورید، همراه با خوردن نیاسین، غذا و نوشیدنی گرم نخورید، یا از قرص‌های

آهسته رهش نیاسین استفاده کنید. هر زمان ممکن است مسمومست کبدی روی بدهد. قرص‌های معمولی کمتر از قرص‌های آهسته رهش باعث مسمومیت کبدی می‌شوند. فرآورده‌های آهسته رهش ممکن است آنزیم‌های کبدی را افزایش بدهند، لیکن مسمومیت قابل ملاحظه کبد نادر است. این داروها باعث ترومبوسیوپی برگشت‌پذیر هم می‌شوند؛ ترومبوسیتوپی ممکن است سیر نامحسوس و شدید داشته باشد. وقتی تصمیم به تعویض نوع فرآورده دارید، محتاط باشید، فرآورده تازه را با دوز کم شروع کنید، به تدریج دوز را زیاد کنید تا به پاسخ مطلوب برسید. آزمایش‌های کار کبد را در همان آغاز بخواهید، در سال اول هر سه ماه و پس از آن دوره‌ای تکرار کنید. عوارض دیگر عبارتند از خارش، افزایش سطح اسد اوریک، و افزایش سطح گلوکز خون.

فرآورده‌های اسید چرب امگا-۳

فرآورده‌های بسیار خالص اسید چرب امگا-۳ دارای یک

یا دو اسید چرب زیرند:

Eicosapentaenoic acid (EPA)

Docosahexaenoic acid (DHA)

این فراورده‌ها، داروهای خوبی برای درمان زیادی چربی های خون هستند؛ در واقع استفاده از آنها برای درمان زیادی چربی های خون، اولین مجوزی است که FDA برای این دسته از داروها صادر کرده است.

اسیدهای چرب امگا-۳، اسیدهای PUFA (اسیدهای چرب چند نااشباع) هستند؛ یعنی چند وضعیت نااشباع در هر مولکول خود دارند. در انسان جزء چربی‌های اساسی هستند. غذاهای ما مقدار زیادی اسیدهای چرب امگا-۳ دارد. منبع اصلی اسیدهای چرب امگا-۳ عبارتند از مغزها، روغن گیاهی، تخم کتان، سبزیجات برگ پهن، و ماهی و روغن ماهی. EPA و DHA همان دو نوع اصلی اسیدهای چرب امگا-۳ هستند که در غذاهای دریایی وجود دارند.

هنوز به خوبی معلوم نیست اسیدهای چرب امگا-۳ چگونه تری‌گلیسریدهای خون را کاهش می‌دهند.

آیا خوردن اسیدهای چرب امگا-۳ خطر بروز حوادث قلبی عروقی را کم می‌کند؟ در این باره چندین کارآزمایی بالینی انجام داده‌اند. در کارآزمایی‌هایی که از دوز کم مخلوطی از EPA و DHA (با دوز کلی روزانه $\leq 1\text{ g}$) استفاده شده بود، نتایج یکسانی به دست نیامد. در کارآزمایی‌های اخیر که از دوزهای زیاد فقط EPA استفاده شد، نتایج مناسب‌تر بود.

در کارآزمایی JELIS که در ژاپن انجام شد و فقط EPA به

JELIS

The Japan
Eicosapentaenoic acid
(EPA) Lipid Intervention
Study trial

بیماران داده بودند، نشان داده شد که در بیماران مبتلا به زیادی کلسترول خون، به مقدار قابل ملاحظه، خطر بروز حوادث اصلی کرونری کم می-شود.

REDUCE-IT

The Reduction of Cardiovascular Events With Icosapent Ethyl-Intervention Trial study

A large, randomized controlled trial, assessed the efficacy and safety of purified EPA ethyl ester, icosapent ethyl (Vascepa) in secondary prevention and highrisk primary prevention patients with reasonably controlled LDL cholesterol but elevated triglycerides

پس از آن در یک کارآزمایی بالینی اتفاقی شده و با کنترل روی تعداد زیادی از افراد که کلسترول LDL خونشان تا حد قابل قبول کنترل شده بود، ولی تری گلیسرید خونشان زیاد بود، هم به عنوان پیش گیری ثانویه، هم به عنوان پیش گیری اولیه، به بیماران فقط Icosapent Ethyl (EPA ethyl ester) خالص دادند تا تاثیر و ایمنی آن را بررسی نمایند. در کارآزمایی REDUCE-IT در بیمارانی که با Icosapent Ethyl درمان شده بودند، حوادث ASCVD به مقداری قابل ملاحظه کاهش یافته بود. در تجزیه تحلیل

ثانویه معلوم شد Icosapent Ethyl خطر کلی حوادث ایسکیمک (مجموع حادثه اول و حادثه‌های بعدی) را کم می‌کند. نتایج مطالعه REDUCE-IT حاکی از آن است که علاوه بر پائین آوردن سطح کلسترول LDL، در بیماران پرخطری که تری گلیسریدهای خونشان زیاد است، با احتمال زیاد از مصرف Icosapent Ethyl سود می‌برند. آیا دوزهای زیاد مخلوط EPA - DHA هم ممکن اثر مشابه خوبی مثل فقط EPA داشته باشد؟ چیزی در این باره نمی‌دانیم، ولی دانشمندان مشغول بررسی آن هستند. آخر آن که REDUCE-IT میزان کلی حوادث ناخواسته در گروه تحت درمان و گروه شاهد، تفاوت قابل ملاحظه‌ای وجود نداشت. ولی در گروهی که با Icosapent Ethyl درمان می‌شدند، فیریلایسون دهلیزی و ادم محیطی فراوان تر بود.

References

- ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: pp. 2999-3058.
- Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M., et. al.: Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380:pp. 11-22.
- Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M., et. al.: Effects of icosapent ethyl on total ischemic events: from REDUCE-IT. *J Am Coll Cardiol* 2019;
- Brunzell J.D., Davidson M., Furberg C.D.: Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the ADA and the ACC foundation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: pp. 1512-1524.
- Carroll M.D., Kit B.K., Lacher D.A., et. al.: Trends in lipids and lipoproteins in U.S. adults, 1988–2010. *JAMA* 2012; 308: pp. 1545-1554.
- Dullaart R.P.: PCSK9 Inhibition to reduce cardiovascular events. *N Engl J Med* 2017; 376: pp.1713-1722.
- Eckel R.H., Jakicic J.M., Ard J.D., et. al.: 2013 ACC/AHA guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: pp. 2960-2984.
- Everett B.M., Smith R.J., Hiatt W.R.: Reducing LDL with PCSK9 inhibitors — the clinical benefit of lipid drugs. *N Eng J Med* 2015; 373: pp. 1588- 1591.
- Ginsberg H.N., Elam M.B., Lovato L.C., et. al.:Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: pp.1563-1574.
- Greenland P., Alpert J.S., Beller G.A., et. al.: 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: pp. e50-e103.
- Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N.B., et. al.: Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: pp. 227-239.
- Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., et. al.:AHA/ACC/AACVPR /AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; pp. 39033-39038. pii: S0735-1097
- Hlatky M.A., Kazi D.S.: PCSK9 inhibitors: economics and policy. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: pp. 2677-2687.
- Huffman M.D., Capewell S., Ning H., et. al.: Cardiovascular health behavior and health factor changes (1988–2008) and projections to 2020:results from the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation* 2012;125: pp. 2595-2602.
- IMPROVE-IT Investigators: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2015; 372: pp. 2387-2397.
- Jellinger P.S., Smith D.A., Mehta A.E., et. al.: American Association of Clinical Endocrinologists'guidelines for management of hyper lipidemia and prevention of atherosclerosis. *EndocrPract* 2012;18: pp. 1-78.
- Joy T.R., Hegele R.A.: Narrative review: statinrelated myopathy. *Ann Intern Med* 2009; 150: pp. 858-868.
- Kazi D.S., Moran A.E., Coxson P.G., et. al.: Costeffectiveness of PCSK9 inhibitor therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA* 2016; 316: pp. 743-753.

Keaney J.F., Curfman G.D., Jarcho J.A.: A pragmatic view of the new cholesterol treatment guidelines. *N Engl J Med* 2014; 370: pp. 275-278.

Lloyd-Jones D.M., Morris P.B., Ballantyne C.M., et. al.: 2017 focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of nonstatin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: pp. 1785-1822.

Musunuru K., Kathiresan S.: Surprises from genetic analyses of lipid risk factors for atherosclerosis. *Circ Res* 2016; 118: pp. 579-585.

O'Connell C., Horwood K., Nadamuni M.: Correction of refractory thrombocytopenia and anemia following withdrawal of extended release niacin. *Am J Hematol* 2016; 91: pp. E318.

Otvos J.D., Collins D., Freedman D.S., et. al.: Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle subclasses predict coronary events and are favorably changed by gemfibrozil therapy in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Circulation* 2006; 113: pp. 1556-1563.

Penning-van Beest F.J.A., Termorshuizen F., Goettsch W.G., et. al.: Adherence to evidence-based statin guidelines reduces the risk of hospitalizations for acute myocardial infarction by 40%: a cohort study. *Eur Heart J* 2007; 28: pp. 154-159.

Phan B.A.P., Dayspring T.D., Toth P.P.: Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8: pp. 415-427.

Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G., et. al.: ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: pp. 1769-1818.

Ridker P.M., Cook N.R.: Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 2013; 382: pp. 1762-1765.

Robinson J.G., Farnier M., Krempf M., et. al.: Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: pp. 1489-1499.

Robinson J.G., Rosenson R.S., Farnier M., et. al.: Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab. *Journal Am Coll Cardiol* 2017; 69: pp. 471-482.

Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., et. al.: Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: pp. 1713-1722.

Sabatine M.S., Giugliano R.P., Wiviott S.D., et. al.: Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: pp. 1500-1509.

Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M., et. al.: Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: pp. 2097-2107.

Stone N.J., Robinson J., Lichtenstein A.H., et. al.: ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: pp. 2889-2934.

Tall A.R., Rader D.J.: Trials and tribulations of CETP inhibitors. *Circ Res* 2018; 122: pp. 106-112.

The HPS2-THRIVE Collaborative Group: Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014; 371: pp. 203-212.

The AIM-HIGH Investigators: Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: pp. 2255-2267.

Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: pp. 3143-3421.

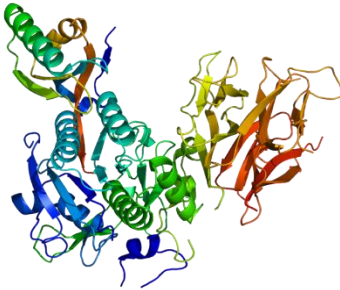
Tsimikas S.: A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: pp. 692-711.

Wu H., Ballantyne C.M.: Dyslipidaemia: PCSK9 inhibitors and foamy monocytes in familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14:pp. 385-386.

Xu L., Perrard X.D., Perrard J.L., et. al.: Foamy monocytes form early and contribute to nascent atherosclerosis in mice with hypercholesterolemia. *ArteriosclerThrombVasc Biol* 2015; 35: pp. 1787-1797.

Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M., et. al.: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: pp. 1090-1098.

این پروتئین PCSK-9



دکتر محمدحسن هدایتی اُمّامی
متخصص داخلی - غدد

دی ماه ۱۳۹۵
پزشکان گیل ۱۹۵

«این پروتئین»، همان PCSK-9، نقش کارسازی در متابولیسم کلسترول LDL دارد. داستان متابولیسم LDL ساده است:

LDL اول باید به گیرنده خود که در سطح یاخته‌های بدن است، بچسبد؛ آن وقت با تشکیل اندوزوم به درون یاخته برده می‌شود؛ محیط اسیدی اندوزوم باعث می‌شود، گیرنده LDL که میله‌ای شکل است تا بخورد و به صورت سنجاق مو دربیاید؛ با این تغییر شکل، LDL و گیرنده LDL از هم جدا می‌شوند و سرنوشت متفاوتی پیدا می‌کنند؛ LDL تحویل لیزوزوم‌ها و در نتیجه نابود می‌شود و گیرنده LDL به سطح یاخته برمی‌گردد.

ولی مشکل در همین جاست!

«این پروتئین» از بیرون یاخته به مجموعه LDL و گیرنده LDL می‌چسبد و ماموریت آن جلوگیری از ساخته شدن آن سنجاق مو است. بدین ترتیب هر سه به درون لیزوزوم می‌روند و نابود می‌شوند. در نتیجه گیرنده LDL ای بر جای نمی‌ماند تا به سطح یاخته برگردد و LDL خون را پاک کند و سطح این کلسترول در خون بالا می‌رود.

علیه این PCSK9 آنتی‌بادی مونوکلونال ساخته‌اند که در پژوهش‌ها نتیجه‌بخش بوده است و تا کنون سه دارو اجازه مصرف گرفته‌اند: Evolocumab (Amgen)، Bococizumab (Pfizer) و Alirocumab (Aventis/Regeneron).

این داروها هر دو سه هفته یک‌بار تزریق می‌شوند و مثل همه داروها عوارض ناخواسته دارد. در نهایت، برخی حذف می‌شوند و برخی سر بلند می‌کنند.

«این پروتئین» دست‌تنها نیست؛ در چرخه متابولیکی خود همراهان (= مولکول‌های) موافق و مخالف دارد که مورد نظر دانشمندان داروساز است. باید منتظر ماند که «از کوزه آن‌ها چه می‌تراود»!

متابولیسم داروها در بدن انسان

نقش کارساز سیتوکروم (CYP) P450

دکتر محمد حسن هدایتی امامی

متخصص داخلی - غدد

۲۴ اسفند ۱۳۹۹

✓ سیتوکروم‌ها، آنزیم‌های پر قدرتی هستند که در همه موجودات زنده، کارهائی حیاتی به عهده دارند. دسته‌ای از آنها را، سیتوکروم P450 می‌نامند.

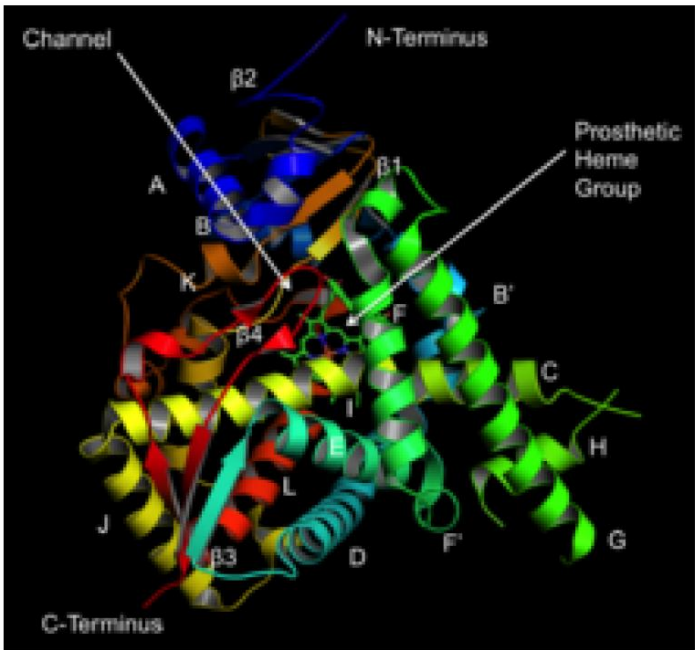
✓ سیتوکروم‌های P450 با نام اختصاری CYP450، در اندوکرینولوژی و در فارماکولوژی نقش‌های پراهمیتی دارند.

با استفاده از کتاب:

Lippincott® Illustrated Reviews:
Pharmacology
Seventh Edition

Copyright © 2019 Wolters Kluwer

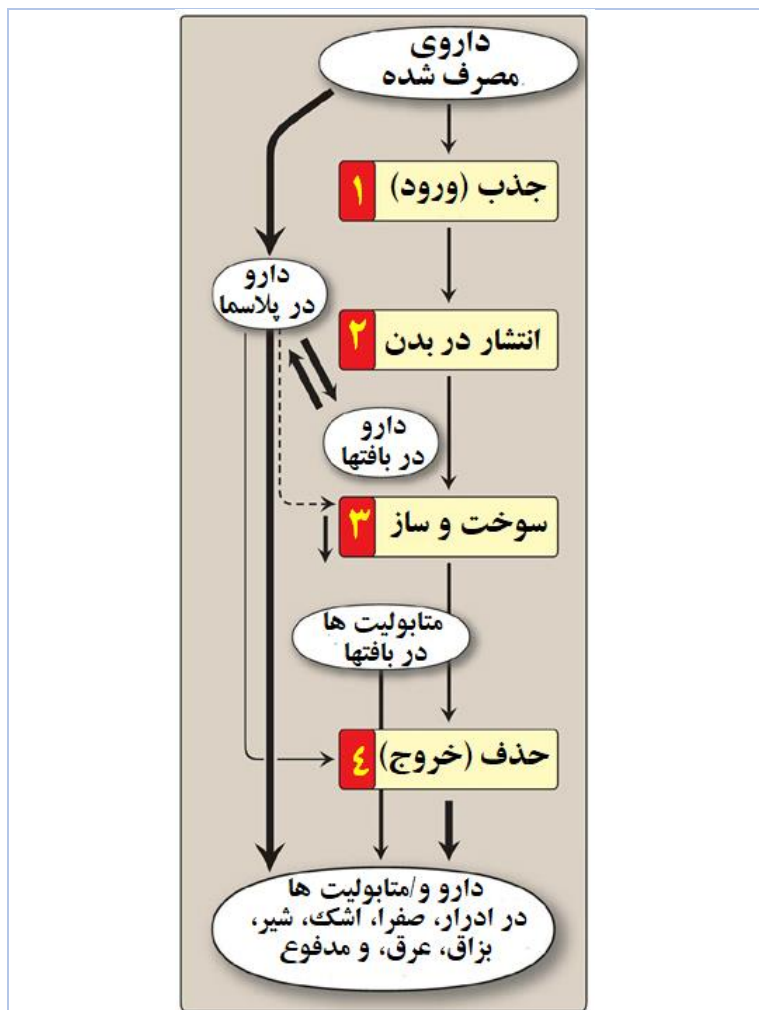
Cytochrome P450



مقدمه

داروئی که مصرف می‌کنیم بالاخره باید از بدن پاک شود یا از اثر بیفتد و به ماده‌ای بی‌اثر و/یا قابل دفع تبدیل شود. راه دفع داروها عمدتاً از کلیه (با ادرار) و کبد (با صفرا) است. مقدار کمی از آن از راه لوله گوارش (در مدفوع)، همراه تنفس (در هوای بازدمی)، یا پوست (با عرق یا ترشح غدد چربی پوست)، چشم (با اشک)، دهان (با بزاق)، پستان (با شیر) از بدن به بیرون رانده

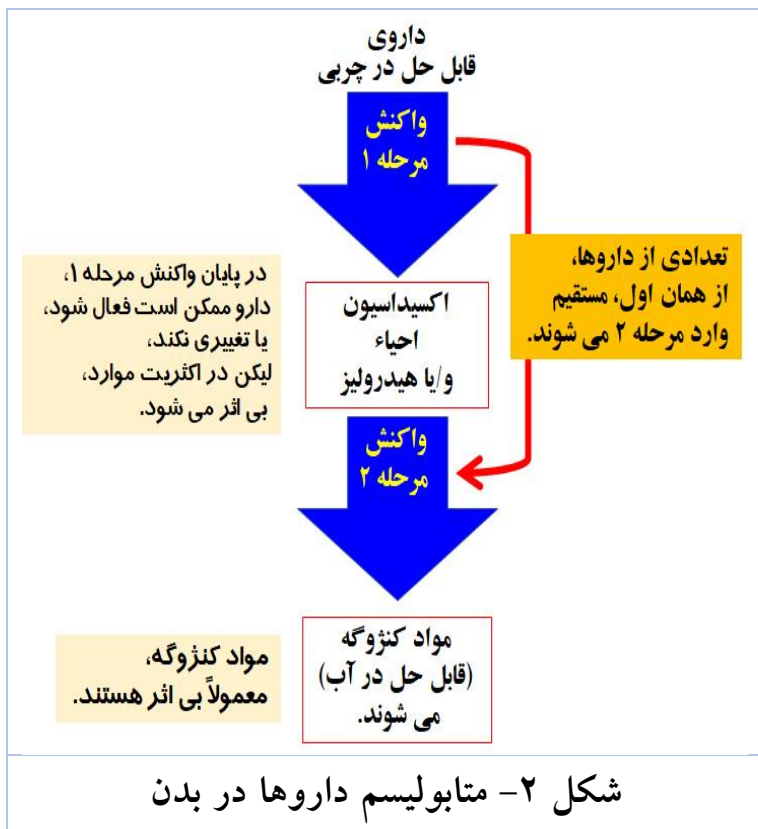
می‌شود. و در دوران آبستنی، مقداری از آن از راه جفت به جنین می‌رسد.



شکل ۱- مسیر جابجائی داروها در بدن.
از جذب تا بی اثر شدن و دفع

توانائی این هشت دستگاہ بدن، حدّ و حدودی دارد. هر کدام از این هشت دستگاہ، قادر نیستند هر ماده‌ای را دفع کنند. داروسازان دقت می‌کنند موادی را که به عنوان دارو می‌سازند، مولکول‌های سرسختی نباشند که بدن نتواند از طریق یک یا چند دستگاہ مذکور آن‌ها را به بیرون بفرستند. در واقع اگر آن ماده، ماده‌ای باشد که بدن نتواند آن را بی‌اثر کند یا به بیرون بریزد، هیچ‌وقت به عنوان دارو عرضه نمی‌شود.

در دفع مواد زائد، بیشترین وظیفه به عهده کبد و کلیه است. مواد را می‌توان به دو دسته کلی "قابل حل در چربی" و "قابل حل در آب" تقسیم بندی کرد. کلیه به خوبی نمی‌تواند مواد "قابل حل در چربی" را به بیرون بدن بفرستد، زیرا این مواد خیلی راحت از غشاء یاخته‌ها که از چربی ساخته شده‌اند، می‌گذرند و دوباره از لوله‌های ادراری به بدن برمی‌گردند. در بدن مخصوصاً در کبد دستگاہ پر قدرتی وجود دارد که مواد "قابل حل در چربی" را به مواد "قابل حل در آب" تبدیل می‌کند.



در کبد دو دستگاه کلی وجود دارد که وظیفه شان تبدیل مواد قابل حل در چربی به مواد قابل حل در آب است. این کار را با دو دسته واکنش به نام "واکنش مرحله ۱" و "واکنش مرحله ۲" انجام می دهد. مواد ابتدا در جریان واکنش مرحله ۱، دستخوش تغییراتی می شوند و

مواد حاصل از آن تغییرات، تحویل واکنش مرحله ۲ می- شوند. گاهی مواد از همان ابتدا تحت تاثیر آنزیم‌های مرحله ۲ قرار می‌گیرند (شکل ۲).

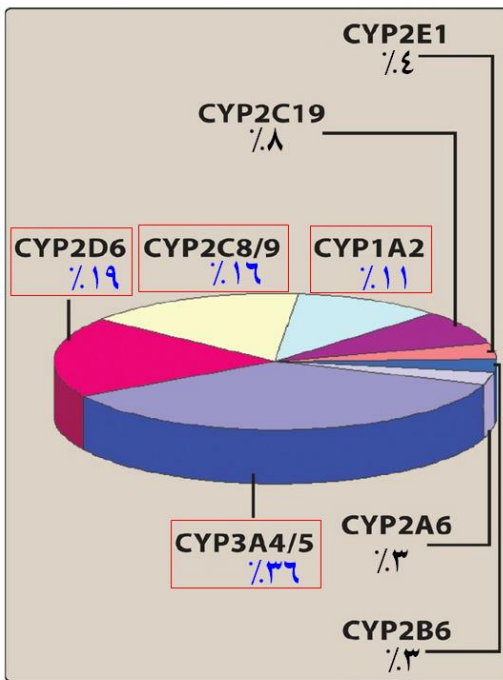
واکنش مرحله ۱

در واکنش‌های مرحله ۱، داروهای "قابل حل در چربی"، به مولکول‌های قطبی‌تر تبدیل می‌شوند. این کار را با افزودن یا پوشاندن گروه‌های فعال قطبی، مثل OH- و NH₂- انجام می‌دهند. واکنش‌های مرحله ۱، معمولاً احیاء (Reduction)، اکسیداسیون (Oxidation)، یا هیدرولیز (Hydrolysis) است. در پایان متابولیسم مرحله ۱، اثر دارو ممکن است زیاد شود یا کاهش یابد؛ اثر برخی از داروها، در پایان این مرحله تغییری نمی‌کند.

دخالت دستگاه P450 در واکنش مرحله ۱

در واکنش‌های مرحله ۱، دستگاه آنزیمی سیتوکروم P450 (CYP) دخالت دارد. این دستگاه در سوخت و ساز بسیاری از مواد خود بدن (مثل استروئیدها، و چربی‌ها)، و سوخت و ساز بسیاری از مواد خارجی که

به نحوی وارد بدن می‌شوند (مثل داروها، سرطان‌زها، آلاینده‌های محیطی)، دخالت پُراهمیتی دارد. سیتوکروم P450 (CYP) جزء خانواده بزرگ آنزیم‌های دارای Heme است. در اکثر یاخته‌های بدن وجود دارد، لیکن در کبد و لوله گوارش فراوان‌تر و دارای نقش برجسته‌تری است.



شکل ۳- سهم دخالت هر دسته از

سیتوکروم‌های P450 (CYP) در سوخت و ساز داروها

نام‌گذاری

خانواده بزرگ سیتوکروم را CYP می‌نامند. به-چندین خانواده دسته‌بندی می‌شود. هر خانواده را با یک عدد نشان می‌دهند (مثل CYP3). هر خانواده چندین زیر خانواده دارد؛ آن‌ها را با یک حرف لاتین در دنباله آن نشان می‌دهند (مثل CYP3A). ایزوآنزیم‌ها را هم با اضافه کردن یک عدد در انتها مشخص می‌کنند (مثل CYP3A1) (شکل ۳).

ویژگی آنزیم‌های سیتوکروم (CYP) P450

هریک از این آنزیم‌ها، ژن‌های رمزگذار متعددی دارد. لذا هر آنزیم، دارای چندین ایزوآنزیم است که نحوه دخالت‌شان در فعل و انفعالات، با هم کم و بیش تفاوت دارند. به‌خاطر همین تنوع، این آنزیم‌ها می‌توانند بر مواد بسیار بسیار متفاوت با ساختمان‌های شیمیایی بسیار گوناگون اثر کنند. علاوه بر آن یک دارو ممکن است تحت تاثیر چند آنزیم قرار بگیرد. بخش اعظم (بیش از ۸۰ درصد) فعل و انفعالات، توسط چهار ایزوآنزیم انجام می‌

شود: CYP3A4/5، CYP2D6، CYP2C8/9، و CYP1A2. توانائی تاثیر این یا آن ایزوآنزیم بر این یا آن دارو، فرق دارد. مثلا وجود مقدار زیاد ایزوآنزیم CYP3A4 در مخاط روده، باعث می‌شود که داروهائی مثل کلرپرومازین یا کلونوزپام در همان چرخش اول متابولیزه شوند.

تنوع ژنتیکی

آنزیم های P450 بسیار متنوعند. هم در یکایک انسان‌ها، هم در خانواده‌ها و هم در قوم‌های مختلف، تنوع ایزوآنزیمی آن بسیار زیاد است. به همین دلیل، سرنوشت دارو در افراد، خانواده‌ها، و قوم‌های مختلف ممکن است بسیار متفاوت و غیرقابل پیش‌بینی باشد. مثلا داروئی معین ممکن است در فردی خوب اثر نکند یا با مصرف آن توسط فردی دیگر، عارضه ناخواسته عجیبی آشکار شود. در بین این سیتوکروم‌ها، پلی مورفیسم ژنتیکی CYP2D6، چشم گیرتر است. جهش در ژن رمزگذار CYP2D6،

باعث می شود که قدرت این آنزیم در خنثی کردن بسیاری از مواد ضعیف شود. مثلاً افرادی هستند که کدئین، دردشان را تسکین نمی دهد، زیرا فاقد آنزیم CYP2D6 هستند که باید این دارو را به شکل فعال و موثر در آورد. همین نوع پلی مورفیسم در آنزیم CYP2C هم وجود دارد. مثلاً کسانی که تنها دارای CYP2C19 هستند، نمی توانند از Clopidogrel سود ببرند. زیرا این آنزیم نمی تواند آن را به ماده موثر تبدیل کند. کلوپیدوگرل، پیش دارو است و در بدن باید به ترکیبی فعال و موثر تبدیل شود.

جدول ۱- تاثیر تعدادی از ایزوآنزیم های سیتوکروم P450

ایزوآنزیم CYP2C9

با این مواد فعال تر می شود	بر این مواد اثر دارد
Carbamazepine	Celecoxib
Phenobarbital	Glimepiride
Rifampin	Ibuprofen
	Phenytoin
	Warfarin

ایزوانزیم CYP2D6

با این مواد فعال تر می شود	بر این مواد اثر دارد
----	Fluoxetine Haloperidol Paroxetine Propranolol

ایزوانزیم CYP3A4/5

با این مواد فعال تر می شود	بر این مواد اثر دارد
Carbamazepine Dexamethasone Phenibarbital Phenytoin Rifampin	Carbamazepine Cyclosporine Erythromycin Nifedipine Simvastatin Verapamil

ایزوانزیم CYP2C6 بر خلاف بقیه سیتوکروم های P450، تحت تاثیر مواد دیگر چندان به فعالیت و اثرش اضافه نمی شود.
CYP = سیتوکروم P

فعال کننده های CYP450

آنزیم های دستگاه CYP450 هدف بسیار خوبی برای داروهای ما هستند. این مجموعه آنزیمی، توسط

موادی داخلی و خارجی به فعالیت می‌افتند یا فعال‌تر می‌شوند. معلوم شده تاثیر بسیاری از داروها، استفاده از همین فعل و انفعالات بیوشیمیایی است. در بین این داروها باید از فنوباربیتال، ریفامپین، و کاربامازپین نام برد که می‌توانند ایزوآنزیم‌های CYP را فعالتر کنند و داروهائی را که همزمان مصرف می‌شوند، از اثر بیندازند. مثلاً ریفامپین که دارویی ضد سل است، باعث می‌شود "مهارکننده پروتئاز HIV" بیش از اندازه تجزیه شود، لذا سطح آن در خون کاهش یابد و HIV مهارنشود. در جدول ۱، اسامی تعدادی از داروهائی که ایزوآنزیم‌های CYP را فعال می‌کنند، ذکر شده است.

مهارکننده های CYP

جلوگیری از نابودی یا بی‌اثر شدن دارو در بدن، باعث می‌شود که سطح آن در پلاسما افزایش یابد؛ از این راه ممکن است اثرات ناخواسته‌ای پیدا شود یا حتی بیمار را دچار مسمومیت دارویی کند. یکی از راه‌های

پیدایش این عارضه آن است که هر دو ماده در استفاده از یک ایزوآنزیم CYP450، با هم رقابت کنند؛ به عبارت دیگر متابولیسمشان توسط همین یک ایزوآنزیم انجام شدنی باشد. برخی داروها بدون آن که ماده تاثیرپذیر این یا آن ایزوآنزیم CYP450 باشند، چنین واکنش‌هایی را مهار می‌کنند (مثل کتوکونازول). چندین دارو یک یا چند راه تاثیرگذاری CYP450 بر متابولیسم وارفارین را مهار می‌کنند. نمونه آن امپرازول است که سه ایزوآنزیم CYP450 دخیل در متابولیسم وارفارین را مهار می‌کند. مصرف همزمان وارفارین و امپرازول ممکن است باعث خونریزی‌های خطرناک شود، زیرا سطح وارفارین در خون بسیار زیاد می‌شود و اثر ضدانعقادی آن خیلی افزایش می‌یابد.

اریترومایسین، کتوکونازول، و ریتوناویر، مهارکننده‌های پراهمیت CYP450 هستند، زیرا هریک، چندین ایزوآنزیم CYP را مهار می‌کنند.

یادآوری می‌شود که در واکنش‌های مرحله ۱، غیر از دستگاه CYP450، دستگاه‌های آنزیمی دیگر هم در متابولیسم داروها دحالت دارند؛ از جمله اکسیداسیون آمین‌ها (به‌عنوان نمونه، اکسیداسیون کاته‌کول‌آمین‌ها و هیستامین)، دهیدروژنه شدن الکل (به‌عنوان مثال اکسیداسیون اتانول)، و استرازاها (به‌عنوان مثال متابولیسم آسپیرین در کبد)، و هیدرولیز (مثلا در مورد پروکائین).

واکنش مرحله ۲

در مرحله دوم، مواد حاصل از مرحله ۱، کنژوگه می‌شوند. اگر مواد حاصل از مرحله ۱، به‌قدر کافی قطبی شده باشند، خیلی راحت قابل دفع از کلیه یا کبد هستند و با ادرار یا صفرا به بیرون فرستاده می‌شوند. لیکن در اکثر موارد، مواد حاصل از واکنش‌های مرحله ۱، آن‌قدر قابلیت حل شدن‌شان در چربی زیاد است، که کلیه و کبد هنوز قادر به دفع کامل آن‌ها نیستند. لازم است مولکولی به آن‌ها اضافه شود تا خوب قطبی شوند و کلیه یا کبد

بتوانند راحت آن‌ها را دفع کنند. این واکنش را کونژوگه- شدن می‌نامند و اسیدهای مثل اسید گلوکورونیک، اسید سولفوریک، اسید استیک، و اسید آمینه‌ها، با مواد حاصل از مرحله ۱، ترکیب می‌شوند؛ نتیجه کار ساخته شدن مولکول‌های بسیار قطبی است که چون خوب در آب حل می‌شوند، کار کلیه و کبد را در بیرون فرستادنشان بسیار آسان می‌کند، و معمولاً چنین مواد کونژوگه‌ای اثر دارویی خود را ازدست می‌دهند. این قاعده، استثناء هم دارد. نمونه قابل ذکر این استثناء، مورفین-۶- گلوکورونید است که قوی‌تر از خود مورفین است. واکنش با اسید گلوکورونیک، فراوان‌ترین و مهم‌ترین واکنش است.

نکته مهم آن‌که اگر دارویی خود دارای گروه $-OH$ ، $-NH_2$ ، یا $-COOH$ باشد، بدون نیاز به گذر از مرحله ۱، ممکن است مستقیماً وارد مرحله ۲ شود.

داروی کنژوگه‌ای که اکنون خوب قطبی شده است
و خوب در آب حل می‌شود، توسط کلیه با ادرار و/یا
توسط کبد با صفرا دفع می‌شود.

[@MHAN_Endocrine](#)

[@MHAN_Endopublic](#)

WWW.hedayatiomami.com