

# رویکردهای نوین در درمان دیس لیپیدمی و پیشگیری از حوادث قلبی - عروقی

دکتر الهه کردزاده کرمانی<sup>۱</sup>، دکتر نیایش محبی<sup>۲</sup>، دکتر زهرا صحرايي<sup>۳</sup>

۱. دستیار داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳. گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

## ■ مقدمه

که ناقل تری گلیسیریدها می باشد، نیز به عنوان یک کلسترول آتروژن شناخته می شود. Non-HDL-C شامل LDL-C و VLDL-C می باشد و از نظر آتروژن بودن از هر کدام از LDL-C و VLDL-C خطرناک تر است و apo B که لیپوپروتئین حامل LDL-C می باشد نیز از خود LDL-C آتروژن تر است.

## ■ بررسی پروفایل لیپید

جهت بررسی پروفایل لیپید لازم است که فرد آزمایش دهنده حداقل ۸ ساعت ناشتا باشد و یک تا سه ماه بعد از شروع رژیم غذایی مناسب و / یا درمان با داروهای کنترل کننده دیس لیپیدمی لازم است پروفایل لیپید مجدداً چک شود. بعد از کنترل دیس لیپیدمی پایش پروفایل لیپید هر ۳ تا ۱۲ ماه توصیه می شود.

دیس لیپیدمی به معنای اختلال در یک یا چند مورد از لیپیدهای موجود در گردش خون می باشد که در نهایت، منجر به بیماری های عروق کرونر و ایسکمی قلب می گردد. هدف از نگارش این مقاله، ارائه راهکارهای بررسی و سنجش عوامل خطر قلبی بیماران، بیان ضرورت پیشگیری اولیه و ثانویه از حوادث قلبی - عروقی و درمان به جا و مناسب دیس لیپیدمی در بیماران می باشد.

## ■ ارتباط کلسترول با حوادث قلب عروقی

کلسترول سرمی و لیپوپروتئین های منتقل کننده آن شامل (LDL-C، VLDL-C، HDL) با حوادث قلبی - عروقی ارتباط دارند. مهم ترین شکل کلسترول آتروژن LDL-C است و VLDL-C

(سن بالای ۶۵ سال، هیپرکلسترولمی فAMILI، دیابت، پرفشاری خون، نارسایی مزمن کلیوی، مصرف سیگار، نارسایی قلبی و LDL-C بیشتر از  $100\text{mg/dL}$  با وجود درمان با حداکثر مقدار مصرف استاتین) هدف LDL-C زیر  $70\text{mg/dL}$  می‌باشد. بدین منظور توصیه می‌شود از مقدار مصرف بالای استاتین در این گروه از افراد استفاده گردد و در صورتی که با حداکثر مقدار مصرف استاتین قابل تحمل LDL-C بعد از یک تا سه ماه به هدف نرسد، از تیمایب اضافه شود. در این گروه از بیماران در صورتی که با وجود دریافت استاتین با مقدار مصرف حداکثر و از تیمایب LDL-C به زیر  $70\text{mg/dL}$  نرسد و یا non-HDL-C بیشتر از  $100\text{mg/dL}$  باشد، استفاده از مهارکننده‌های PCSK9 پیشنهاد می‌شود.

## ۲ - بیماران با خطر بالا

**الف - بیماران زیر ۷۵ سال در صورتی که دچار یک حادثه بالینی قلبی - عروقی (شامل: سندروم حاد کرونری، سابقه سکته قلبی، آنژین پایدار یا ناپایدار، انجام عمل جراحی CABG و یا قرار دادن استنت در عروق کرونری جهت برقراری مجدد جریان خون، سکته مغزی ایسکمیک، حمله موقت ایسکمیک، بیماری‌های عروق محیطی از جمله آنوریسم آئورت) شده باشند و عوامل خطر متعدد قلبی - عروقی نداشته باشند، برای دریافت استاتین با حداکثر مقدار مصرف با هدف کاهش حداقل ۵۰ درصدی LDL-C انتخاب می‌شوند. بهتر است LDL-C در این بیماران به کمتر از  $70\text{mg/dL}$  برسد و در صورتی که LDL-C بالاتر از  $70\text{mg/dL}$  باشد از تیمایب می‌تواند به رژیم دارویی بیمار اضافه**

## ■ اهمیت داروهای غیراستاتینی جهت درمان دیس لیپیدمی

از تیمایب و رزین‌های متصل شونده به اسیدهای صفراوی می‌توانند به ترتیب حدود ۱۳ تا ۲۰ درصد و ۱۵ تا ۳۰ درصد در کاهش LDL-C مؤثر باشند. به دلیل عوارض گوارشی و هیپرتری‌گلیسیریدمی ناشی از رزین‌های متصل‌شونده به اسیدهای صفراوی کاربرد این داروها در درمان دیس لیپیدمی محدود است. داروهای مهارکننده PCSK9 اثر بخشی بسیار بالایی در کاهش LDL-C دارند فیبرات‌ها و نیاسین اثر بخشی زیادی در کاهش LDL-C ندارند اما در بیمارانی که هیپرتری‌گلیسیریدمی شدید داشته باشند، اثر خوبی در کاهش LDL-C دارند.

## ■ توصیه‌ها و راه کارهای درمانی جهت کاهش حوادث قلبی - عروقی

رعایت رژیم غذایی و ورزش جهت کاهش حوادث قلبی - عروقی در تمام گروه‌های سنی توصیه می‌شود. مطالعه‌ها نشان داده که کاهش هر چه بیشتر LDL-C می‌تواند در کاهش حوادث قلبی - عروقی تأثیر به‌سزایی داشته باشد.

## الف - پیشگیری ثانویه از حوادث قلبی - عروقی ۱ - بیماران با خطر بسیار بالا

در بیماران که دچار حوادث قلبی - عروقی مهم (سندروم کرونری حاد در یک سال اخیر، سابقه سکته قلبی، سابقه سکته مغزی ایسکمیک، سابقه بیماری عروق محیطی) متعدد شده باشند و هم‌چنین در بیمارانی که دچار یک حادثه قلبی - عروقی مهم شده باشند و در عین حال عوامل خطر متعدد قلبی عروقی داشته باشد

حداکثر مقدار مصرف استاتین تجویز شود. در صورتی با درمان حداکثر مقدار مصرف استاتین سطح LDL-C به کمتر از کمتر از  $100\text{mg/dL}$  نرسد، از تیمایب می‌تواند به درمان اضافه شود. در صورتی که با اضافه شدن از تیمایب به ماکزیمم سطح LDL-C کمتر از  $50$  در صد کاهش پیدا کند و سطح تری‌گلیسیرید کمتر از  $300\text{mg/dL}$  باشد استفاده از رزین‌های باندشونده به اسیدهای صفاوی (کلستیرامین) می‌تواند در نظر گرفته شود.

### نقش مهارکننده‌های PCSK9 در درمان

#### هیپرکلسترولمی شدید

در بیماران  $30$  تا  $75$  ساله با هیپرلیپیدمی هتروزیگوت که با وجود درمان با حداکثر مقدار مصرف استاتین و از تیمایب سطح LDL-C به کمتر از  $100\text{mg/dL}$  نرسد، اضافه شدن مهارکننده PCSK9 می‌تواند در نظر گرفته شود.

در بیماران  $40$  تا  $75$  ساله در صورتی که سطح LDL-C پایه بیشتر از  $220\text{mg/dL}$  باشد و با درمان ماکزیمم مقدار مصرف استاتین و از تیمایب سطح LDL-C به کمتر از  $130\text{mg/dL}$  نرسد، اضافه کردن مهارکننده PCSK9 به رژیم درمانی می‌تواند در نظر گرفته شود.

در نوجوانانی که دچار اختلال پروفایل لیپید باشند، رعایت رژیم غذایی و ورزش‌های هوازی توصیه می‌شود. در نوجوانان بالای  $10$  سال در صورتی که با رعایت رژیم غذایی و ورزش سطح بعد از  $3$  تا  $6$  ماه LDL-C بیشتر از  $190\text{mg/dL}$  باشد و یا سطح LDL-C بیشتر از  $160\text{mg/dL}$  باشد و بیمار با علائم و نشانه‌های هیپرلیپیدمی فامیلی مراجعه کند، شروع استاتین منطقی است.

گردد. در صورتی که به دلیل عوارض بیمار تحمل دریافت حداکثر مقدار مصرف استاتین را نداشته باشد، تجویز مقدار مصرف متوسط استاتین در این بیماران توصیه می‌شود.

**مثال:** خانم  $38$  ساله که به دلیل بیماری عروق کرونر که برایش در LAD Left Anterior Descending استنت قرار داده شده، کاندید دریافت استاتین با حداکثر مقدار مصرف می‌باشد. در صورتی که LDL به زیر  $70\text{mg/dL}$  نرسد، اضافه شدن داروی از تیمایب می‌تواند در نظر گرفته شود. ب - در بیماران بالای  $75$  سال در صورتی که دچار یک حادثه قلبی - عروقی بالینی شده باشند و عوامل خطر مستعدکننده قلبی - عروقی نداشته باشند، کاندید دریافت استاتین با مقدار مصرف متوسط تا بالا (در صورت تحمل) می‌باشند. این بیماران در صورت تحمل مقدار مصرف ماکزیمم استاتین منعی از نظر ادامه آن ندارند.

### ۳ - بیماران مبتلا به نارسایی قلبی ناشی از

#### بیماری‌های ایسکمیک قلب

تجویز مقدار مصرف متوسط استاتین در بیماران نارسایی قلب و بیماری‌های ایسکمیک قلبی می‌تواند در نظر گرفته شود.

ب - بیمارانی که سابقه حوادث قلبی - عروقی نداشته‌اند و هیپرکلسترولمی شدید اولیه دارند

#### پیشگیری اولیه از حوادث قلبی - عروقی در

بیماران با سطح LDL-C بیشتر از  $190\text{mg/dL}$  در بیماران  $20$  تا  $75$  سال استفاده از استاتین‌ها به‌عنوان پیش‌گیری اولیه در بزرگسالان جوان ( $20$  تا  $39$  سال) غیر دیابتی بدون احتساب خطر حوادث قلبی - عروقی  $10$  ساله توصیه می‌شود

خاطر می‌توان خطر ASCVD Risk Estimator Plus  
حوادث قلبی - عروقی ۳۰ ساله را به دست آورد.

۳ - استفاده از استاتین‌ها به عنوان پیش‌گیری  
اولیه در بزرگسالان (۴۰ تا ۷۵ سال) غیردیابتی  
در بزرگسالان ۴۰ تا ۷۵ سال با LDL-C بین  
۷۰mg/dL تا ۱۸۹mg/dL و بزرگسالان  
غیردیابتی توصیه می‌شود با استفاده از نرم‌افزار  
خاطر ASCVD Risk Estimator Plus  
قلبی - عروقی ۱۰ ساله بیماران تخمین زده شود  
و بر این اساس رویکرد درمانی مشخص شود. در  
این نرم‌افزار بر اساس متغیرهای سن، جنس، نژاد،  
فشارخون، پروفایل لیپید، سابقه دیابت، مصرف  
سیگار، تحت درمان بودن یا نبودن با داروهایی  
مثل آسپرین، استاتین و داروهای ضدفشارخون  
خطر حوادث قلبی - عروقی ۱۰ ساله تخمین زده  
می‌شود.

در صورتی که خطر حوادث قلبی - عروقی ۱۰  
ساله کمتر از ۵ درصد باشد، خطر حوادث قلبی -  
عروقی کم در نظر گرفته می‌شود و توصیه می‌شود  
با رعایت رژیم غذایی و ورزش بیمار به زندگی خود  
ادامه دهد.

در صورتی که خطر حوادث قلبی - عروقی ۱۰  
ساله بین ۵ تا ۷/۵ درصد باشد خطر حوادث قلبی  
- عروقی کم تا متوسط در نظر گرفته می‌شود و  
بیمار می‌تواند با رعایت رژیم غذایی و ورزش به  
زندگی خود ادامه دهد اما در صورت وجود خطر  
فاکتورهای مستعدکننده برای حوادث قلبی - عروقی  
مقدار مصرف متوسط استاتین می‌تواند برای بیمار  
در نظر گرفته شود.

عوامل خطر مستعدکننده برای حوادث قلبی -

ج - پیش‌گیری اولیه از حوادث قلبی - عروقی  
۱ - استفاده از استاتین‌ها به عنوان پیش‌گیری  
اولیه در بزرگسالان جوان (۲۰ تا ۳۹ سال)  
غیردیابتی

در بیماران ۲۰ تا ۳۹ ساله‌ای که هیپرکلسترولمی  
شدید (LDL-C بیشتر از ۱۹۰mg/dL) داشته باشند،  
توصیه می‌شود علاوه بر رعایت رژیم غذایی و  
ورزش از حداکثر مقدار مصرف استاتین جهت  
کاهش حداقل ۵۰ درصد از LDL-C اولیه استفاده  
شود. در صورت عدم کاهش ۵۰ درصدی LDL-C  
پایه می‌توان از ازیتمایب استفاده نمود.

در بیماران ۲۰ تا ۳۹ ساله‌ای که هیپرکلسترولمی  
متوسط (LDL-C بیشتر از ۱۶۰mg/dL) و عوامل  
مستعدکننده متعدد برای حوادث قلبی - عروقی  
داشته باشند (سابقه خانوادگی حوادث قلبی - عروقی  
در مادر در سن کمتر از ۶۵ سال و پدر در سن کمتر  
از ۵۵ سال) استفاده از استاتین علاوه بر رعایت  
رژیم غذایی و ورزش می‌تواند در نظر گرفته شود.

۲ - استفاده از استاتین‌ها به عنوان پیش‌گیری  
اولیه در بزرگسالان جوان (۲۰ تا ۳۹ سال) دیابتی  
در بیماران ۲۰ تا ۳۹ ساله مبتلا به دیابت در  
صورتی که دیابت طول کشیده باشد (بیشتر از ۱۰  
سال از دیابت تیپ ۲ و ۲۰ سال از دیابت تیپ ۱  
گذشته باشد) و یا بیمار دچار عوارض ناشی از دیابت  
شده باشد (آلبومینوری کمتر از ۳۰ میکروگرم بر  
میلی‌گرم کراتینین، GFR کمتر از ۶۰ میلی‌لیتر بر  
دقیقه، رتینوپاتی، نوروپاتی) علاوه بر رعایت رژیم  
غذایی و ورزش شروع استاتین می‌تواند منطقی  
باشد.

در بیماران ۲۰ تا ۵۹ ساله با استفاده از نرم‌افزار

عروقی شامل موارد زیر می‌باشد:

سابقه خانوادگی حوادث قلبی - عروقی در پدر و مادر به ترتیب در سن کمتر از ۵۵ و ۶۵ سال، LDL-C بیشتر از ۱۶۰ mg/dL و non-HDL-c بیشتر از ۱۹۰ mg/dL، سندروم متابولیک، نارسایی مزمن کلیه، بیماری‌های التهابی مثل روماتوئید آرتریت، پسوریازیس، HIV، یائسگی در سن کمتر از ۴۰ سالگی، هیپرتری گلیسیریدمی، hs-CRP بیشتر از ۲ mg/dL LP(a) بیشتر از ۵۰ mg/dL apo B بیشتر از ۱۳۰ mg/dL و بیماری عروق محیطی در صورتی که ABI index کمتر از ۰/۹ باشد.

در صورتی که خطر حوادث قلبی - عروقی ۱۰ ساله بین ۷/۵ تا ۲۰ درصد باشد، خطر حوادث قلبی - عروقی ۱۰ ساله متوسط در نظر گرفته می‌شود و مقدار مصرف متوسط استاتین جهت کاهش سطح LDL-C در حد ۳۰ تا ۵۰ درصد توصیه می‌شود.

در بیماران با خطر حوادث قلبی - عروقی ۱۰ ساله کم - متوسط تا متوسط می‌توان از امتیاز میزان کلسیفیکاسیون عروق کرونر نیز جهت انتخاب رویکرد درمانی مناسب استفاده کرد.

در صورتی که خطر حوادث قلبی - عروقی بیشتر از ۲۰ درصد باشد خطر حوادث قلبی - عروقی ۱۰ ساله بالا در نظر گرفته می‌شود و شروع مقدار مصرف حداکثر استاتین جهت کاهش سطح LDL-C در حد ۵۰ درصد توصیه می‌شود.

**۴ - استفاده از استاتین‌ها به عنوان پیش‌گیری اولیه در بزرگسالان ۴۰ تا ۷۵ ساله دیابتی**

تمام بیماران ۴۰ تا ۷۵ ساله دیابتی از درمان با استاتین با مقدار مصرف متوسط سود می‌برند. در

این بیماران در صورتی که LDL-C بین ۷۰ mg/dL تا ۱۸۹ mg/dL باشد و خطر حوادث قلبی - عروقی ۱۰ ساله بیشتر از ۲۰ درصد باشد استاتین می‌تواند به حداکثر مقدار مصرف جهت کاهش LDL-C به میزان حداقل ۵۰ درصد افزایش یابد و در صورت عدم کاهش ۵۰ درصدی LDL-C از تیمایب به درمان اضافه شود. به علاوه در این بیماران در صورتی که چند عامل خطر مستعدکننده برای حوادث قلبی - عروقی وجود داشته باشند، مقدار مصرف حداکثر استاتین می‌تواند در نظر گرفته شود.

**۵ - استفاده از استاتین‌ها به عنوان پیش‌گیری اولیه در افراد مسن (سن بالای ۷۵ سال)**

در سنین بالای ۷۵ سال در صورتی که سطح LDL-C بین ۷۰ mg/dL تا ۱۸۹ mg/dL باشد مقدار مصرف متوسط استاتین می‌تواند در نظر گرفته شود. در سنین بالای ۸۰ سال اندازه‌گیری امتیاز میزان کلسیفیکاسیون عروق کرونر جهت بررسی نیاز به شروع استاتین توصیه می‌شود. در صورتی که بیمار بالای ۷۵ سال مبتلا به بیماری‌های هم‌زمان متعدد باشد و انتظار طول عمر طولانی برای بیمار وجود نداشته باشد، استاتین می‌تواند قطع گردد.

**■ نمونه‌هایی از کاربرد توصیه‌ها در مدیریت دیس‌لیپیدمی و پیشگیری از حوادث قلبی - عروقی**

□ مثال ۱

آقای ۵۶ ساله با سابقه MI در ۳ سال قبل، دیابت و آمپوتاسیون پای چپ و GFR: ۴۵ ml/min کاندید دریافت استاتین با حداکثر مقدار مصرف می‌باشد. سه ماه بعد از دریافت رزواستاتین ۴۰ میلی‌گرم مقدار

HDL-C: 40mg/dL. Total chol:220 mg/dL  
و TG: 150 mg/d.

با توجه به دیابت طول کشیده (بیشتر از ۱۰ سال از دیابت تیپ ۱ گذشته است) و نارسایی کلیوی در زمینه دیابت بیمار کاندید دریافت استاتین با مقدار مصرف متوسط می‌باشد.

#### منابع

1. Grundy SM. Stone NJ. Bailey AL. Beam C. Birtcher KK. Blumenthal RS. Braun LT. de Ferranti S. Faiella-Tommasino J. Forman DE. Goldberg R. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am College Cardiol* 2018 Nov 10; 25709.

2. Sarnak MJ. Bloom R. Muntner P. Rahman M. Saland JM. Wilson PW. Fried L. KDOQI US commentary on the 2013 KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD. *Am J Kidney Dis* 2015; 65(3): 354 - 366.

3. Berry JD. Dyer A. Cai X. Garside DB. Ning H. Thomas A. Greenland P. Van Horn L. Tracy RP. Lloyd-Jones DM. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Eng J Med* 2012; 366(4): 321 - 329.

4. Han BH. Sutin D. Williamson JD. Davis BR. Piller LB. Pervin H. Pressel SL. Blaum CS. Effect of statin treatment vs usual care on primary cardiovascular prevention among older adults: the ALLHAT-LLT randomized clinical trial. *J Am Med Assoc* 2017; 177(7): 955 - 965.

5. Vuorio A. Kuoppala J. Kovanen PT. Humphries SE. Tonstad S. Wiegman A. Drogari E. Ramaswami U. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2017(7).

6. Taylor F. Ward K. Moore TH. Burke M. Smith GD. Casas JP. Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane database of systematic reviews*; 2011(1).

LDL-C بیمار ۹۰mg/dL می‌باشد.

با توجه به این که بیمار یک حادثه مهم قلبی - عروقی داشته و چند فاکتور مستعدکننده برای حوادث قلبی - عروقی دارد هدف LDL-C زیر ۷۰mg/dL خواهد بود. اضافه کردن داروی از تیمایب باید مورد نظر قرار بگیرد. به علاوه در صورتی که بعد از یک تا سه ماه از دریافت رژیم ترکیبی شامل حداکثر مقدار مصرف استاتین قابل تحمل و از تیمایب LDL-C بیمار به زیر ۷۰mg/dL نرسد اضافه کردن مهارکننده‌های PCSK9 (آلیروکومب و یا اولوکومب) می‌تواند منطقی باشد. البته، ایمنی داروهای مهارکننده PCSK9 در استفاده بیشتر از ۳ سال بررسی نشده است.

#### □ مثال ۲

آقای ۳۹ ساله بدون سابقه بیماری قلبی - عروقی قبلی در آزمایش‌های معمول متوجه وجود اختلال در پروفایل لیپید می‌شود،  
LDL-C: 163mg/dL. HDL-C: 37 mg/dL.  
.Total Chol: 275 mg/dL. TG: 257 mg/dL  
فشارخون بیمار ۱۲۵/۷۵ می‌باشد و سابقه مصرف سیگار ندارد. در سابقه خانوادگی بیمار، پدر وی در اثر سکته مغزی در سن ۵۰ سالگی در گذشته است. با توجه به سابقه خانوادگی مرگ زودرس در اثر حوادث قلبی - عروقی و LDL-C بیشتر از ۱۶۰mg/dL مقدار مصرف متوسط استاتین می‌تواند در نظر گرفته شود.

#### □ مثال ۳

خانم ۲۰ ساله مورد پیوند کلیه ۳ سال قبل با GFR: 50 ml/min دیابت تیپ ۱ از ۱۱ سال قبل در آزمایش‌های لیپید پروفایل LDL-C:90mg/dL