

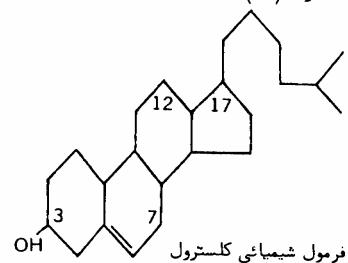
## نگاهی به افزایش کلسترول و درمان آن

### فیزیولوژی و سنتز کلسترول :

کلسترول رژیم غذایی در روده‌های کوچک جذب و از راه سیستم لنفاوی وارد خون می‌شود. کلسترول شدیداً در چربی محلول بوده و از دوراه در بدن تأمین می‌شود. یکی از راه ورود بتوسط مواد غذایی که کلسترول خارجی نامیده می‌شود و دیگری کلسترول داخلی که بتوسط سلولهای بدن ساخته می‌شود. این نوع کلسترول عملانه همراه با لیپوپروتئین‌های پلاسمای بوده و بتوسط کبد ساخته می‌شود. تقریباً نیمی از کلسترول بدن توسط بیوسنتر (حدود ۵۰۰ میلی‌گرم در روز) تهیه می‌شود که از این مقدار ۵۰٪ بوسیله کبد، ۱۵٪ توسط روده‌ها و قسمت اعظم بقیه توسط پوست ساخته می‌شود. بقیه کلسترول بدن از راه غذا تأمین می‌گردد (۲).

کلسترول یک ماده با خواص گوناگون است و قسمت اساسی ساختمان غشاء سلولهای بدن، لایه خارجی لیپوپروتئین‌های پلاسمای، اسیدهای صفرایی و هورمونهای استروئیدی مترشحه از قسمت قشری غدد فوق کلیوی، تخمدانها، بیضه‌ها و ویتامین D را تشکیل میدهد.

کلسترول در نسخ بدن ولیپوپروتئین‌های پلاسمای بصورت آزاد و با همراه یک اسید چرب با زنجیر طولانی (استرکلسترول) وجود دارد. این ماده در بسیاری از بافت‌های بدن از استریل کوآنزیم A ساخته شده و بهایتاً از بدن حذف شده و در صفراء بصورت کلسترول یا امللاح صفرایی درمی‌آید. این ماده که مشخصاً یک فرآورده حاصل از متابولیسم حیوانی است، در بعضی از غذاهای با مبدأ حیوانی مثل زرده تخم مرغ، گوشت قرمز، جگر و مغز نیز یافت می‌شود (۲).



\* گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی  
تهران - دانشکده پزشکی

میشود که این آنزیم اولین آنزیمی است که در تبدیل کلسترول به اسیدهای صفوایی دخالت میکند. این تغییرات در فعالیت آنزیمی، موجب ثابت نگهداشت مقدار کلسترول سلولها در برابر افزایش کلسترول ورودی بدن میشود. بطور کلی میتوان گفت که سلولهای پارانشیم کبدی و سلولهای مخاطی روده های کوچک که کلسترول را جذب میکنند مهمترین منبع طبیعی سنتز کلسترول بدن بحساب میآیند. سایر نسوج بدن کلسترول خود را لیپوپروتئین های پلاسما بدست میآورند. روزانه در حدود ۹۵۰ میلی گرم کلسترول در بدن ساخته میشود که قسمت اعظم آن در کبد و روده های کوچک میباشد. رژیم غذایی با کلسترول زیاد منجر به افزایش کلسترول لیپوپروتئین های پلاسما میشود. افزایش مصرف روزانه کلسترول، غلظت کلسترول پلاسما را اندکی بالا میبرد، زیرا سیستم کنترل فیدبک آنرا تنظیم میکند. رژیمهای محتوی چربی های اشباع شده غلظت کلسترول پلاسما را ۱۵-۲۵٪ افزایش میدهد، که ظاهرا "این امر ناشی از تجمع چربی در کبد است. در هیپوتیروئیدی و دیابت قندی کلسترول خون بالا میرود. هورمونهای جنسی زنانه کلسترول را پائین میآورند در حالیکه بر عکس هورمونهای جنسی مردانه کلسترول را بالا میبرند" (۳).

از نظر رابطه کلسترول با آترواسکلرزو، گزارش شده است که یک رابطه آماری بین میزانهای کلسترول سرم و وفور آترواسکلرزو و بیماری قلبی عروقی وجود دارد. در مورد آترواسکلرزو، ضایعات آتروم حاوی کلسترول و سایر اشکال چربیها در جدار شریانها بوجود می آید که در تعقیب آن، پلاکهای آتروماتوز فیروزه شده و موجب تنگی قطر شریانها و در نتیجه

استرکلستریل (شکل ذخیره ای کلسترول در بیشتر نسوج) بصورت محموله در لیپوپروتئین ها و شیلو میکرونها حمل میشود. وقتی شیلو میکرونها توسط کبد برداشت میشوند، استرهای کلسترول بوسیله اسید لیپاز موجود رلیز و مهارهای هیدرولیز شده و کلسترول آزاد میشود. این کلسترول توسط پدیده ناشناخته ای موجب کاهش فعالیت آنزیم هیدروکسی متیل گلوتاریل (HMG) کو آنزیم A رد و کنترل در سلولها میشود.

از نظر وزن ملکولی، نسبت لیپوپروتئین های مختلف سرم که کلسترول را حمل میکند از عوامل مهم بحساب میآیند. در این رابطه سه دسته لیپوپروتئین مهم وجود دارد:

۱- لیپوپروتئین بادانسیته خیلی کم (VLDL)  
۲- لیپوپروتئین با دانسیته کم (LDL)

۳- لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL)، واسطه کلسترول و برداشت استرکلستریل VLDL بداخل بسیاری از نسوج بوده و همراه آن در افزایش آتروم دخالت دارند، ولی HDL، کلسترول آزاد را از نسوج برداشت کرده و برای تبدیل آن به اسیدهای صفوایی به کبد میبرد. از طرفی ثابت شده است که کلسترول نقش اصلی را در بروز پدیده آترواسکلرزو بازی میکند که بنوبه خود میتواند منجر به بیماری های عروقی مغز، کوروئر قلب و عروق محیطی گردد. در آترواسکلرزو نسبت LDL پلاسما بالا میرود. در این رابطه HDL نه تنها موجب کاهش آتروم میشود بلکه حتی ممکن است باعث تسهیل برداشت کلسترول از جدار شریانهای مبتلا نیز بشود (از راه افزایش استریفیه کردن کلسترول و مهار جذب کمپلکس LDL کلسترول بتوسط سلولهای جدار شریانها). بعلاوه برداشت شیلو میکرونها بوسیله کبد منجر به افزایش فعالیت کلسترول N-آلfa هیدروکسیلز

میزان کلسترول در حد قابل قبول (کمتر از ۲۰۰ میلی گرم / ۱۰۰ میلی لیتر سرم) باشد، هر ۵ سال یکبار میزان کلسترول آنها اندازه گیری شود، ولی اگر این میزان کلسترول بیش از ۲۰۰ میلی گرم / ۱۰۰ میلی لیتر سرم باشد باید یک تجزیه جزء بجزء انجام یافته و میزان LDL و HDL و همچنین تریگلیسرید بررسی شود.

**• کلسترول که یک فراورده حاصل از متابولیسم حیوانی است، در بعضی از غذاهای با مبدأ حیوانی مثل زرده تخم مرغ، گوشت قرمز، جگر و معز نیز یافت میشود.**

ضمانته بیماران بایستی تحت یک رژیم غذائی با کلسترول کم قرار گرفته و هر ساله هم میزان کلسترول تام سرم آنها اندازه گیری شود (۱). بیمارانیکه کلسترول سرم آنها بالا بوده و به رژیم غذائی جواب ندهند، داوطلب برای دارود رمانی میباشند. شدت دارود رمانی بستگی به میزان افزایش کلسترول سرم، نوع هبپر لیپید می و تعداد عوامل خطرناکی دارد که بیمار را برای ابتلاء به بیماری شریان کوروئن آماده میسازد. در سالهای جدید، مطالعات متعددی این تئوری را تأیید میکنند که کاهش میزان لیپو- پروتئین سرم بخصوص فراکسیون LDL موجب نقصان خطر بیماری و مرگومیر ثانوی وابسته به بیماری شریان کوروئن میشود. معدنک افزایش فراکسیون HDL ممکن است یک اثر محافظتی برای بیماری عروق کوروئن قلب داشته باشد. نشان داده شده است که داروهای متعدد یا تجویز توازن چند دارو، نه تنها موجب کاهش کلسترول تام سرم و میزان LDL میشوند بلکه

کاهش جریان خون، تغییرات مکانیسم لخته خونی و سرانجام انسداد کامل شریانی پیش می آید. این پدیده های کی پس از دیگری بوقوع می بیوندند و منجر به حملات قلی میشوند. معهد از زمینه کامل متابولیسم کلسترول، رژیم غذائی (مثلماً "صرف زیاد اسیدهای چرب اشباع شده")، تمرینات بدنی، روش های زندگی، در علل بروز بیماری های عروق قلبی مورد بحث و جدال است (۳).

مطالعات دال برای نکه آترواسکلروز میتواند متوقف شود و حتی کاهش یابد در حال پیشرفت است. اگرچه ارزیابی داروها در این مورد پیچیده است، زیرا این حقیقت مورد توجه است که تنظیم میزان های لیپوپروتئین و متابولیسم کلسترول برای مؤثر بودن روی روند آترواسکلروز ممکن است لازم نباشد. در کنار افزایش میزان کلسترول و استرهای کلستریل، مخلوطی از عوامل دیگر نیز برای توسعه آترواسکلروز لازم بنظر میرسد.

برای کاهش تشکیل آتروم حاوی کلسترول، میتوان از تقلیل میزان کلسترول جریان خون یا افزایش غلظت HDL استفاده کرد (۳).

رژیم غذائی و داروهای کمازرا کاهش کلسترول یا افزایش HDL کلسترول با بیماری های قلبی مبارزه میکنند:

افزایش مزمن کلسترول سرم یا هبپر کلسترولی یکی از عوامل شناخته شده ای است که باعث بروز بیماری کوروئن قلب شده و منجر به مرگ میگردد.

در سال ۱۹۸۷ ۱ بنابر توصیه مجمع علمی بین المللی قلب، قرار بر این شد که میزان کلسترول سرم را در عدد زیادی از افراد بالغ مورد بررسی و ارزیابی قرار دهند. در صورتیکه

در روز، و چربی بصورت ۳۰٪ کالری، و چربی اشایع شده بصورت ۱۰٪ کالری میباشد.

همچنین باعث تقلیل خطر سیماری عروق کوروئر قلب و حتی در بعضی موارد حقیقتاً "پدیده آترواسکلرز را معکوس میکند.

**• بطور کلی میتوان گفت که سلولهای پارانشیم کبدی و سلولهای روده‌های کوچک که کلسترول را جذب می‌کنند، مهمترین منبع طبیعی سنتز کلسترول بدن بحساب می‌آیند.**

کلسترول و چربی اشایع شده در صورتی به بهترین وجه کاهش می‌بیند که تخم مرغ، گوشت قرمز، شیر کامل، کره و چربیهای اشایع شده گیاهی مانند روغن نارگیل و روغن خرما از رژیم غذایی حذف گردند. گوشت قرمز میزان کلسترول و بخصوص چربیهای اشایع شده را بیشتر از گوشت مرغ بدون پوست و ماهی بالامبرد. در جدول (۱) مقادیر کلسترول بعضی مواد غذایی آمده است.

اهمیت رژیم غذایی در کاهش کلسترول: در بعضی کشورهای غربی حدود ۵۶٪ از مردم باستی میزان کلسترول خود را پائین آورند در حالیکه این رقم در چند سال قبل ۲۵-۲۰٪ مردم را تشکیل میداد که در اینصورت باستی بتوسط رژیم غذایی یا داروئی کلسترول سرم را پائین آورند تا از وفور مرگ و میر معلول حمله‌های قلبی بکاهند.

تغییر رژیم غذایی، اولین مورد انتخاب درمان افرادی است که میزان کلسترول سرم آنها نسبتاً بالاست. هدف از تغییر رژیم غذایی، کاهش کلسترول و چربیهای اشایع شده‌ای است که در فرآورده‌های حیوانی و لبنیات بطور اشایع وجود دارند (۱).

یک رژیم غذایی متوسط در کشورهای غربی حاوی حدود ۴۰۵ میلی‌گرم کلسترول در روز و ۳۷٪ کالریهای بصورت چربی و ۱۴٪ کالری بصورت چربی اشایع شده میباشد. . تغییر رژیم غذایی بمنظور کاهش کلسترول به ۳۵ میلی‌گرم

جدول (۱) – مقایسه کلسترول موجود در غذاهای عادی (در هر ۱۰۰ گرم غذا)

نوع غذا	مقدار کلسترول (میلی‌گرم)	نوع	مقدار کلسترول (میلی‌گرم)	مقدار کلسترول (میلی‌گرم)
یک زرده تخم مرغ	۲۷۲	شیر بدون خامه	۴	
شیر کامل	۳۵	پنیر کم چربی	۱۰	
پنیر خامه داروچرب	۲۵۰	مارگارین	۰	
کره	۴۹۶	روغن نباتی مایع	۰	
گوشت خوک	۱۹۵	گوشت گوساله لاغر	۸۷	
یک سفید تخم مرغ	۰	گوشت جوجه بدون پوست	۸۵	

که قبل از سن ۶۰ سالگی دچار حمله قلبی شده‌اند دارای میزان بالائی از این نوع کلسترول بوده‌اند.

عده‌ای از محققین، سلوهای قسمتهایی از روده را که مسئول جذب کلسترول بودند مشخص کردند. این دانشمندان همچنین پیدا کردند که هپارین که یک قند پیچیده است و اغلب در روده‌ها یافت می‌شود در جذب کلسترول کمک می‌کند. قدم بعدی در این زمینه توسعه داروهایی است که موجب انسداد جذب کلسترول می‌شوند.

موضوع دیگر مسأله تری‌گلیسرید است که کارشناسان مطمئن نیستند افزایش تری‌گلیسرید یک عامل خطرناک برای بیماری قلبی باشد. معذالک مکالعات اولیه نشان داده است که بالا بودن میزان تری‌گلیسرید پلاسمای میتواند یک عامل پیشگوئی‌کننده قوی جهت مرگ و میر ناشی از بیماری قلبی بین مردانی باشد که میزان LDL کلسترول آنها پائین است.

دکتر کاستلی (Castelli) مدیر تحقیقات مرکز قلبی فرامینگتون<sup>(۱)</sup> متفاുد شده است که بالا نگهداشتن HDL بیشتر از کاستن LDL کلسترول ممکن است در تقلیل خطر بیماری عروق کوروئر قلب مؤثر باشد. وی مشاهده کرد که ۱۵٪ از حملات قلبی بین بیمارانی اتفاق میافتد که میزان کلسترول تام آنها طبیعی بوده در حالیکه این افراد دارای HDL کلسترول پائینی بودند. بهمین جهت پیشنهاد شد که HDL ممکن است عامل خطرناک مهمتر و با معنی تری نسبت به LDL، تری‌گلیسریدها یا کلسترول تام باشد که در اینصورت بالارفتن HDL کلسترول میتواند موجب کاهش خطر حملات قلبی شود.

نسبت کلسترول تام  $\frac{\text{چنانچه مساوی}}{\text{HDL}}$  ۴/۵

برای این افراد یک رژیم غذایی سرشار از کربوهیدراتهای کمپلکس و مواد فیبری توصیه می‌شود که شامل دانه‌های نباتی کامل، میوه‌های ناره و سبزیجات می‌باشد. مارگارین که قادر کلسترول بوده و تنها ۱/۸ گرم چربی اشباع شده را در هر قاشق غذاخوری داراست برگره حیوانی که حاوی ۳۱ میلی‌گرم کلسترول و ۷/۲ گرم چربی اشباع شده در هر قاشق غذا خوری می‌باشد ارجحیت دارد. روغن‌های نباتی که در حرارت اطاق بصورت مایع هستند نسبت به روغن‌های هیدروژنی که در حرارت اطاق بحالت جامد وجود دارند دارای چربی اشباع شده کمتری می‌باشند.

رژیمهای غذایی حاوی مواد فیبری محلول که باعث افزایش حجم مواد داخل روده می‌شوند و کلسترول را به سطح خود جذب می‌کنند می‌توانند میزان HDL کلسترول را بالا برده و LDL کلسترول را پائین آورند. منابع چنین مواد فیبری شامل نخله یا سبوس جو، میوجات، سبزیجات و همچنین پسلیوم است که بعنوان ملین بکار می‌رود<sup>(۱)</sup>.

● هورمونهای جنسی زنانه کلسترول را پائین می‌آورند در حالیکه بر عکس هورمونهای جنسی مردانه کلسترول را بالا می‌برند.

یافته‌های جدید راجع به کلسترول: لیپوپروتئین (a) یک نوع کلسترول است که بصورت LDL کلسترول شناخته می‌شود و از طریق حل کردن لخته‌های خونی در شریانها ممکن است در دفاع طبیعی بدن دخالت نماید. در یک مطالعه نشان داده‌اند که ۲۵٪ مردانی

بعلوه با آزمایشات دیگری که روی خرگوش عمل آوردند، پیدا کردند که داروهای مسدودکنال کلسمیم میتوانند با آترواسکلروز مقابله کرده و آنرا کاهش دهند و نام فرآوردهای که باین منظور بکاربرده شد (Israpidine) Dynacirc بوده است.

در یکی از سمینارهای علمی تحقیقی قلب امریکا، گزارشی توسط یکی از محققین سرشناس بنام Schmitz ارائه شد که نشان میدارد روغن ماهی میتواند موجب پائین آوردن چربی پلاسما، مهار تجمع پلاکتها، کاهش فشار و ویسکوزیته خون و افزایش میزان HDL بشود. بنابر یافته های همین محقق پیشنهاد شد که روغن ماهی بالقوه میتواند در معالجه درماتیت - های آتوپیک، آرتریت روماتوئید و فومون رینود مؤثر باشد. اثرات جانبی این ماده شامل افزایش زمان خونریزی، کاهش تعداد پلاکتها، کمبود ویتامین E و سمتی با ویتامین های A و D میباشد.

(۱)

آیا در بعضی موارد یک ویروس ممکن است در ایجاد آترواسکلرز دخالت داشته باشد؟ در این مورد مطالعه ای که برروی بیماران با پیوند قلبی انجام شده نشان داده است که در بیماران با پیوند قلبی که مبتلا به عفونت



سیتومگالو ویروس شده بودند، ابتلاء به آترو - اسکلروز بطور مشخص شدیدتر از دیگران بوده است. چنین عفونتی میتواند بصورت خفیف و بدون بروز علائم بالینی و با صورت ذاتالریه، ورم کبد، لوکوبینی، ورم معدی روده ای، ورم مری و یا کولیت تظاهر کند.

## داروهای مورد مصرف در افزایش کلسترول خون :

۱- اسید نیکوتینیک - یکی از داروهای دست اول در درمان هیپرکلسترولمی است که قادر به کاهش مشخص غلظت LDL و افزایش خفیف HDL میباشد. چنانچه این ماده بهمراه رزینهای جاذب اسیدهای صفرایی تجویز شود موجب نقصان بیماری کورونر قلبی میشود، بدون اینکه بیماری یا مرگ و میر مربوط به سایر علل بیماری را افزایش دهد.

متاسفانه اثرات جانبی اسید نیکوتینیک قابل ملاحظه بوده و شامل سردرد، تهوع، اسهال و سرخی صورت میباشد. چنانچه دارو را با مقدار کم (۱۰۰ - ۲۵۰ میلی گرم در روز

و تمايل به افرايش ترى گليسيريد دارند. بدين ترتيب اين مواد را در افراادي كه ترى گليسيريد بالا دارند (بيش از ۵۰۰ ميلي گرم / ۱۰۰ ميلي لیتر) به تنهائي نبایدمصرف کرد. مهمترین عارضه واضح اينداروها بيوست و باد کردن شکم است که گاهي اوقات ميتواند شديده باشد، ولی با تجويز مواد نرم کننده مدفوع مانند افرايش مواد فيبری در رژيم غذائي، اين عارضه را سادگي ميتوان درمان کرد. برای برطرف کردن اثرات جانبی اين رزینها از مصرف مسهلهای محرك بایستی اجتناب کرد، زيرا خطر توسعه وابستگی آنها در کار است.

مسئله ديگری که با تجويز رزینها پيش ميايد انتقال آنها با بسياري از داروهای آنيونيك مانند وارفارين، ديگوكسين، هورمونهاي تيروئيد و مدرهای تيازيدی میباشد. بهمن علت تجويز چنین داروهای بایستی حدود ۲-۱ ساعت قبل یا بعد از مصرف رزینهاي درگيرکننده اسيد صفراوي انجام گيرد. مصرف اين رزينها در بيماران جوان، مطبوع و مورد پسند است، ولی افراطيه سابقه بيوست شديده داشته یا آنهايکه در عين حال چندين داروي دิگر هم درياافت ميکنند و ممکن است با اين رزينها تداخل عمل داشته باشند، باید از مصرف آنها اجتناب کنند.

۳- پروبوكول (Probucol) : يك ماده لپیدو- فيليک است که LDL را ۸-۱۵٪ کاهش ميدهد. ولی چون ايندارو HDL را در حدود ۲۵٪ پائين مياورد بهمن جهت پروبوكول يك داروي خط اول در درمان هيپرليپيدمي نمیباشد. بعلاوه تا بامروز ثابت نشده است که مصرف طولاني مدت ايندارو بی خطر باشد. همچنان گزارش کرده‌اند که پروبوكول باعث طولاني

بهمناه غذا) شروع کرده و بتدریج افرايش دهند تا حد اکثر بمقادير ۳-۶ گرم (بطور منقسم ۴-۳ نوبت در روز) بررسد اين عوارض بحد اقل کاهش ميابند. بعضی از اثرات جانبی ايندارو با واسطه پروستاگلاندینها است، بنابراین تجويز يك قرص آسپيرين ۳۵ دقيقه قبل از مصرف آن، بایستی سرخی صورت، سرگیجه و سردرد بيمار را کاهش دهد. ضمناً "بنظر ميرسد بيماران نسبت باين اثرات جانبی تحمل نيز پيدا کنند. بایستی به بيمار اطلاع داده شود درصورتیکه مصرف يك وعده دارو فراموش شود، سرخی صورت و سردرد ممکن است برگشت پيدا کنند. فرآورده آهسته رهش اسيد نيكوتينيك همراه با افرايش وفور بالا رفتن فونکسيون آنزيم کبدی و زياد شدن اسيد اوريک خون ميباشد و بدين ترتيب مصرف چنین فرآورده‌اي در درمان هيپرليپيدمي دلسرد کننده است.

## • گوشت قمز ميزان گلسترون و بخصوص چربيهای اشاعر شده را بيشتر از گوشت مرغ بدون پوست و ماهی بالا ميرد.

موارد ممنوع: اسيد نيكوتينيك را در بيماران کبدی، رخم معده و بيماران با سابقه ورم مفصل نقرسي نباید تجويز کرد.

۲- رزينهاي درگيرکننده اسيد صفراوي (كوليستيرامين و كوليستيول): اين مواد موجب کاهش LDL و در نتيجه نقصان خطر بيماري عروق کوروئر قلب ميشوند. مصرف طولاني مدت آنها بی خطر و سالم است. اينداروهای روی ميزان HDL اثر مختصري داشته

بعد از گذشت ۳ سال از ۵ سال مطالعه، وفور بیماری عروق کورونر قلب تا ۵۰٪ تقلیل یافته است. ضمناً "احتمال یک تأخیر زمانی برای بروز اثر ژمفیبروزیل نیز وجود دارد. از طرف دیگر از نظر کلی، وفور مرگ و میر در گروه تحت درمان با ژمفیبروزیل بطور خفیف بالاتر بود، اما این مسئله معلوم حوادث مرگ‌های شدید و خونریزیهای داخل جمجمه‌ای است و فکر می‌شود که افزایش تعداد حوادث و مرگ‌های شدید یک یافته اتفاقی است. بر منای این مطالعات پذیرفته شده است که ژمفیبروزیل را میتوان برای هیپرکلسترولی نوع IIb (بالا بودن میزان LDL و پائین بودن HDL) مصرف کرد. با این وجود این درمان را باید برای افرادیکه به اسید نیکوتینیک یا رزین‌های درگیر کننده اسید صفرایی جواب نمیدهد و یا اثرات جانبی آنها را تحمل نمیکنند ذخیره کرد (۱)

**● چنانچه اسید نیکوتینیک بهمراه رزینهای جاذب اسیدهای صفرایی تجویز شود موجب نقصان بیماری کورونر قلبی میشود.**

۵ - دسته جدیدی از داروها که بدرمان هیپرلیپدمی اضافه شده‌اند لواستانین (Lovastin) : اولین ماده از این گروه جدید است که موسوم به مهار- کننده‌های آنزیم HMG کوآنزیم A ردوکتاز میباشد. HMG کوآنزیم A ردوکتاز آنزیم مسئول کاتالیز تولید کلسترول میباشد (۱) لواستانین قویترین ماده ضد کلسترول موجود در ایالات متحده آمریکاست. مقادیر ۴۰-۲۵%

شدن فاصله QT (زمان حقیقی دوره هر ضربان قلب) در روی الکتروکاردیوگرام میشود. اگرچه در باره ایجاد آریتمی بتوسط این دارو و مطلبی بچشم نمیخورد ولی با این وجود در بیمارانیکه سابقه بیماری قلبی یا آمادگی برای آریتمی بطنی دارند، دارو باید با احتیاط مصرف شود. بعضی یافته‌های مقدماتی پیشنهاد میکند که پروبوکول ممکن است از رسوب و انباشته شدن سلولهای چربی در جدار شریانها جلوگیری کند. ولی از طرف دیگر احتمال دارد که دارو از شکسته شدن سلولهای LDL توسط اکسیدا- سیون مانع بعمل آورده و بدین ترتیب به پلاکهای موجود در جدار شریانها اضافه شود. ۴- مشتقات اسید فیبریک: شامل کلوفیرات و ژمفیبروزیل میشود که در درمان افزایش تری‌گلیسرید خون پذیرفته شده‌اند. تری- گلیسریدها قسمتی از لیپوپرنتین‌های با دانسیته خیلی کم (VLDL) میباشد. اگرچه هنوز نشان نداده‌اند که VLDL یک عامل خطرناک و مستقل برای عروق کورونر باشد. کلوفیرات بطور مؤثر موجب کاهش تری- گلیسرید خون میشود، ولی همراه با آن سنتگهای صفرایی نیز افزایش میباشد. در چندین مطالعه دیگر نشان داده شد که در بیماران دریافت کننده کلوفیرات، میزان مرگ و میر مربوط به بیماریهای غیر قلبی بیشتر از بیماران تحت درمان با دارونما بوده است. در یک مرکز مطالعات قلبی در هلسینگی تأثیرگذرنده که ژمفیبروزیل باعث نقصان کلسترول تام و LDL (۱۵%) و فراکسیون تری‌گلیسرید (۴۳%) شده و بطور مشخص نسبت  $\frac{HDL}{LDL}$  را بالا میبرد (۱۰%). بطور کلی در بیماران تحت درمان با ژمفیبروزیل، کاهش بیماریهای عروق کورونر قلب را تا حدود ۴۳% گزارش داده‌اند. و

اجام پذیرد. درد عضلانی یکی دیگر از عوارضی است که همراه با مصرف لواستاتین در ۵٪ بیماران اتفاق میافتد. بنظر میرسد در صورت تجویز توانم لواستاتین باز مفیروزیل، میوزیت افزایش یابد. بهمین جهت بایستی به بیمار توصیه کرد چنانچه در طول درمان با لواستاتین دچار درد عضلانی غیر قابل توجیه یا احساس غیر طبیعی در لمس یا فشار عضلانی بخصوص همراه با تب و حال عمومی بد شد باید حتماً "به پزشک مربوطه مراجعه کند.

سایر اثرات زیانبار لواستاتین که مجموعاً در ۵٪ بیماران تحت درمان مشاهده میشود شامل تحریک‌گوارشی (تهوع، اسهال و یبوست)، سردرد، راشهای جلدی و بیخوابی است.

#### مقادیر درمانی لواستاتین:

لواستاتین را میتوان بقداره ۲۵-۸۰ میلی‌گرم در روز بدفعات منقسم و یا یکاره تجویز کرد. بنظر میرسد مصرف دو بار در روز لواستاتین بیشترین اثر را در کاهش کلسترول سرم داشته باشد، اگرچه تجویز مقدار یکباره آن در هنگام غروب نیز کاملاً "مؤثر است، زیرا حداکثر تولید کلسترول بدن در ساعت‌های اولیه صبح اتفاق میافتد و بدین ترتیب توجیه میشود که با تجویز یکباره آن هنگام غروب نتایج بهتر و مشخصی عاید بیمار میشود.

با وجودیکه لواستاتین خوب تحمل میشود و در تقلیل میزان LDL و کلسترول نام سرم بینهایت مؤثر است ولی استعمال آن بایستی برای بیمارانی که بداروهای درجه اول مقاوم بوده و یا اثرات جانبی آنها را تحمل نمیکنند ذخیره گردد (۱).

چنانچه مطالعات آتی، سالم بودن و بسی -

میلی‌گرم دو بار در روز آن موجب کاهش کلسترول نام سرم و LDL (حدود ۲۵-۴۵٪) میشود. همچنین در بعضی مطالعات نشان داده شده است که لواستاتین اثر مفیدی روی میزان HDL سرم نیز دارد. بعلاوه عده‌ای محقق دیگر تأثیر کرده‌اند که این ماده تری‌گلیسرید را نیز کم میکند و اثر آنرا در درمان هیپر-تری‌گلیسریدی باشبات رسانده‌اند.

اثرات زیانبار لواستاتین: در عده‌ای از بیماران که تحت درمان با لواستاتین بوده‌اند (۱۳)

- کلوفیرات بطور مؤثر موجب کاهش تری‌گلیسرید خون میشود، ولی همراه با آن وفور سنگهای صفراء و نیز افزایش می‌یابد.

نفر از ۱۰۵ بیمار) کدورت عدسی چشم دیده شده است ولی این موارد بیشتر وابسته به سن بیمار بوده و قضایت راجع باین عارضه مشکل است. برخی دیگر از محققین کدورت عدسی چشم بیماران تحت درمان بالا لواستاتین را مشابه دارونما ذکر کرده‌اند. ولی سه‌حال قبل از تجویز ایندارو و حتی یکسال بعد از درمان، امتحانات چشم پزشکی بیمار بایستی ادامه یابد. در ۹٪ بیماران دریافت کننده لواستاتین، اختلالات فونکسیون کبدی مزمن و سمح پیدا شده است. این عارضه معمولاً در ۱۶ ماهه اول درمان دیده میشود و چنانچه دارو قطع گردد عمل کبدی بحال طبیعی بر میگردد. بهمین دلیل فونکسیون کبد را در ۱۶ ماهه اول درمان هر ۴-۶ هفته بایستی ارزیابی کرد و سپس هر ۶-۱۲ ماه این بررسی

خطری لواستاتین را در طولانی مدت تأثیر کنند، میتوان آنرا جزء داروهای خط اول ضد کلسترول بحساب آورد.

اغلب اوقات جهت نقصان میزان کلسترول تام و LDL کلسترول، تجویز توأم چند دارو پیشنهاد میشود. همانطوریکه شرح داده شد رزینهای درگیر کننده اسید صفراوی توأم با اسید نیکوتینیک میتوانند مخلوط مفیدی باشند. بعضی از اثرات جانبی گوارشی یک دارو میتواند بتوسط داروی دیگر خنثی شود (مثلاً) اسهال مربوط به اسید نیکوتینیک میتواند توسط یبوست حاصل از رزینهای جاذب اسید صفراوی از بین برود.

تجویز توأم ژمفیبروزیل با رزینهای درگیر- کننده اسید صفراوی بخصوص دریماران مبتلی به هیپرلیپدمی مخلوط (افزایش توأم LDL و تریگلیسرید) میتوانند مفید واقع شوند. چون با مصرف ژمفیبروزیل خطر بروز میوزیت در کار است، بهمین جهت تجویز توأم آن با لواستاتین بایستی با احتیاط صورت گیرد و تنها وقتی که اثرات مفید آن بدون ایجاد خطر انتظار میروند، میتوان مصرف کرد.

تجویز توأم لواستاتین با رزینهای درگیر کننده اسید صفراوی با نتایج بسیار مطلوبی مواجه بوده است. موضوع قابل توجه دیگر آنکه وقتی پروپوکول به رژیم درمانی لواستاتین تنها اضافه شود یا اینکه لواستاتین بهمراه کولستیپول تجویز شود، حداقل کاهش کلسترول تام و LDL مشاهده میشود و غلظت HDL نیز نقصان نشان میدهد. بنابراین بعقیده کارشناسان تجویز توأم پروپوکول با لواستاتین احتمالاً جائز نیست.

هرچند که عده‌ای از محققین نتایج تجویز مخلوط اسید نیکوتینیک با پروپوکول و کنترل

#### کتابنامه:

- 1-Barer, P.G; Cholesteral Solutions. Amer. Druggist 200: 45 - 50 1989.
- 2-Delvin, T.M; Textbook of Bio-chemistry with chinal Correlations. Awiley Medical Co. New york. PP. 1161-68 1982.
- 3-Murray, RK; et al. Hrpfer's Bio-chemistry. 21 th ed. Appleton & Lange Co.Connecticut. PP 244-250 1988.