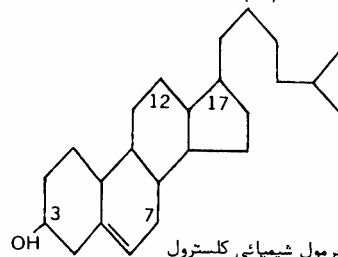


نگاهی به افزایش کلسترول و درمان آن

فیزیولوژی و سنتز کلسترل :

کلسترل رژیم غذایی در روده‌های کوچک جذب و از راه سیستم لنفاوی وارد خون میشود . کلسترل شدیداً " در چربی محلول بوده و از دوره در بدن تأمین میشود . یکی از راه ورود بتوسط مواد غذایی که کلسترل خارجی نامیده میشود و دیگری کلسترل داخلی که بتوسط سلولهای بدن ساخته میشود . این نوع کلسترل عملاً " همراه با لیپوپروتئین‌های پلاسما بوده و بتوسط کبد ساخته میشود . تقریباً " نیمی از کلسترل بدن توسط بیوسنتز (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 کلسترل بدن از راه غذا تأمین میگردد (۲) . کلسترل یک ماده با خواص گوناگون است و قسمت اساسی ساختمان غشاء سلولهای بدن ، لایه خارجی لیپوپروتئین‌های پلاسما ، اسیدهای صفراوی و هورمونهای استروئیدی مترشح از قسمت قشری غدد فوق کلیوی ، تخمدانها ، بیضه‌ها و ویتامین D را تشکیل میدهد .

کلسترل در نسوخ بدن و لیپوپروتئین‌های پلاسما بصورت آزاد و یا همراه یک اسید چرب با زنجیر طولانی (استرکلسترل) وجود دارد . این ماده در بسیاری از بافتهای بدن از استیل کوآنزیم A ساخته شده و نهایتاً " از بدن حذف شده و در صفرا بصورت کلسترل یا املاح صفراوی درمیآید . این ماده که مشخصاً " یک فرآورده حاصل از متابولیسم حیوانی است ، در بعضی از غذاهای با مبداء حیوانی مثل زرده تخم مرغ ، گوشت قرمز ، جگر و مغز نیز یافت میشود (۲) .



* گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی
تهران - دانشکده پزشکی

استرکلسترل (شکل ذخیره‌ای کلسترول در بیشتر نسوج) بصورت محموله در لیپوپروتئین‌ها و شیلومیکرون‌ها حمل می‌شود. وقتی شیلومیکرون‌ها توسط کبد برداشت می‌شوند، استرهای کلسترول بوسیله اسید لیپاز موجود در لیپوزوم‌ها هیدرولیز شده و کلسترول آزاد می‌شود. این کلسترول توسط پدیده ناشناخته‌ای موجب کاهش فعالیت آنزیم هیدروکسی‌متیل‌گلو تاریل (HMG) کوآنزیم A ردوکتاز در سلول‌ها می‌شود.

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

- ۱- لیپوپروتئین با دانسیته خیلی کم (VLDL)
- ۲- لیپوپروتئین با دانسیته کم (LDL)
- ۳- لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL)

LDL، واسط کلسترول و برداشت استرکلسترل بداخل بسیاری از نسوج بوده و همراه VLDL در افزایش آتروم دخالت دارند، ولی HDL، کلسترول آزاد را از نسوج برداشت کرده و برای تبدیل آن به اسیدهای صفراوی به کبد می‌برد. از طرفی ثابت شده است که کلسترول نقش اصلی را در بروز پدیده آترواسکلروز بازی می‌کند که بنسب خود می‌تواند منجر به بیماری‌های عروقی مغز، کرونر قلب و عروق محیطی گردد. در آترواسکلروز نسبت $\frac{LDL}{HDL}$ 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 شیلومیکرون‌ها بوسیله کبد منجر به افزایش فعالیت کلسترول N-آلفا هیدروکسیلاز

میشود که این آنزیم اولین آنزیمی است که در تبدیل کلسترول به اسیدهای صفراوی دخالت می‌کند. این تغییرات در فعالیت آنزیمی، موجب ثابت نگه داشتن مقدار کلسترول سلول‌ها در برابر افزایش کلسترول ورودی بدن می‌شود. بطور کلی می‌توان گفت که سلول‌های پارانسیم کبدی و سلول‌های مخاطی روده‌های کوچک که کلسترول را جذب می‌کنند مهمترین منبع طبیعی سنتز کلسترول بدن بحساب می‌آیند. سایر نسوج بدن کلسترول خود را از لیپوپروتئین‌های پلاسما بدست می‌آورند. روزانه در حدود ۹۰۰ میلی‌گرم کلسترول در بدن ساخته می‌شود که قسمت اعظم آن در کبد و روده‌های کوچک می‌باشد. رژیم غذایی با کلسترول زیاد منجر به افزایش کلسترول لیپوپروتئین‌های پلاسما می‌شود. افزایش مصرف روزانه کلسترول، غلظت کلسترول پلاسما را اندکی بالا می‌برد، زیرا سیستم کنترل فیدبک آنرا تنظیم می‌کند. رژیم‌های محتوی چربی‌های اشباع شده غلظت کلسترول پلاسما را ۵-۲۵٪ افزایش می‌دهند، که ظاهراً 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 درحالی‌که برعکس هورمون‌های جنسی مردانه کلسترول را بالا می‌برند (۳).

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

کاهش جریان خون، تغییرات مکانیسم لخته خونی و سرانجام انسداد کامل شریانی پیش میآید. این پدیده‌ها یکی پس از دیگری بوقوع می‌پیوندند و منجر به حملات قلبی میشوند. معه‌ذا زمینه کامل متابولیسم کلسترول، رژیم غذایی (مثلاً "مصرف زیاد اسیدهای چرب اشباع شده)، تمرینات بدنی، روشهای زندگی، در علل بروز بیماریهای عروق قلبی مورد بحث و جدال است (۳).

مطالعات دال بر اینکه 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 میزانهای 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 میرسند.

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

رژیم غذایی و داروهای که از راه کاهش کلسترول با افزایش HDL کلسترول با بیماریهای قلبی مبارزه میکنند:

افزایش مزمن کلسترول سرم یا هیپیرکلسترمی یکی از عوامل شناخته شده‌ای است که باعث بروز بیماری کورونر قلب شده و منجر به مرگ میگردد.

در سال ۱۹۸۷ بنا بر توصیه مجمع علمی بین‌المللی قلب، قرار بر این شد که میزان کلسترول سرم را در عده زیادی از افراد بالغ مورد بررسی و ارزیابی قرار دهند. در صورتیکه

میزان کلسترول در حد قابل قبول (کمتر از ۲۰۰ میلی‌گرم / ۱۰۰ میلی‌لیتر سرم) باشد، هر ۵ سال یکبار میزان کلسترول آنها اندازه‌گیری شود، ولی اگر این میزان کلسترول بیش از ۲۰۰ میلی‌گرم / ۱۰۰ میلی‌لیتر سرم باشد باید یک تجزیه جزء به جزء انجام یافته و میزان LDL و HDL و همچنین تری‌گلیسرید بررسی شود.

● کلسترول که 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.

ضمناً "بیماران بایستی تحت یک رژیم غذایی با کلسترول کم قرار گرفته و هر ساله هم میزان کلسترول تام سرم آنها اندازه‌گیری شود (۱). بیمارانیکه کلسترول سرم آنها بالا بوده و به رژیم غذایی جواب ندهند، داوطلب برای دارودرمانی میباشند. شدت دارودرمانی بستگی بمیزان افزایش کلسترول سرم، نوع هیپیرلیپیدمی و تعداد عوامل خطرناکی دارد که بیمار را برای ابتلاء به بیماری شریان کورونر آماده میسازد. در سالهای جدید، مطالعات متعددی این تئوری را تایید میکنند که کاهش میزان لیپو-پروتئین سرم بخصوص فراکسیون LDL موجب نقصان خطر بیماری و مرگ و میر ثانوی وابسته به بیماری شریان کورونر میشود. معذک افزایش فراکسیون HDL ممکن است یک اثر محافظتی برای بیماری عروق کورونر قلب داشته باشد. نشان داده شده است که داروهای متعدد یا تجویز توأم چند دارو، نه تنها موجب کاهش کلسترول تام سرم و میزان LDL میشوند بلکه

همچنین باعث تقلیل خطر بیماری عروق کورونری قلب و حتی در بعضی موارد حقیقتاً "پدیده آترواسکلروز را معکوس میکنند .

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

• بطور کلی میتوان گفت که سلولهای پارانشیم کبدی و سلولهای روده های کوچک که کلسترول را جذب می کنند، مهمترین منبع طبیعی سنتز کلسترول بدن بحساب می آیند.

اهمیت رژیم غذایی در کاهش کلسترول : در بعضی کشورهای غربی حدود ۶۰٪ از مردم بایستی میزان کلسترول خود را پائین آورند درحالیکه این رقم در چند سال قبل ۲۵-۲۰٪ مردم را تشکیل میداد که در اینصورت بایستی بتوسط رژیم غذایی یا داروئی کلسترول سرم را پائین آورند تا از وفور مرگ ومیر معلول حمله های قلبی بکاهند .

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

تغییر رژیم غذایی، اولین مورد انتخاب درمان افرادی است که میزان کلسترول سرم آنها نسبتاً "بالا" است. هدف از تغییر رژیم غذایی، کاهش کلسترول و چربیهای اشباع شده ای است که در فرآورده های حیوانی و لبنیات بطور شایع وجود دارند (۱)

یک رژیم غذایی متوسط در کشورهای غربی حاوی حدود ۴۰۰ میلی گرم کلسترول در روز و ۳۷٪ کالریهای چربی و ۱۴٪ کالری بصورت چربی اشباع شده میباشد . تغییر رژیم غذایی بمنظور کاهش کلسترول به ۳۰۰ میلی گرم

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

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

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

عده‌ای از محققین، سلولهای قسمتهائی 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 داروهائی 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 پلاسما میتواند یک عامل پیشگوئی‌کننده قوی جهت مرگ و میر ناشی از بیماری قلبی بین مردانی باشد که میزان LDL کلسترول آنها پایین است.

دکتر کاستلی (Castelli) مدیر تحقیقات مرکز قلبی فرامینگتون^(۱) متقاعد شده است که بالا نگهداشتن HDL بیشتر از کاستن LDL کلسترول ممکن است در تقلیل خطر بیماری عروق کرونر 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 بالا رفتن HDL کلسترول میتواند موجب کاهش خطر حملات قلبی شود.

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

برای این افراد یک رژیم غذایی سرشار از کربوهیدراتهای کمپلکس و مواد فیبری توصیه میشود که شامل دانه‌های نباتی کامل، میوه‌های تازه و سبزیجات میباشد. مارگارین که فاقد کلسترول بوده و تنها ۱/۸ گرم چربی اشباع شده را در هر قاشق غذاخوری داراست بر کره حیوانی که حاوی ۳۱ میلی‌گرم کلسترول و ۲/۲ گرم چربی اشباع شده در هر قاشق غذا خوری میباشد ارجحیت دارد. روغن‌های نباتی که در حرارت اطاق بصورت مایع هستند نسبت به روغن‌های هیدروژنه 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 نخاله یا سیبوس جو، میوجات، سبزیجات و همچنین پسیلیوم است که بعنوان ملین بکار میرود (۱).

• هورمونهای جنسی زنانه کلسترول را پائین می‌آورند در حالیکه برعکس هورمونهای جنسی مردانه کلسترول را بالا می‌برند.

یافته‌های جدید راجع به کلسترول:

لیوپرونتین (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

یا بیشتر باشد، نشان دهنده افزایش خطر آترواسکلروز می‌باشد. نشان داده شده است که ژمفیبروزیل (Gemfibrozil) باعث افزایش میزان HDL کلسترول شده و ضمناً LDL کلسترول را نیز پائین می‌آورد. داروهای دیگری که می‌توانند HDL را بالا ببرند شامل اسید نیکوتینیک، استروژن، فنی توئین، پرازوسین، انسولین و داروهای پائین آورنده قند خون خوراکی می‌باشند. تمرینات بدنی و کاهش وزن بدن نیز قادر به افزایش HDL هستند (۱).

آیا در بعضی موارد یک ویروس ممکن است در ایجاد آترواسکلروز دخالت داشته باشد؟

در این مورد مطالعه‌ای که بر روی 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 بصورت ذات الریه، ورم کبد، لوکوبنی، ورم معدی روده‌ای، ورم مری و یا کولیت تظاهر کند.

بعلاوه با آزمایشات دیگری که روی خرگوش عمل آوردند، پیدا کردند که داروهای مسدودکننده کانال کلسیم می‌توانند با آترواسکلروز مقابله کرده و آنرا کاهش دهند و نام فرآورده‌ای که باین منظور بکار برده شد (Dynacirc) (Israpidine) بوده است.

در یکی از سمینارهای علمی تحقیقی قلب آمریکا، گزارشی توسط یکی از محققین سرشناس بنام Schmith ارائه شد که نشان میداد روغن ماهی می‌تواند موجب پائین آوردن چربی پلاسما، مهار تجمع پلاکتها، کاهش فشار و ویسکوزیته خون و افزایش میزان HDL شود. بنابر یافته‌های همین محقق پیشنهاد شد که روغن ماهی بالقوه می‌تواند در معالجه درماتیت-های آتوپیک، آرتریت روما توئید و فنومن رینود مؤثر باشد. اثرات جانبی این ماده شامل افزایش زمان خونریزی، کاهش تعداد پلاکتها، کمبود ویتامین E و سمیت با ویتامین‌های D و A می‌باشد (۱).

داروهای مورد مصرف در افزایش کلسترول خون:

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

متأ سفانه اثرات جانبی اسید نیکوتینیک قابل ملاحظه بوده و شامل سردرد، تهوع، اسهال و سرخی صورت می‌باشد. چنانچه دارو را با مقادیر کم (۱۰۰ - ۲۵۰ میلی‌گرم در روز

بهمراه غذا) شروع کرده و بتدریج افزایش دهند تا حد اکثر بمقادیر ۳-۶ گرم (بطور منقسم ۳-۴ نوبت در روز) برسد این عوارض بحد اقل کاهش مییابند. بعضی از اثرات جانبی ایندارو با واسطه پروستاگلاندینها است، بنابراین تجویز یک قرص آسپیرین ۳۰ دقیقه قبل از مصرف آن، بایستی سرخی صورت، سرگیجه و سردرد بیمار را کاهش دهد. ضمناً "بنظر میرسد بیماران نسبت باین اثرات جانبی تحمل نیز پیدا کنند. بایستی به بیمار اطلاع داده شود در صورتیکه مصرف یک وعده دارو فراموش شود، سرخی صورت و سردرد ممکن است برگشت پیدا کنند. فرآورده آهسته رهش اسید نیکوتینیک همراه با افزایش وفور بالا رفتن فونکسیون آنزیم کبدی و زیاد شدن اسید اوریک خون میباشد و بدین ترتیب مصرف چنین فرآورده ای در درمان هیپرلیپیدمی دلسزد کننده است.

● گوشت قرمز میزان کلسترول و بخصوص چربیهای اشباع شده را بیشتر از گوشت مرغ بدون پوست و ماهی بالا میبرد.

موارد ممنوع: اسید نیکوتینیک را در بیماران کبدی، زخم معده و بیماران با سابقه ورم مفصل نقرسی نباید تجویز کرد.

۲- رزینهای درگیر کننده اسید صفراوی (کولستیرامین و کولستییول): این مواد موجب کاهش LDL و در نتیجه نقصان خطر بیماری عروق کورونر قلب میشوند. مصرف طولانی مدت آنها بی خطر و سالم است. اینداروها روی میزان HDL اثر مختصری داشته

و تمایل به افزایش تری گلیسرید دارند. بدین ترتیب این مواد را در افرادی که تری گلیسرید بالا دارند (بیش از ۵۰۰ میلی گرم / ۱۰۰ میلی لیتر) به تنهایی نباید مصرف کرد. مهمترین عارضه واضح اینداروها بیوست و باد کردن شکم است که گاهی اوقات میتواند شدید باشد، ولی با تجویز مواد نرم کننده مدفوع مانند افزایش مواد فیبری در رژیم غذایی، این عارضه را بسادگی میتوان درمان کرد. برای برطرف کردن اثرات جانبی این رزینها از مصرف مسهلهاى محرک بایستی اجتناب کرد، زیرا خطر توسعه وابستگی با آنها در کار است.

مسأله دیگری که با تجویز رزینها پیش میآید اتصال آنها با بسیاری از داروهای آنیونیک مانند وارفارین، دیگوکسین، هورمونهای تیروئید و مدرهای تیازیدی میباشد. بهمین علت تجویز چنین داروهایی بایستی حدود ۱-۲ ساعت قبل یا بعد از مصرف رزینهای درگیر کننده اسید صفراوی انجام گیرد. مصرف این رزینها در بیماران جوان، مطبوع و مورد پسند است، ولی افرادی که سابقه بیوست شدید داشته یا آنهائیکه در عین حال چندین داروی دیگر هم دریافت میکنند و ممکن است با این رزینها تداخل عمل داشته باشند، باید از مصرف آنها اجتناب کنند.

۳- پروبوکول (ProbucoI): یک ماده لیپو-فیلیک است که LDL را ۸-۱۵٪ کاهش میدهد. ولی چون ایندارو HDL را در حدود ۲۵٪ پائین میآورد بهمین جهت پروبوکول یک داروی خط اول در درمان هیپرلیپیدمی نمیشد. بعلاوه تا با امروز ثابت نشده است که مصرف طولانی مدت ایندارو بی خطر باشد. همچنین گزارش کرده اند که پروبوکول باعث طولانی

شدن فاصله QT (زمان حقیقی دوره هر ضربان قلب) در روی الکتروکاردیوگرام میشود. اگر چه در باره ایجاد آریتمی بتوسط این دارو 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 اکسیداسیون سیون ممانعت بعمل آورده و بدین ترتیب به پلاکهای موجود در جدار شریانها اضافه شود.

۴- مشتقات اسید فیبریک: شامل کلوفیبرات و ژمفیروزیل میشود که در درمان افزایش تری‌گلیسرید خون پذیرفته شده‌اند. تری - گلیسریدها قسمتی از لیوپروتئین‌های با دانسیته خیلی کم (VLDL) میباشند. اگر چه هنوز نشان نداده‌اند که VLDL یک عامل خطرناک و مستقل برای عروق کورونری باشد. کلوفیبرات بطور مؤثر موجب کاهش تری - گلیسرید خون میشود، ولی همراه با آن سنگهای صفراوی نیز افزایش مییابد. در چندین مطالعه دیگر نشان داده شد که در بیماران دریافت کننده کلوفیبرات، میزان مرگ و میر مربوط به بیماریهای غیر قلبی بیشتر از بیماران تحت درمان با دارونما بوده است. در یک مرکز مطالعات قلبی در هلستینگی تأیید کردند که ژمفیروزیل باعث نقصان کلسترول تام و LDL (۱۰٪) و فوآکسیون تری‌گلیسرید (۴۳٪) شده و بطور مشخص نسبت $\frac{HDL}{LDL}$ را بالا میبرد (۱۰٪). بطور کلی در بیماران تحت درمان با ژمفیروزیل، کاهش بیماریهای عروق کورونری قلب را تا حدود ۴۳٪ گزارش داده‌اند. و

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

● چنانچه اسید نیکوتینیک به‌مراه رزینهای جاذب اسیدهای صفراوی تجویز شود موجب نقصان بیماری کورونری قلبی میشود.

۵ - دسته جدیدی از داروها که بدرمان هیپرلیپیدمی اضافه شده‌اند لوآستاتین (Lovastatin): اولین ماده از این گروه جدید است که موسوم به مهارکننده‌های آنزیم HMG کوآنزیم A ردوکتاز میباشند. HMG کوآنزیم A ردوکتاز آنزیم مسئول کاتالیز تولید کلسترول میباشد (۱) لوآستاتین قویترین ماده ضد کلسترول موجود در ایالات متحده آمریکا است. مقادیر ۲۰ - ۴۰

میلی گرم دو بار در روز آن موجب کاهش کلسترول تام سرم و LDL کلسترول (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 تأیید کرده‌اند که این ماده تری‌گلیسرید را نیز کم میکند و اثر آنرا در درمان هیپرتری‌گلیسریدمی باثبات رسانده‌اند. اثرات زیانبار لواستاتین: در عده‌ای از بیماران که تحت درمان با لواستاتین بوده‌اند (۱۳)

● کلوفیبرات بطور مؤثر موجب کاهش تری‌گلیسرید خون میشود، ولی همراه با آن وفور سنگهای صفراوی نیز افزایش می‌یابد.

انجام پذیرد. درد عضلانی یکی دیگر از عوارضی است که همراه با مصرف لواستاتین در ۵/۵% بیماران اتفاق می‌افتد. بنظر میرسد در صورت تجویز توأم لواستاتین با ژمفیروزیل، میوزیت افزایش یابد. بهمین جهت بایستی به بیمار توصیه کرد چنانچه در طول درمان با لواستاتین دچار درد عضلانی غیر قابل توجه 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 بیوست)، سردرد، راشهای جلدی و بیخوابی است.

مقادیر درمانی لواستاتین:

لواستاتین را میتوان بمقدار ۲۰-۸۰ میلی‌گرم در روز بدفعات منقسم و یا یکباره 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 ساعات اولیه صبح اتفاق می‌افتد و بدین ترتیب توجه 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 تام 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 بی-

نفر از ۱۰۰ بیمار) کدورت عدسی چشم دیده شده است ولی این موارد بیشتر وابسته به سن بیمار بوده و قضاوت راجع باین عارضه مشکل است. برخی دیگر از محققین کدورت عدسی چشم بیماران تحت درمان بالواستاتین را مشابه دارونما ذکر کرده‌اند. ولی بهر حال قبل از تجویز ایندارو و حتی یکسال بعد از درمان، امتحانات چشم پزشکی بیمار بایستی ادامه یابد. در ۱/۹% بیماران دریافت‌کننده لواستاتین، اختلالات فونکسیون کبدی مزمن و سمج پیدا شده است. این عارضه معمولاً در ۱۶ ماهه اول درمان دیده میشود و چنانچه دارو قطع گردد عمل کبدی بحال طبیعی برمیگردد. 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 نائید 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 درگیرکننده 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 پیوست حاصل از رزینهای جاذب اسید صفراوی از بین برود).

تجویز توأم ژمفیروزیل با رزینهای درگیرکننده اسید صفراوی بخصوص در بیماران مبتلی به هیپرلیپدمی مخلوط (افزایش توأم LDL و تری گلیسرید) میتوانند مفید واقع شوند. چون با مصرف ژمفیروزیل 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 میرود، میتوان مصرف کرد. تجویز توأم لواستاتین با رزینهای درگیرکننده اسید صفراوی با نتایج بسیار مطلوبی مواجه بوده است. موضوع قابل توجه دیگر آنکه وقتی پروبوکول به رژیم درمانی لواستاتین تنها اضافه شود یا اینکه لواستاتین به همراه کولستیپول تجویز شود، حداقل کاهش کلسترول تام و LDL مشاهده میشود و غلظت HDL نیز نقصان نشان میدهد. بنابراین بعقیده کارشناسان تجویز توأم پروبوکول با لواستاتین احتمالاً جایز نیست.

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

رژیم غذایی را نیز مفید دانسته اند و همچنین مصرف توأم پروبوکول و کولستیپول را سودمند تشخیص داده اند. جدیداً "راهنما و برنامه های تازه ای برای بیماران مبتلا به هیپرلیپدمی ارائه داده اند که برای کمک بیشتر و معالجه مؤثرتر این بیماران است.

همیشه مسأله طول مدت درمان، سالم بودن رژیم درمانی و اثرات جانبی داروها را بایستی مد نظر قرار داد تا بقیه عمر بیمار، که احتمالاً "تحت درمان با داروهای ضد چربی قرار میگیرد مطمئن بوده، و با مسأله بدتری مواجه نشود (۱).

کتابنامه:

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