

آنرواسکلروز: پاتوهای نزدیک

دکتر فرشاد روشین‌ضیمیر — گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علم پزشکی پیوند بهتی

بیماریهای ایسکمیک قلب (IHD) که متراծ
بیماری کرونر قلب (CHD) است امروزه مهمترین
نشانگر آترواسکلروز می‌باشد. عملًا تمامی بیماران
گرفتار سکته قلبی (MI) — البته با تأیید نوار قلب و
آنژیمها — دارای آترواسکلروز کرونری می‌باشند و
اکثر قربانیان مرگ ناگهانی سابقه تشخیص IHD
داشته‌اند (۲).

بنابریک بررسی معتبر ۵ میلیون امریکائی گرفتار
IHD هستند. این امر یک عامل مهم مرگ و میر در
مردهای ۳۵ سال به بالا و در تمامی افراد بیش از ۴۵
سال محسوب می‌شود (۱). بهر حال بیماریهای قلبی —
عروقی عمده‌ترین علت مرگ و میر در کشورهای
صنعتی جهان به شمار می‌آیند و در عین حال $\frac{3}{4}$ مرگ‌های
ناشی از بیماریهای مذکور را می‌توان به آترواسکلروز
(A-S) و گرفتاریهای ناشی از آن منتسب نمود (۲)،
بطوریکه در امریکا $\frac{1}{3}$ تمامی مرگ‌ها که سالیانه سربه
۶۰۰،۰۰۰ مورد می‌زند به انفارکتوس میوکارد (MI)
نسبت داده می‌شود.

مهتمرین عوامل خطر برای وقوع A-S را در
جدول زیر ملاحظه می‌کنید (۱):

مشکلات درمان بازی‌نها عبارتند از ایجاد نفخ و یبوست که با تهوع و سوء هضم همراه است.

Risk factors for atherosclerosis

Male sex
Family history of premature IHD (before age 55 in a parent or sibling)
Hyperlipidemia
Cigarette smoking (currently smoking more than 10 cigarettes per day)
Hypertension
Low HDL-cholesterol [below 0.9 mmol/L (35 mg/dL)]
Diabetes mellitus
Personal history of cerebrovascular disease or occlusive peripheral vascular disease
Severe obesity (>30% overweight)
High lipoprotein (a)

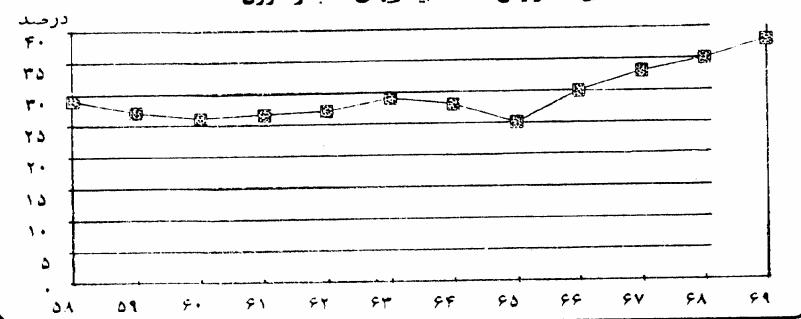
(جدول - ۱)

سرشار از کلسترول) اجتناب از عوامل استرس آفرین و انجام ورزش و فعالیتهای فیزیکی.

در بعضی مقالات بالا بودن میزان فاکتور VII انعقادی و فیرینوژن را نیز در زمرة عوامل خطر ذکر کرده‌اند (۳) و در یک بررسی جدید بالا بودن میزان «مس» سرم نیز یک عوامل خطر مستقل به شمار آمده است (۴).

کسانیکه دارای چندین عامل خطر باشند احتمال ابتلای آنها به A-S بالا می‌رود. بعضی از این عوامل خطر را می‌توان با آموزش دادن بیماران تقلیل داد: کلسترول چربیهای خون، فشارخون، قندخون، کاهش اضافه وزن، قطع مصرف سیگار، تغییر عادات غذائی (اجتناب از مصرف چربیهای اشباع شده و اغذیه

روند افزایش تلفات بیماری‌های قلب و غرور



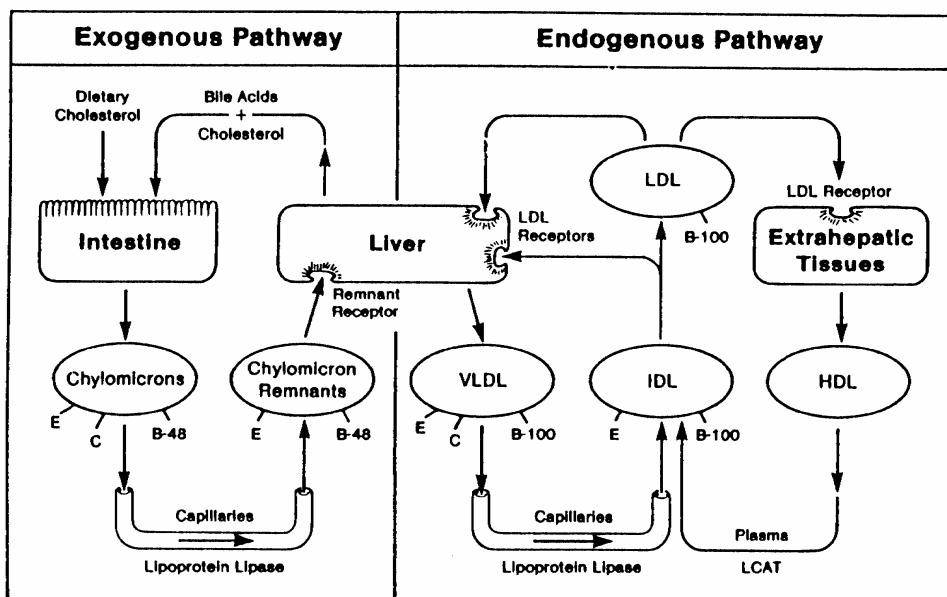
(شکل - ۱)

□ چربی روزانه یک رژیم غذائی مناسب نبایستی بیش از ۳۰ درصد کل کالری مورد نیاز بدن را تأمین نماید.

لیپوپروتئین‌های آن به ترتیب وزن مخصوص قرار می‌گیرند سبکترین این ملکولها شیلومیکرون است (که زمان حضورش در خون تنها ساعاتی پس از صرف یک غذای چرب می‌باشد) بعد به ترتیب VLDL، LDL و HDL قابل ذکر هستند جزو اصلی ملکول VLDL که بواسیله سلولهای کبدی ساخته و در خون آزاد می‌شود (شکل - ۲) تری‌گلیسرید است. این ملکول در عبور از کاپیلارها و تحت تأثیر لیپوپروتئین لیپاز (LPL) بخشی از تری‌گلیسرید (TG) خود را از دست داده به ملکول LDL تبدیل می‌شود.^(۵)

در گزارشی که چندماه قبل در یکی از نشریات وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی (مجله طب و تزکیه) انتشار یافت به افزایش نگران کننده مرگ و میرهای ناشی از اختلالات قلبی - عروقی در سالهای اخیر اشاره شده بود، منحنی (شکل - ۱) برگرفته از آن مقاله است.

در آترواسکلرroz همه چیز از لیپوپروتئین‌ها (LP) آغاز می‌شود که ملکولهای هستند کروی و حامل چربی‌های خون: کلسترول آزاد، استری، تری‌گلیسرید، فسفولیپید و با ساتریفوژ کردن سرمه،



(شکل - ۲): چگونگی ورود چربیها به بدن (از راه روده) و نیز تولید ملکولهای مختلف لیپوپروتئینی که با ستر و آزادسازی VLDL از سلولهای کبدی آغاز می‌شود.

*Plasma Lipoproteins**

LIPOPROTEIN	MAJOR CORE LIPIDS	MAJOR APOPROTEINS
Chylomicrons	Dietary triglyceride	B-48, C, E
VLDL	Endogenous triglyceride	B-100, C, E
Remnants	Triglyceride, cholesterol	B-100, E
LDL	Cholesterol	B-100
HDL	Cholesterol	A-I, A-II

*VLDL = very low density lipoprotein; LDL = low density lipoprotein; HDL = high density lipoprotein.

(جدول - ۲): دسته‌های مختلف لیپوپروتئین، آپولیپوپروتئین و هسته چربی آنها.

	<i>mg/dl</i>	<i>Ideal</i>	<i>Borderline</i>	<i>High Risk</i>
T.C.	<200	200-239	>240	
LDL	<130	130-159	>160	
HDL	>70	69-34	<35	

(جدول - ۳): حد طبیعی، محدوده خطر و حد خطرناک کلسترول توتال (T.C)، LDL و HDL

در حال حاضر با توجه به نقش متفاوت و گاه متضاد اها اندازه گیری کلسترول توتال را به تنهائی گویا و کامل نمی‌دانند و بایستی نوع LP افزایش یافته مشخص شود تا بتوان اقدام به ارزیابی میزان خطر نمود. از میان لیپوپروتئین‌های پلاسمای بالا بودن میزان LDL را بعنوان یک عامل خطر مستقل (در بیماریهای شریان کرونر) ارزیابی می‌کنند (۶).

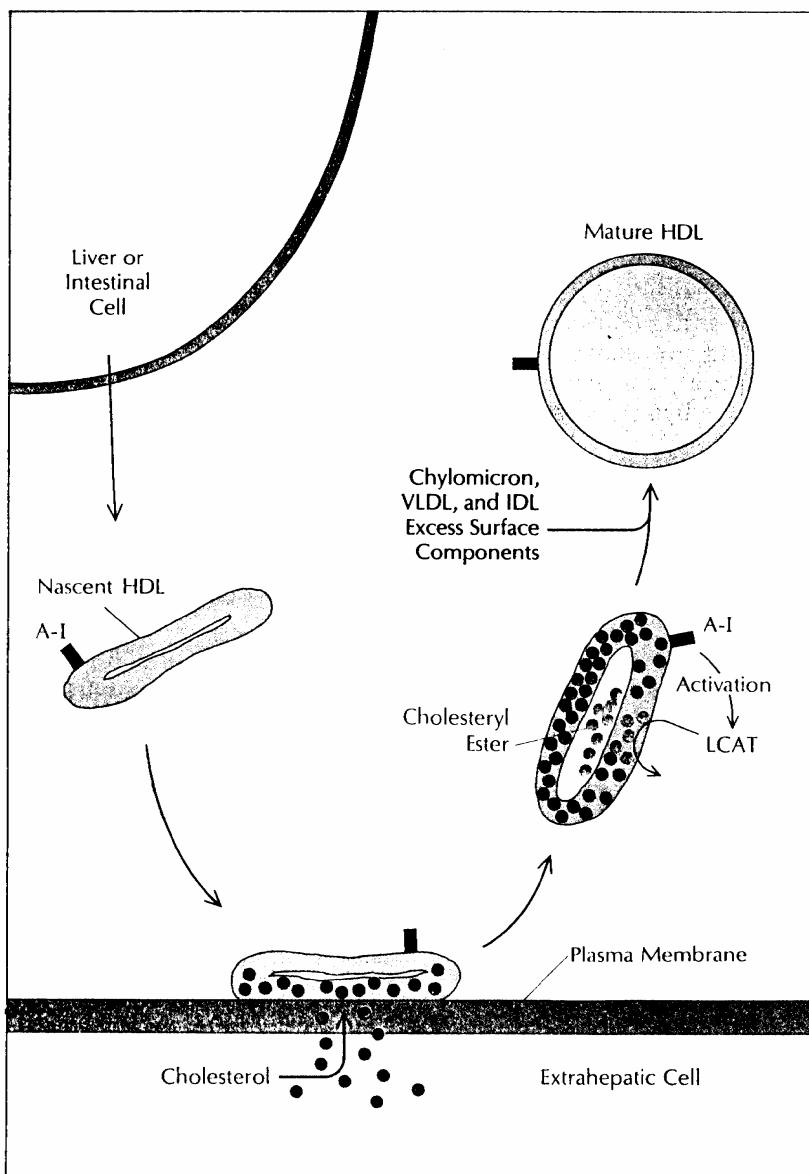
در عین حال بررسی‌های اپیدمیولوژیکی نشان داده که رابطه منفی میان آتروسکلروز و میزان HDL وجود دارد (۱). اهمیت بالا بودن میزان HDL سرم به نقشی بر می‌گردد که در بدن عهده‌دار آن است و این

نکته قابل ذکر اینکه LDL که عمدۀ ترین لیپوپروتئین حامل کلسترول است در جهت رفع نیازمندیهای سلولهای مختلف بدن به کلسترول عمل می‌کند سلولها برای ساختن غشاء جدید، سلولهای کبدی برای تولید صفراء، سلولهای مولد هورمونهای استروئیدی برای تولید آن هورمونهای، به کلسترول بعنوان ماده اولیه نیاز دارند. در یک رژیم غذایی معمولی $\frac{1}{3}$ کلسترول مورد نیاز بدن از خارج تأمین می‌شود ولی $\frac{2}{3}$ باقیمانده توسط بدن از استیل کوآنزیم-آ-تولید می‌گردد. لیپوپروتئین‌های مختلفی که ذکر شد هریک نقش خاصی را به عهده دارند و با سلولهای مشخصی قادر به برقراری ارتباط می‌شوند این ارتباط از سوی ملکولهایی با نام کلی آپولیپوپروتئین (یا به اختصار APO) بوجود می‌آید. در جدول شماره ۲- انواع LP، آپولیپوپروتئین هر کدام، محتویات و اجزاء سازنده آنها را ملاحظه می‌فرمائید.

ضمناً با توجه به نقش متفاوتی که هریک از LP‌ها می‌توانند در بروز AS داشته باشند حد نرمال - هشداردهنده و خطرناک هر کدام در جدول (۳) ذکر گردیده است.

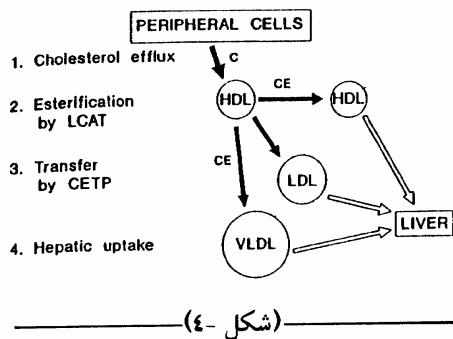
خالی از کبد رها می‌شود در بازگشت کلسترول اضافی سلوهای مرده را در خود ابانته نموده به کبد تحويل می‌دهد (شکل -۳):

نقش انتقال کلسترولهای اضافی از بافت‌های محیطی به کبد است فرآیندی که می‌توان آنرا جابجایی معکوس کلسترول ذکر نمود در واقع HDL که بصورت کیسه‌ای



(شکل -۳) HDL نوزاد از سلوی کبدی آزاد می‌شود و در حین عبور از بافت‌های محیطی کلسترولهای اضافی را در خود جای می‌دهد.

و تخلیه هسته حاوی کلسترول استری خود مجدداً بعنوان یک مخزن خالی وارد خون می‌شود. با توجه به اهمیت نقش HDL در جدول ۴ مهمترین عوامل کاهش دهنده آن ذکر گردیده است. در یک مطالعه و بررسی تازه (منتشر شده در مجله JAMA ، 1993، Vol: 269 (4) رابطه میان کاهش سطح HDL پلاسما و روند پیشرفت بعدی بیماریهای کرونر قلب مورد تأیید مجدد قرار گرفته است.



(شکل -۴)

اولین آسیبی که در جریان ایجاد آتروسکلروز واقع می‌شود تشکیل رگ چربی (fatty streak) است. مشخصه این پدیده عبارتست از تجمع ماکروفازهای

فرضیه معمولی آستکه نسبت کلسترول LDL به HDL بازتاب تعادل میان «تحویل کلسترول به بافتهای محیطی توسط LDL» و سرعت «انتقال معکوس کلسترول از بافتهای محیطی توسط HDL» است (۶).

HDL که معمولاً لیپوپروتئین آلفا (LP-α) نیز نامیده می‌شود بصورت ذرات نارس و دیسک مانند از کبد و روده به داخل خون آزاد می‌گردد این ملکول نوزاد سریعاً در پلاسما بالغ شده ظاهری کروی پیدا می‌کند. در این مسیر کلسترول آزاد در سطح HDL تحت تاثیر آنزیمی بنام لسیتن - کلسترول - آسیل - ترانسفراز (LCAT) با اسیدهای چرب استری می‌شود سپس این کلسترول استری (CE) توسط کلستریل استر - ترانسفر - پروتئین (CETP) به VLDL یا LDL انتقال می‌یابد (شکل -۴). مرحله بعدی برداشت این ملکولها توسط گیرنده‌های خاص مستقر در کبد است که نهایتاً به حذف بخشی از کلسترول پلاسما می‌انجامد (۷)، علاوه بر اینها بعضی از ملکولهای HDL مستقیماً به سلولهای کبدی وصل شده پس از چرخشی درونی (ایترنالیزه شدن) و تحویل

Factors Contributing to Low Serum HDL-Cholesterol*
Cigarette smoking
Obesity
Lack of exercise
Androgenic and related steroids
Androgens
Progestational agents
Anabolic steroids
β-Adrenergic blocking agents†
Hypertriglyceridemia
Genetic factors
Primary hypoalphalipoproteinemia

*HDL indicates high density lipoprotein.
†HDL-cholesterol lowering has not been attributed to β-blockers with intrinsic sympathomimetic activity.

(جدول -۴)

اما اسید چرب آن بجای اولئیک، لینولئیک اسید خواهد بود (تفاوت میان کلسترول استر پلاک فیری با کلسترول استر رگه چربی).

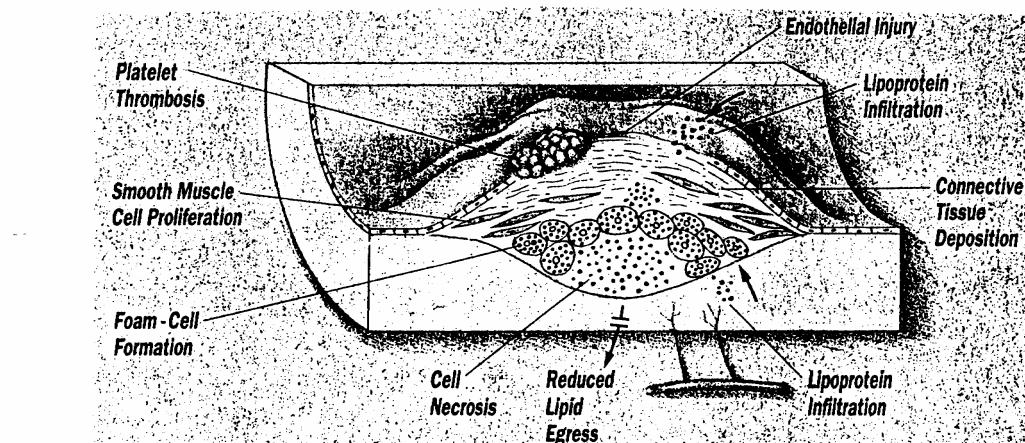
در جریان پیشرفت ضایعه پلاک فیری کلسفیه شده می تواند به نکروز یا ترومبوز و ایجاد زخم یا ضایعه منتهی شود. آسیهای اخیر با بروز علائمی همراه هستند. با آزاد شدن قطعاتی از پلاک بداخل مجرای رگ امکان ایجاد آمبولی وجود دارد این احتمال نیز هست که با ضخیم شدن پلاکها و تشکیل ترومبوز تنگی تدریجی و انسداد حاصل شود (شکل ۵-۵).

همانگونه که اشاره شد آسیب اولیه در آتروژن تشکیل رگه چربی است که با تجمع سلولهای لبریز از استرهای کلسترول (foam cell) در زیر لایه اندوتیال تداوم پیدا می کند. فومسلها، عمدتاً از مونوپویتیهای خون منشاء می گیرند. بررسی ها نشان داده که به فاصله کوتاهی از تغذیه حیوان مورد بررسی با یک رژیم غنی از کلسترول، چسبیدن مونوپویتها به اندوتیوم شریانی شروع می شود و بعد به ناحیه زیر اندوتیال نفوذ کرده در همانجا از استرهای کلسترول سرشار می گردد.

مملو از چربی (Foamcell) در زیر لایه اندوتیال عروق، تجمع و تکثیر سلولهای عضله صاف و بافت فیری (۱۲). [آغاز تشکیل رگه چربی در کودکان در آئورت است. در تمامی اطفال ده ساله صرف نظر از نژاد، جنس یا محیط رگه چربی آئورت وجود دارد که تا ۲۵ سالگی ۳۰ تا ۵۰ درصد سطح آئورت را فرامی گیرد و شاید به همین دلیل باشد که از ۳۰ سال پیش به اینطرف متخصصین اطفال تأکید می کنند که جلوگیری از آترواسکلروز شریانهای کرونر باید از سنین کودکی آغاز شود اطلاعات بعدی موجب تأیید این نظریه از سوی انتیتوی ملی بهداشت (NHI) و انجمن قلب امریکا (AHA) گردید. متعاقب این امر انجام امور زیر توصیه شد:

«کاهش چربی و کلسترول در رژیم غذائی کودکان». بعلاوه توصیه شد که بچه های را که بیشتر در معرض خطر هایپرکلسترولمیا قرار دارند شناسائی نموده تحت نظر قرار دهند (۱۳)».

مرحله بعدی تشکیل پلاکهای فیری است که تدریجیاً و به مرور زمان برجسته و گنبدهای می شوند. چربی عمدۀ در این ضایعات استرهای کلسترول است



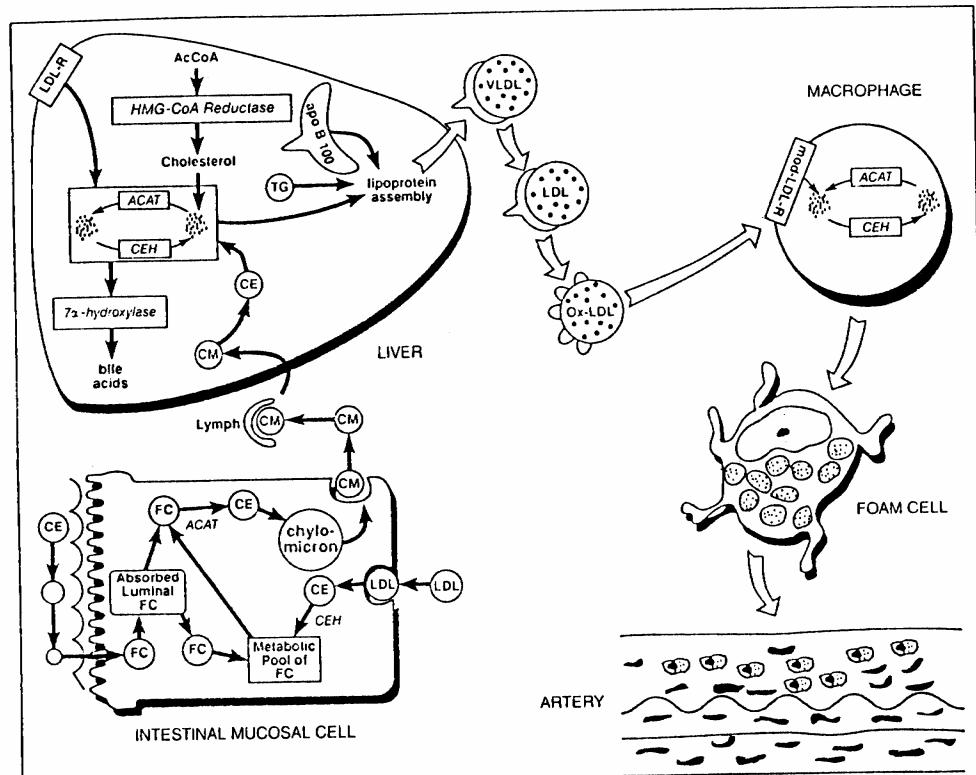
— (شکل-۵): مراحل آخر صدمات ناشی از آترواسکلروز —

مونوسيتهاي هستند که ماهيت ماکروفاژي يافته‌اند گلداشتain و همكارانش نشان دادند که LDL خون بايستي قدری تغيير پيدا کند تا بتواند توسيط مونوسيتها برداشت شده، فومسل را بوجود بياورد.

تغييري که در ملکول LDL پديد می آيد همانا اكسيدشدن آنها توسيط عواملی مثل راديکالهای آزاد است که زمينه را برای برداشت (بلع) آنها توسيط ماکروفاژها مساعد می نماید بطوریکه ملکولهای LDL موديفای شده بوسيله گيرنده‌های خاص مستقر در غشاء ماکروفاژها سريعاً برداشت می شود. اولين حادثه قابل مشاهده در آترواسکلرozy تجربی چسیدن مونوسيتهاي خون به سلولهای اندوتيلیال شريانی است

■ از ميان ليبوبروتين هاي پلاسماء، بالا بودن ميزان LDL را بعنوان يك عامل خطر مستقل (در يماريهای شريان کرونر) ارزیابی می کنند.

مطالعات دوتن از صاحبظران در زمينه ليبوبروتين ها يعني آقيان براون و گلداشتain اهميت گيرنده LDL را برای برداشت LDL به اثبات رسانيد.
۲ ميزان LDL توسيط گيرنده‌هایی که عمدتاً در كبد مستقرند برداشت می شود و مابقی آنها پس از انجام تغييراتی در فوم سل هائي جمع می شوند که خودشان



(شکل - ۶): تولد LDL از کبد و چگونگی تبدیل آن به LDL اکسید شده یا تغییر شکل یافته (OX-LDL یا mod-LDL)

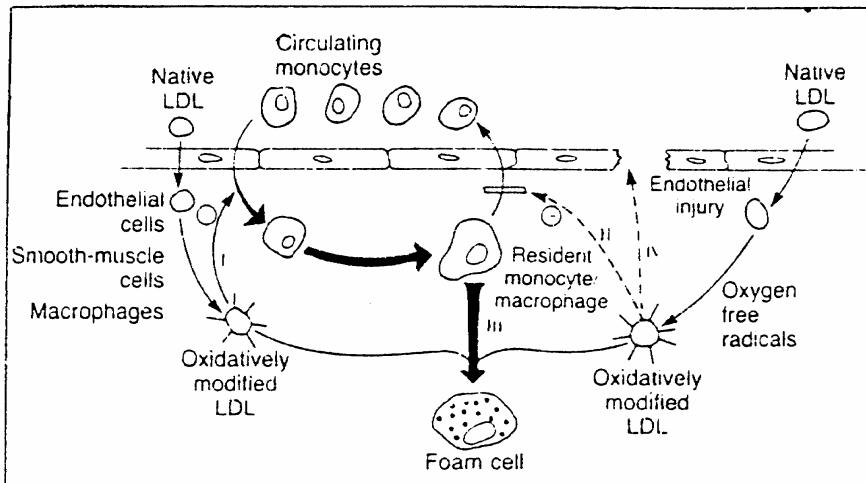
منجر به تشکیل «رگ چربی» به سرح زیر است (۱۱).

در حضور سطح پلاسمائی بالای LDL، غلظت LDL در اینتیما بالا می‌رود و بعد از اکسیده شدن موجب فراخوانی مونوپلیها به درون دیواره شریانی می‌شود. مونوپلیها در جریان عبور به گونه‌ای تغییر می‌یابند که امکان بازگشت به خون را از دست می‌دهند. از آنجاکه خود ماکروفاژ هم می‌تواند LDL را بصورت اکسیده درآورد، با بلع LDL‌های اکسیده تعداد ماکروفاژها در فضای زیر لایه اندوتیال افزایش پیدا می‌کند و کار درجهت تشکیل سلولهای اسفننجی (foam cell) (پیش می‌رود) در واقع افزایش سطح LDL پلاسما به گونه‌ای که مطرح شد موجب گسترش آسیهای عروقی «تشکیل رگ چربی» می‌گردد. از طرفی ملکول LDL اکسیده شده می‌تواند یکدستی لایه اندوتیال را بهم زده موجبات تجمع پلاکتها را در ناحیه صدمه دیده رگ فراهم نماید (۱۲).

اقدامات درمانی

بعد از شناسائی بیمارانی که در معرض خطر A-S

انکاه مونوپلیت مذکور به اینتیما (درونی ترین لایه رف مستقر در زیر لایه اندوتیال) مهاجرت می‌کند. بعضی از مواد محرك مهاجرت که «کمواترکاتنت» هستند توسط سلولهای اندوتیال شریانها ترشح شده برای مونوپلیها اختصاصی است در عین حال سلولهای عضله صاف و ماکروفاژها هم کمواترکاتنت ترشح می‌کنند. مطالعات اخیر روشن ساخته که LDL مودیفای شده بصورت اکسیداتیو نیز برای مونوپلیها خون نقش «جادب شیمیائی» را بازی می‌کند. اکسید شده به شدت سایتوکسیک است. افزودن مواد آنتی‌اکسیدان مانع این عمل می‌شود. شواهد گردآوری شده دلالت بر آن دارد که خدمات اندوتیال یک عامل مهم در آتروز نز به شمار می‌آید و سمیت سلولی (سایتوکسیسیتی) LDL اکسید شده به نحوی قابل ملاحظه موجب بروز تغییراتی در سلولهای اندوتیال گشته زمینه را برای نفوذ مونوپلیها موجود در خون یا حرکت LDL به داخل فضای زیر اندوتیالی مناسب می‌گرداند و تشکیل «رگ چربی» را شتاب می‌بخشد. با توجه به (شکل ۷) توالی وقایع



(شکل ۷): چگونگی تبدیل مونوپلیها خون به فومسل و نقش LDL در این مورد

**□ داروهای رزینی بصورت پودر بوده
بایستی آنها را در آب میوه بصورت
سوسپانسیون‌های مطلوب درآورد.**

- در حال حاضر هدف از دارو - درمانی کاهش مقدماتی LDL، VLDL و نهایتاً IDL است و در حال حاضر هایپرکلسترولمی را با داروهای پائین‌آورنده LDL کنترل می‌کنیم، افزایش HDL معمولاً بطور ثانویه و بعد از کاهش LDL واقع می‌شود. فرمول مهمترین داروهایی را که در درمان هایپرلیپیدمی تجویز می‌شوند در (شکل-۸) ملاحظه می‌فرمایید.

الف: رزین‌های تعویض کننده آنیون

در حال حاضر دو تا از این ترکیبات بصورت بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرند: کلستیرامین و کلستیپول، که از نظر ساختار شیمیائی، شکلهای داروئی و مکانیسم عمل بسیار شبیه یکدیگر می‌باشند. کلستیرامین ملح کلراید یک رزین بازی مبادله گر آنیون است که با تعویض کلر با اسیدهای صفرایی آنرا به دام انداخته همراه خود از راه روده، دفع می‌کند در غیاب این رزین بخش عمدۀ‌ای از اسیدهای صفرایی از روده

DRUG THERAPY
*Resines(Cholesty.-Colesti.)
*HMG-CoA-Rls(Lo.-Sim.-Pra.)
*Fibrates(Clo.-Sim.-Gem.)
*Antioxidant(Probucol)
*Niacin
*Fish Oil

_____ (جدول-۵) _____

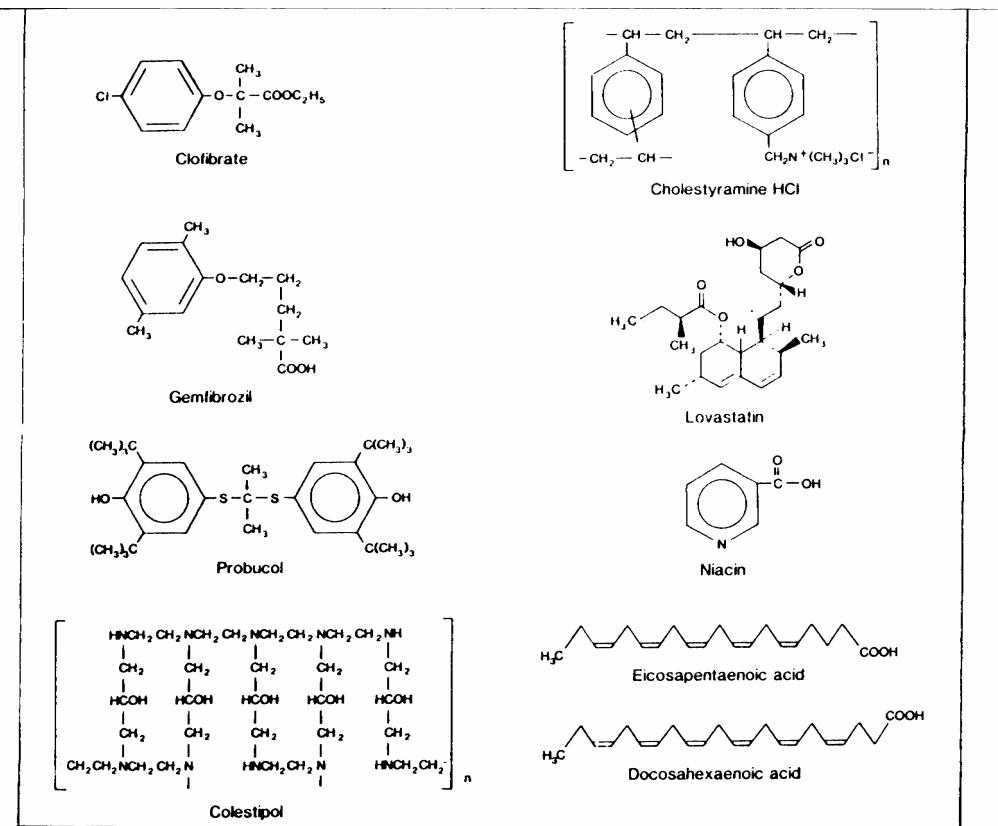
قرار دارند بایستی بیماریهای زمینه‌ای آنها تحت کنترول قرار گیرد. در زمینه کاهش چربی خون آنان نیز قبل از دست یازیدن به «دارو درمانی» بایستی از تمهدات غیرداروئی بهره جست که مهمترین این تمهدات توصیه به استفاده از رژیم غذائی مناسب است.

وجود سه عامل در رژیم غذائی سطح کلسترول را بالا می‌برد: اسیدهای چرب اشباع شده، کلسترول موجود در رژیم و مصرف کالری‌های اضافی (که منجر به چاقی می‌شود)، هدف از رژیم غذائی مناسب کاهش مصرف این سه عامل است (۸).

چربی روزانه یک رژیم غذائی مناسب بایستی بش از ۳۰ درصد کل کالری موردنیاز بدن را تأمین نماید. در مورد افراد چاق ممکنست درصد کاهش کالری به حد ۲۰ درصد برسد تا زمینه برای کاهش وزن بیمار تسهیل گردد. افراد چاق بایستی از رژیم کم کلسترول (کمتر از ۳۰۰ میلی‌گرم در روز) استفاده کنند (توجه کنیم که میزان کلسترول یک زرده تخم مرغ حدود ۲۵۰ میلی‌گرم است) و علاوه بر آن حداکثر تا ۱۰ درصد کالری مورد نیاز خود را از چربیهای اشباع شده کسب نمایند (۵)، طبعاً در کنار این تدبیرها بایستی از سایر عوامل خطر نیز اجتناب نمود (منع مصرف دخانیات، اجتناب از استرس، کنترل قند و نیز فشار خون) اهمیت برخورداری از رژیم غذائی چنانست که مصرف بهترین داروهای کاهش دهنده لیپوپروتئین‌های پلاسما بدون داشتن رژیم غذائی مناسب می‌تواند به شکست بیانجامد.

دارو - درمانی

در جدول ۵ گروههای داروئی مناسب برای این بیماران و معروفترین داروهای هر گروه ذکر گردیده است (۱۱).

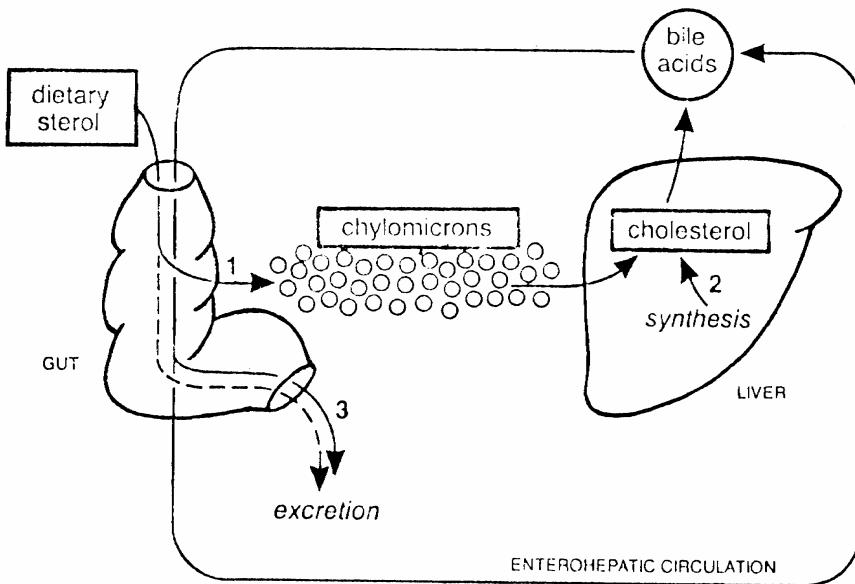


(شکل ۸): فرمول عمده‌ترین داروهایی که در درمان هایپرلیپیدمی مصرف می‌شود.

تجویز می‌شود رزین‌ها در آب نامحلول بوده تحت تأثیر آنزیمهای هاضمه قرار نمی‌گیرند و جذب هم نمی‌شوند (۱۱). کلستیرامین بطور موقت TG و VLDL را تا حدود ۲۰ درصد افزایش می‌دهد که ععمولاً این اثر ظرف ۲-۳ ماه برطرف می‌شود به حال با خاطر این احتمال بایستی از تجویز آنها برای بیمارانی که TG بالائی دارند خودداری نمود (۲).

مشکلات درمان با رزین‌ها عبارتند از ایجاد نفخ و یوست که با تهوع و سوء هضم همراه است بهتر است برای بیمار رژیمی سرشار از مایعات و فیبر تجویز گردد تا عوارض پیش گفته تا حدامکان تقلیل پیدا

باز جذب شده به کبد بر می‌گردد اما در حضور اینگونه داروها، عدم باز جذب صفترا موجب ترغیب تولید صفترا از کلسترول می‌گردد برای انجام این مهم سلوهای کبدی گیرنده‌های LDL خود را در غشاء افزایش داده بخشی از LDL پلاسمما را بعد از تبدیل کردن به صفترا از پلاسما خارج می‌نمایند تداوم این روش درمانی موجب کاهش کلسترول توتال پلاسمما بین ۱۰-۳۰ درصد می‌شود. داروهای رزینی بصورت پودر بوده بایستی آنها را در آب میوه بصورت سوسپانسیونهای مطلوب درآورد. میزان مصرف آنها در روز ۵-۲۵ گرم است که قبل از وعده‌های غذا



(شکل -۹): چرخه املاح صفرایی: کبد - روده - کبد میزان صفرای دفع شده بطور معمول بسیار اندک است.

سیموفیرات، فنوفیرات و نیز Gemfibrozil. اولین ترکیب این گروه کلوفیرات بود که بدوً مصرف گسترده‌ای یافت و برای درمان هایپرتری گلیسیریدمیا بکار رفت اما چون دلیلی برای اثبات اثرات جلوگیری کننده آن از آترواسکلروز به دست نیامد و نیز به دلیل عوارض دیررس آن مصرفش تدریجیًّا رو به کاهش گذاشت. ادعای شده که سایر مشتقات اسیدفیریک کارآتر بوده عوارض کمتری هم دارند. یکی از داروهای مدعی این خاصیت جمفیروزیل است که در امریکا و اروپا مصرف می‌شود و نیز فنوفیرات است که در اروپا به نحوی گسترده نسخه می‌گردد. مکانیسم اثر فیراتها مشابه بوده همگی آنها ترشح VLDL را از کبد کاهش می‌دهند حاصل این عمل کاهش TG پلاسما خواهد بود متعاقباً با افزایش فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز موجب کاهش TG موجود در VLDL شده آنرا به LDL تبدیل می‌نماید که در

نماید ضمناً بدليل تعویض یون‌کلر با اسیدهای صفرایی، ممکنست جذب کلر افزایش یافته منجر به اسیدوز متابولیک هایپرکلرمیک بشود.

از سوی دیگر با برداشت صفراء ممکن است چربی حذف اثر امولسیون کننده صفراء، ممکن است چربی اضافی در مدفوع ظاهر و موجب استثناوره بشود.

نکه دیگری که در تجویز رزینها بایستی بدان توجه نمود امکان اتصال بسیاری از داروهای مصرفی بیمار به رزین است: مدرهای تیازیدی، فنوباریتال، تیروکسین، وارفارین و دیژیتوکسین از این گروه داروها محسوب می‌شوند بنابراین بهتر آنستکه چندین ساعت میان مصرف داروهای نامبرده و رزین‌ها فاصله ایجاد کرد.

مشتقات اسیدفیریک
مهتمرین این ترکیبات عبارتند از: کلوفیرات،

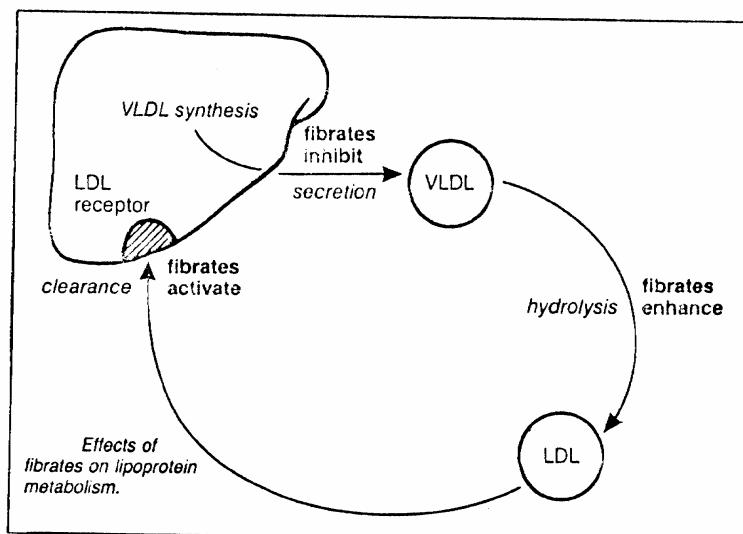
تحریک سنتر آپوپروتئین خاص این لیپوپروتئین یعنی APO.A-I است) قابل تعمق می باشد با وجود این تقلیل سطح LDL از حد ۱۰ درصد فراتر نمی رود (۵). مشتقات اسید فیریک بو سیله بیمار بخوبی تحمل شده در ۲-۵ درصد بیماران اختلالات خفیف گوارشی (دردهای شکمی - اسهال - تهوع) دیده می شود. گهگاه نیز گزارشاتی مبنی بر بروز عوارضی مثل دانه های جلدی، آلوپسی، تاری دید، افزایش وزن، ناتوانی جنسی، لکوپنی و آنمی منتشر می شود. مواردی از بروز آریتمی های دهلیزی و بطنی تنها با مصرف کلوفیرات دیده شده است (۵).

داروهایی که با مهار آنزیمهای HMG عمل می کنند

معرفی این دسته جدید از داروها امیدهای تازه ای را در درمان مبتلایان به هایپر کلسترولمیا برانگیخت (۵). در فرآیند سنتر کلسترول که از استیل کو آنزیم A صورت می گیرد بیش از ۲۰ مرحله پیاپی وجود دارد در

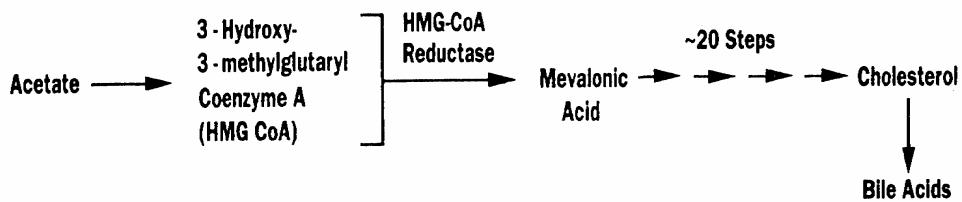
مرحله بعد از طریق بالا بردن تمایل گیرنده LDL کبدی پاکسازی آنرا از پلاسمما تشید می نماید (۱۴). کاهش TG ظرف ۳-۵ روز بعد از آغاز درمان با این دارو دیده می شود (حدود ۲۲ درصد) اما پائین آمدن کلسترول تام و یا LDL کند و تدریجی است. کاهش متوسط کلسترول تام با این دارو ۶ درصد است اما چنانچه در مبتلایان به هایپر لیپوپروتئینی فامیلی نوع III بکار روند میزان کاهش کلسترول و TG به ترتیب ۵۰ و ۸۰ درصد خواهد بود. در چنان بیمارانی تجویز کلوفیرات موجب به حرکت در آوردن ذخائر کلسترول بافتها شده منجر به تحلیل رفتن و محو شدن گرانوتوما خواهد گردید. شواهد بالینی در مورد اثرات کلوفیرات در جلوگیری از مرگ و میرهای ناشی از CAD امیدوار کننده نیست.

جمفیروزیل TG پلاسمما را ۴۰-۵۵ درصد کاهش می دهد این هدف ظرف ۳-۴ هفته درمان به دست می آید در کنار این مسئله افزایش غلظت HDL به میزان ۱۰-۲۵ درصد (که ناشی از اثر این دارو در



(شکل ۱۰) مکانیسم احتمالی اثر فیراتها

HEPATIC SYNTHESIS AND DEGRADATION OF CHOLESTEROL

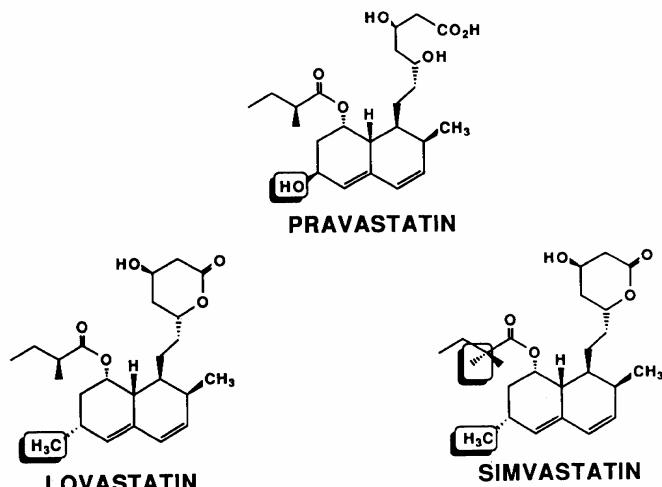


(شکل - ۱۱) چگونگی سنتز کبدی کلسترول

تمامی این بازدارنده‌ها دارای اثرات مشابهی روی چربیهای پلاسمای هستند مصرف لوواستاتین در بیمارانی که از رژیم غذائی مناسب استفاده می‌کنند به گونه‌ای وابسته به دوز سبب کاهش غلظت LDL پلاسمای از ۴۰ تا ۲۰ درصد می‌شود کاهش مختصراً هم در میزان کلسترول هر ذره LDL و VLDL بوجود آید (۵). میزان کاهش TG با این دارو تا ۲۵ درصد گزارش شده است در عین حال غلظت HDL هم حدود ۱۰-۱۳ درصد بالا می‌رود. بنظر می‌رسد که مکانیسم عمل کاهش LDL ناشی از افزایش پاکسازی LDL توسط گیرنده‌های آن باشد بعبارتی تعداد

یکی از مراحل و بعد از تشکیل هیدروکسی- متیل گلوتاریل- کوآنزیم آ (HMG-COA) (باید یک آنزیم احیاء کننده آنرا به موآلونات تبدیل نماید. این آنزیم را می‌توان با متابولیتهای حاصل از یک قارچ مهار و از پیشرفت سنتز کلسترول جلوگیری نمود. نام اولین مهارکننده این آنزیم compactin Mevastatin یا بود که توسط ژاپنیها و در سال ۱۹۷۶ بدست آمد. چندین هال بعد ترکیباتی با ساختمان مشابه تولید و روانه بازار گردیدند (شکل - ۱۱). شماری از این ترکیبات به قرار زیر می‌باشند (شکل - ۱۲):

Simvastatin و Pravastatin و Lovastatin



The structures of three HMG-CoA reductase inhibitors.

(شکل - ۱۲ -)

نیاسین یا نیکوتینیک اسید

این دارو از میانه ۱۹۵۰ وارد بازار مصرف می‌شود که حاصل تجویز آن کاهش TG و کلسترول است نیاسین باعث کاهش برداشت (uptake) کبدی اسیدهای چرب آزاد (FFA) و نیز کاهش ستر VLDL شده و از طرف دیگر کلیرانس شیلومیکرون و VLDL از پلاسمما را افزایش می‌دهد (۲) افزایش کاتابولیسم VLDL منجر به کاهش LDL می‌شود اما اثر عمدۀ دارو وقfe در ریلیز FFA از بافهای چربی است. دوز کامل نیاسین به تنهایی ۱۵-۱۰ درصد غلظت LDL را کاهش می‌دهد اما اگر با رزین بصورت توأم بکار رود این کاهش به ۶۰-۷۰ درصد خواهد رسید دوز مناسب این دارو روزانه ۲-۶ گرم است که باستی با افزایش تدریجی به آن رسید (۲). عارضه فوری مصرف نیاسین که ظرف ۳۰ دقیقه پس از مصرف دارو از راه دهان ظاهر می‌شود حالت شدید گرگفتگی و خارش در صورت، تنه و بازو هاست که عامل آنرا آزاد شدن پروستاگلاندین₁E می‌دانند، مصرف یک قرص ۳۲۵ میلی گرمی آسپرین یک ساعت قبل از مصرف نیاسین مانع ظهور عارضه مذکور می‌گردد. عوارض گوارشی عبارتند از تهوع، اسهال و سوء هاضمه، بالا رفتن ترانس آمینازها و کرآتین فسفوکیناز (CPK) امری عادی تلقی می‌شود. امکان وقوع حمله نقرسی یا مصرف این دارو زیاد است زیرا می‌تواند اسیداوریک سرم را بالا ببرد. عوارض جانبی برشمرده موجب محدود شدن مصرف نیاسین بعنوان یک داروی کاهنده کلسترول گردیده است (۲).

سایر درمانها:

گذشته از داروهایی که شرح آن گذشت به عوامل زیر هم می‌توان به اختصار اشاره کرد Probocel که بعنوان آنتی اکسیدان جهت مصرف در صنعت ساخته

گیرنده‌های LDL در کبد بالا می‌رود (۵). میزان جذب گوارشی لواستاتین را حدود ۳۰ درصد مقدار خورده شده برآورد کرده‌اند. قسمت عمده‌ای از دارو در جریان عبور اول کبدی از خون حذف می‌شود. بیش از ۹۵ درصد دارو و متابولیتها آن اتصال پروتئینی می‌یابند. تنها ۱۰ درصد متابولیت دارو از کلیه و ماقبی آن از روده دفع می‌شود.

عوارض: لواستاتین به خوبی توسط بیمار تحمل شده فاقد سمیتی غیرقابل پیش‌بینی است در کمتر از ۱۰ درصد بیماران اختلالات گوارشی، سردرد یا دانه‌های جلدی ظاهر می‌شود هر چند بروز این عوارض، قطع مصرف دارو را الزام آور نمی‌نماید. ترانس آمیناز سرم با منشاء کبدی هم در ۲ درصد بیماران بالا می‌رود اگرچه وقوع یرقان نادر است اما توصیه شده که بیماران را در ۱۵ ماه آغاز درمان هر ۴ تا ۶ هفته و بعدها هر از گاهی تحت بررسی قرار داد (۲)، در صورتیکه آنزیم ترانس آمیناز بصورت ماندگار بالا بماند یا فعالیتش زیاد شود باستی اقدام به قطع دارو نمود که در اینصورت به آهستگی به سطح طبیعی خود بازمی‌گردد. در ۱۱ درصد بیماران کراتین فسفوکیناز (CPK) نیز بالا می‌رود اگر این افزایش تا حد ۳ برابر نرمال باشد و بالا بماند و یا اینکه نشانه‌های میوپاتی آشکار شود قطع دارو الزامی خواهد شد (۵).

بروز میوپاتی در بیمارانی که بطور همزمان از عوامل فرونشان ایمنی (مثل سیکلوسپورین) یا سایر داروهای کاهش دهنده چربی (نیکوتینیک اسید) استفاده می‌کنند مکرر تر بوده ممکنست شدید باشد. از آنجاکه دوزهای بسیار زیاد لواستاتین در سگ موجب بروز کاتاراکت شده است توصیه گردیده که احتمال بروز این امر در بیماران تحت درمان با لواستاتین مورد توجه قرار گیرد (۵).

بایستی اقدامات غیرداروئی را نیز در دستور کار درمان قرار داد.

مأخذ:

- 1- Band W.S. *Hypercholesterolemia: Current therapy & Drug of future. Drug newsletter (Fact & comparisons)*, 10(9) 65-66 1991.
- 2- Belamarich P.F and Deckelbaum R.J. *Hypercholesterolemia in children: when to treat* Drug Therapy 41-42 Dec. 1990.
- 3- Bierman E.L. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 12th ed. MC Graw-Hill 995-998 1991.
- 4- Brown M.S. and Goldstein J.L. in: *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Goodman Gilman) 8th ed. Pergamon PP. 876, 881, 883, 886, 888. 1990.
- 5- Cruickshank J.M. *B-Blocker, Plasmalipids and Coronary Heart Disease. Circulation* 82 (Suppl II) 60-65, 1990.
- 6- Dujovne C.A. and Harris W.S. *Pharmacological Treatment of Dyslipidemia. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 29, 265-270, 282-283. 1989.
- 7- Frohlich J.J. and Pritchard P.H. *The clinical Significance of Serum HDL. Clin. Biochem*, 22: 417-421. 1989.
- 8- Leaf A. *Cardiovascular Effects of fish oils* Circulation 82(2) 624-626 Aug.1990.
- 9- Salonen J.T. et al. *Seum Cupper and risk of acute MI. Am.J.Epidemiol*, 134:268, 1991.
- 10- Shepherd J. and Packard C.J. *pharmalogical approaches to the modulation of plasma cholesterol TIPS* (9) 326-9 SPP. 1988.
- 11- Silskovic D.R. and White A,D. *Therapeutic potential of ACAT inhibitors as lipid lowering & TIPS*. 12 194-195 SEP.1991.
- 12- Steinberg D. et al. *Beyond cholesterol Modification of LDL that increase its atherogenicity. N.E.J. Med.* 320(14) 915, 918-921 AP,6. 1989.
- 13- Styper A.H. *A fresh look at the atherogenic remnant hypothesis. The Lancet*, 340: 289-290 Aug,1, 1992.
- 14- Wingard L.B. et al- *Human pharmacology Molecular to clinical. Wolfe publishing Ltd* PP.266-7 271-74 , 280-81 1991.

شد ولی بعدها دریافتند که می تواند در کاهش کلسترول دخالت داشته باشد ضمناً بررسی های تجربی حکایت از تأثیر داروهای آتاگونیست کلسمی در جلوگیری از گسترش و پیشرفت A-S دارد (۱۵). اما قضایت در این مورد را هنوز زودرس دانسته اند. درمانهای تلفیقی هم در مورد کاهش لیپوپروتئین های پلاسمای کارآئی افزونتری نشان داده اند و اشاره آخر آنکه در سالهای اخیر به نقش روغن ماهی در جلوگیری از بیماریهای کرونر قلب (CAD) توجه زیادی مبذول گردیده و تا حدی مکانیسم این تاثیرات مشتب بر شمرده شده است: شکار رادیکالهای آزاد اکسیژن، کاهش TG، کاهش تولید فاکتور رشد حاصل از پلاکتها (که در رشد بافت فیبری ناحیه صدمه دیده رگ دخالت دارد)، کاهش تولید فاکتور فعال کننده پلاکت و بالاخره کاهش سطح خونی فیرینوزن از جمله خواص روغن ماهی می باشد.

جمع‌بندی:

بطور کلی از آنجا که فرآیند تشکیل پلاکهای آترومهایی که نهایتاً به انسداد رگ و تبعات ناگوار آن منجر می شود سیری کند و طولانی دارد و نیز از سنین کودکی و نوجوانی آغاز می شود عاقلانه ترین کار اقدامات پیشگیرانه خواهد بود: افزایش فعالیتهای بدنی (ورزش منظم)، تعدیل رژیم غذائی (اجتناب از مصرف چربیها و در صورت لزوم استفاده از چربیهای مایع و گیاهی، به حداقل رسانیدن مصرف مواد قندی، روی آوری به منابع گیاهی)، اجتناب از کشیدن سیگار، دوری از استرس و شرایط استرس آفرین ... و بالاخره کنترل ادواری لیپوپروتئین های دخیل در پدیده آترواسکلروز، بنابراین آخرین گام بهره گیری منطقی از داروهایی خواهد بود که در این زمینه کارساز هستند اما فراموش نکنیم که حتی هنگام دارو - درمانی نیز