

المحتويات

6.....	الملخص
9.....	Abstract
11.....	مقدمة
14.....	المعالجة الدوائية بالستاتينات
18.....	آلية العمل
19.....	الحوادث الدوائية
20.....	التأثيرات العلاجية
20.....	تقليل ثلاثيات الغليسريد
20.....	تأثيرُ الستاتينات على مستويات HDL-C
21.....	تأثيرُ الستاتينات على مستويات LDL-C
21.....	التأثيرات الضارة والتداخلات الدوائية
21.....	السُميّة الكبدية
22.....	الاعتلال العضلي
24.....	الاعتبارات الأخرى
36.....	أمراض القلب الوعائية
38.....	تعريف
38.....	مرض القلب التاجي أو الإكليلي
38.....	الآلية المرضية لأمراض القلب التاجية
41.....	الأمراض الدماغية الوعائية
41.....	الآلية المرضية للأمراض الدماغية الوعائية
45.....	الأمراض الشريانية المحيطية
45.....	الآلية المرضية لأمراض الشرايين المحيطية
48.....	عوامل الخطورة
50.....	أرقام في CVD
52.....	أسباب قدرة الستاتينات على تخفيض مخاطر CVD
59.....	الخلاصة والخاتمة
60.....	المراجع

جدول بالأشكال التوضيحية

18.....	الشكل 1 آلية عمل الستاتينات
34.....	الشكل 2 صيغة الأتورفاستاتين
34.....	الشكل 3 صيغة البرافاستاتين
34.....	الشكل 4 روزوفاستاتين
35.....	الشكل 5 صيغة السيمفاستاتين
35.....	الشكل 6 صيغة الفلوفاستاتين
40.....	الشكل 7 مرض الشريان الاكليلي
43.....	الشكل 8 الانصمام في الأوعية الدماغية
44.....	الشكل 9 الأمراض الدماغية الوعائية
46.....	الشكل 10 الأمراض الشريانية المحيطية
49.....	الشكل 11 عوامل خطورة CVD
50.....	الشكل 12 القاتل رقم 1 في العالم: أمراض القلب الوعائية
51.....	الشكل 13 معدل الوفيات بأمراض القلب في الولايات المتحدة من 2014-2016 حسب CDC
52.....	الشكل 14 الأدوار المتعددة للستاتينات في تقليل مخاطر CVD

جدول الاختصارات

الكلية الأمريكية لأمراض القلب / الوكالة الأمريكية لأمراض القلب	ACC/AHA
الأمراض القلبية الوعائية العصيدية	ASCVD
كوليسترول البروتين الشحمي نخفض الكثافة	LDL-C
معادلة الأقران المجمعين	PCE
القوات الامريكية لخدمات الوقاية	USPSTF
الوكالة الوطنية للشحوم	NLA
3-هيدروكسي-3 ميثيل غلوتاريل كواينزيم A	HMG-CoA
البروتين الشحمي منخفض الكثافة جداً	VLDL
كوليسترول البروتين الشحمي مرتفع الكثافة	HDL-C
وكالة الغذاء والدواء	FDA
ناقلة أمين الألانين	ALT
فرط كوليسترول الدم العائلي متخالف الزيجات	heFH
أمراض القلب الوعائية	CVD
منظمة الصحة العالمية	WHO

خلايا عضلية ملساء	SMCs
النوبة الإقفاريّة العابرة	TIA
جزئة الالتصاق الوعائي	VCAM
أوكسيد النتروز	NO
أوكسيد نتروز سينيّاز	NOS
البروتين الجاذب الكيميائي للوحيدات	MCP

الملخص

الخلفية: الستاتينات هي فئة من الأدوية المخفضة للكوليسترول، ارتبطت نسبة الكوليسترول العالية بالأمراض القلبية الوعائية، ووجد أن أدوية الستاتين تقي من أمراض القلب الوعائية والوفاة عند أولئك الذين هم في خطر الإصابة بها. يوجد أدلة قوية على أن هذه الأدوية فعالة لعلاج الأمراض القلبية الوعائية في المراحل المبكرة من المرض (الوقاية الثانوية) وأولئك المعرضين لخطر مرتفع ولكن من دون الأمراض القلبية الوعائية (الوقاية الأولية). يُشكّل مصطلحُ أمراض القلب الوعائية مصطلحاً عاماً لمجموعةٍ من الحالات التي تُصيب القلب والأوعية الدموية، ويكون في الغالب مصحوباً بتوضعاتٍ للشحوم والليبيدات على الشرايين أو ما يُعرف بحالة تصلب العصيدى وزيادةٍ خطيرةٍ تشكّل الخثرات الدموية، كما يُمكن أن يكون مصحوباً بتخرّبٍ وضررٍ في شرايين أيّ عضوٍ مثل شرايين الدماغ أو القلب أو الكليتين أو العين.

آلية عمل الستاتينات في الأمراض القلبية الوعائية: تعمل الستاتينات على تحسين الوظيفة البطانية المعتمدة والمستقلة عن الكوليسترول. كما أن تخفيض الكوليسترول يُعدّل من حيوية الصفيحة العصيدية، وبالتالي يُقلّل من الالتهاب الوعائي ومن تفعيل الكريات البيضاء. وبذلك يُمكن القول أن الستاتينات تحسّن من الوظيفة البطانية من خلال تقليل مستويات الكوليسترول المصلية.

بعض الدراسات التي قالت بأن الستاتينات حسّنت الوظيفة البطانية قبل أن تُقلّ مستويات الكوليسترول بشكلٍ كبير، وقد يُعزى ذلك جزئياً إلى زيادة التعبير عن إنزيم سينثاز أكسيد النترىك البطاني eNOS بوجود نقص الأكسجة وoxLDL. تُثبّط

الستاتينات التعبير عن ما قبل طليعة ET-1 وتقلل من تنظيم ET-1 ومن مستقبلات الأنجيوتنسين 1 بأسلوبٍ يعتمدُ على Rho-A . تُؤثر الستاتينات أيضاً على الجملة الحالّة للفبرين في العضلات الملساء الوعائية والخلايا البطانية. يُعتبر المثبّط لمفعّل للبلاسمينوجين من النمط 1 (PAI-1) أحد المثبّطات الرئيسيّة الداخليّة لمفعّل البلاسمينوجين النسيجي، ويكونُ ارتفاعُ مستوى PAI-1 عاملاً خطورةً مستقلّ للأمراض القلبية الوعائية، ويكونُ مصحوباً بأمراض التصلّب العصيدي. تزيد الستاتينات من التعبير عن مفعّل البلاسمينوجين النسيجي وتثبّط التعبير عن PAI-1. تُحرّض الستاتينات التعبير عن إنزيم هيم أوكسيجيناز-11-HO، وهو بروتين استجابة للشدّة ويحرّض استجابةً للتعرّض للأشعّة فوق البنفسجية ولسايتوكينات وللجذور الحرّة. يؤدّي تحريضُ HO-1 إلى تدرّك الهيم إلى أحادي أوكسيد الكربون و biliverdin، الذي ينقلبُ لاحقاً إلى بيليروبين مُضاد أكسدة، ويمنعُ HO-1 كذلك تطوّر التصلّب العصيدي.

أدوية الستاتين فعالة في خفض الوفيات في الأشخاص الذين يعانون من وجود الأمراض القلبية الوعائية مسبقاً. كما يُدعى المرضى المعرضين لمخاطر عالية للإصابة بمرض القلب إلى استعمال هذه الأدوية. في المتوسط، من الممكن ان تخفض الستاتين الكوليسترول LDL بنسبة 1.8 مليمول / لتر (70 ملغ / ديسيلتر) وهو ما يترجم إلى انخفاض يقدر ب 60% في عدد الحوادث القلبية) [نوبة قلبية](#)، أو موت قلبي مفاجئ) وتخفيض 17% من خطر السكتة الدماغية بعد العلاج على المدى الطويل.

الخلاصة: تدعم البيانات بوضوح استخدام العقاقير المخفضة للكوليسترول للوقاية الأولية في الأفراد المعرضين لمخاطر عالية، والذين تكون الاستراتيجية فعالة من

حيث التكلفة وتتجاوز الفوائد المخاطر. ليس من المؤكد ما إذا كانت الوقاية الأولية مفيدة للأفراد المعرضين لمخاطر منخفضة أو متوسطة.

Abstract

BACKGROUND: Statins are a class of cholesterol-lowering medication, and have been shown to prevent cardiovascular disease and mortality in those who have risk factors. There is strong evidence that these drugs are effective for treating CVD in the early stages of the disease (secondary prevention) and those at high risk but without CVD (primary prevention). The term cardiovascular disease is a general term for a group of conditions that affect the heart and blood vessels, and it is often accompanied by deposits of fats and lipids on the arteries or what is known as atherosclerosis, and by the increased risk of blood clots forming, which can also be accompanied by blood clots in many organs such as brain, heart, kidneys, or eyes.

Statins' Mechanism of Action in Cardiovascular Disease: Statins improve cholesterol-independent and dependent endothelial function. Lowering cholesterol can also modify the vitality of the atherosclerotic plate, and thus reduce vasculitis and the activation of white blood cells. It can be said that statins improve endothelial function by reducing serum cholesterol levels.

Some studies have reported that statins improved endothelial function before cholesterol levels were significantly reduced, in part due to increased expression of eNOS in the presence of hypoxia and oxLDL. Statins suppress the expression of the pre-procuring ET-1 and downregulate ET-1 and the angiotensin 1 receptor in a Rho-A-dependent manner. Statins also affect the fibrinolytic system of vascular smooth muscle and endothelial cells. PAI-1 level is an independent risk factor for cardiovascular disease, associated with

atherosclerotic disease. Statins can increase expression of tPA and suppress expression of PAI-1. Statins can also induce the expression of HO-1, a stress-responsive protein that is induced in response to exposure to ultraviolet light, cytokines, and free radicals. Induction of HO-1 leads to the degradation of heme to carbon monoxide and biliverdin, which is subsequently converted to the antioxidant bilirubin, and HO-1 also prevents the development of atherosclerosis.

Statins are effective in reducing mortality in people with pre-existing CVD. Patients at high risk of developing heart disease are also encouraged to use these drugs. On average, statins can lower LDL cholesterol by 1.8 mmol/L (70 mg/dL), which translates into an estimated 60% reduction in the number of cardiac events (heart attack, sudden cardiac death) and a 17% reduction in stroke risk after long-term treatment.

CONCLUSION: The data clearly support the use of statins for primary prevention in high-risk individuals, for which the strategy is cost-effective and the benefits outweigh the risks. It is not established whether primary prevention is beneficial for individuals at low or moderate risk.

مقدمة

الستاتينات هي فئة من الأدوية المخفضة للكوليسترول عبر تثبيط الانزيم HMG-CoA reductase، الذي يلعب دورا مهما في تصنيع الكوليسترول في الكبد، الذي بدوره يصنع ما نسبته 70% من المجموع الكلي [للكوليسترول](#) في الجسم. ارتبطت نسبة الكوليسترول العالية بالأمراض القلبية الوعائية، ووجد أن أدوية الستاتين تقي من أمراض القلب الوعائية والوفاة عند أولئك الذين هم في خطر الإصابة بها. يوجد أدلة قوية على أن هذه الأدوية فعالة لعلاج الأمراض القلبية الوعائية في المراحل المبكرة من المرض (الوقاية الثانوية) وأولئك المعرضين لخطر مرتفع ولكن من دون الأمراض القلبية الوعائية (الوقاية الأولية). تعمل الستاتينات على خفض مستويات الكوليسترول الضار ، كما أنها تخفض كوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة أكثر من الأنواع الأخرى من الأدوية. تعمل هذه الأدوية على خفض الكوليسترول عن طريق إبطاء إنتاج الكوليسترول وزيادة قدرة الكبد على إزالة الكوليسترول الضار الموجود بالفعل في الدم.

إن إرشادات الممارسة السريرية توصي الناس عموما في محاولة "تعديل نمط الحياة"، بما في ذلك اتباع نظام غذائي لخفض [الكوليسترول](#) وممارسة الرياضة البدنية، قبل استخدام الستاتين. حيث أن أدوية الستاتين أو أي من الأدوية الأخرى المخفضة للكوليسترول يُوصى بها لأولئك الذين لا يستوفون أهداف خفض الدهون من خلال النظام الغذائي وتغيير نمط الحياة.

تشير الأدلة إلى أن أدوية الستاتين فعالة في الوقاية من أمراض القلب عند أولئك الذين يعانون من ارتفاع الكوليسترول لكن ليس لديهم تاريخ مرضي لأي

من [أمراض القلب](#). في عام 2013، وجدت أبحاث مؤسسة كوكرين انخفاضا في خطر الموت وبعض المخاطر الأخرى بدون أي دليل أثار جانبية للعلاج بالستاتينات. يوصي المعهد الوطني للصحة (NICE) باستخدام أدوية الستاتين كعلاج للبالغين حيث يقدر خطر الإصابة بأمراض القلب الوعائية لديهم خلال 10 سنوات بنسبة أكبر من 10%. توجيهات الكلية الأمريكية لأمراض القلب (ACC) ومنظمة القلب الأمريكية (AHA) توصي باستخدام علاج الستاتين للوقاية الأولية من أمراض القلب الوعائية في البالغين الذين يعانون من ارتفاع نسبة الكوليسترول (>LDL 190 mg/dL). ومع ذلك، النقاد مثل Steven E. Nissen يقول أنه لم يتم التحقق من صحة توجيهات الـ AHA/ACC، وأنها تبالغ في تقدير الخطر بنسبة 50% على الأقل، وتوصي باستخدام الستاتين لأولئك الذين لن يستفيدوا من العلاج،

أدوية الستاتين فعالة في خفض الوفيات في الأشخاص الذين يعانون من وجود الأمراض القلبية الوعائية مسبقا. كما يُدعى المرضى المعرضين لمخاطر عالية للإصابة بمرض القلب إلى استعمال هذه الأدوية. في المتوسط، من الممكن ان تخفض الستاتين الكوليسترول LDL بنسبة 1.8 مليمول / لتر (70 ملغ / ديسيلتر) وهو ما يترجم إلى انخفاض يقدر بـ 60% في عدد الحوادث القلبية) [نوبة قلبية](#)، أو موت قلبي مفاجئ) وتخفيض 17% من خطر السكتة الدماغية بعد العلاج على المدى الطويل.

تشير الإرشادات الصادرة عن فريق عمل الخدمات الوقائية الأمريكية والكلية الأمريكية لأمراض القلب وجمعية القلب الأمريكية إلى أربع مجموعات رئيسة من الأشخاص الذين قد تساعدهم الأدوية الخافضة للكوليسترول:

- **الأشخاص غير المصابين بأمراض القلب والأوعية الدموية الذين لديهم عامل خطورة أو أكثر للأمراض القلبية الوعائية ويرتفع لديهم خطر الإصابة بالنوبة القلبية خلال 10 سنوات.** تشمل هذه المجموعة الأشخاص الذين يعانون من داء السكري أو ارتفاع الكوليسترول أو ارتفاع ضغط الدم أو الذين يدخنون وترتفع لديهم نسبة خطر الإصابة بالنوبة القلبية خلال 10 سنوات عن 10% أو أكثر.
- **الأشخاص الذين يعانون بالفعل من الأمراض القلبية الوعائية المتعلقة بتصلب الشرايين.** تشمل هذه المجموعة الأشخاص الذين أصيبوا بنوبات قلبية، أو سكتات دماغية ناجمة عن انسداد في أحد الأوعية الدموية، أو سكتات دماغية خفيفة (نوبات إقفارية عابرة)، أو مرض الشريان المحيطي، أو جراحة سابقة لفتح الشرايين التاجية أو استبدالها.
- **الأشخاص الذين لديهم نسبة مرتفعة للغاية من البروتين الدهني المنخفض الكثافة، أو الكوليسترول ("الضار").** تشمل هذه المجموعة البالغين الذين لديهم مستويات من الكوليسترول الضار تبلغ 190 ملغم/ديسيلتر (4.92 ملليمول/لتر) أو أعلى.
- **المصابون بالسكري.** تشمل هذه المجموعة البالغين الذين تتراوح أعمارهم بين 40 و75 عاماً المصابين بالسكري ويتراوح مستوى كوليسترول البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة لديهم بين 70 و189 ملغم/دل (1.8 و4.9 ملليمول/لتر)، خاصة إذا كان لديهم دليل على وجود أحد أمراض الأوعية الدموية أو عوامل الخطر الأخرى لأمراض القلب مثل ارتفاع ضغط الدم أو التدخين.

المعالجة الدوائية بالستاتينات

يُشكّل فهمُ المستويات المثاليّة من الليبوبروتينات أمراً مُساعداً (الجدول 1) ، وقد أوصت دلائل ACC/AHA الإرشاديّة عام 2014 باستعمال جرعاتٍ مثبتةٍ من الستاتينات لمرضى لديهم خطورة بدلاً من تحقيق أهداف نوعيّة لمستويات الليبوبروتينات، وقد تعرّفت دلائل ACC/AHA الإرشاديّة على أربع مجموعاتٍ مُستفيدةٍ من الستاتينات أو على أربع جمهراتٍ من المرضى من المرجح أن يستفيدوا من المعالجة بالستاتينات. ينبغي أن تُقدّم الستاتينات للمرضى الذين لديهم تاريخ سابق بالإصابة بـ ASCVD وأولئك الذين لديهم مستويات LDL-C مرتفعة أعلى أو تُساوي 190 mg/dl.

الجدول 1: تصنيفُ مستويات اللبيدات البلازمية (mg/dl)	
HDL-C غير	
مرغوب	<130
فوق المرغوب	130-159
الحدّ الأعلى المرتفع	160-189
مرتفع	190-219
مرتفع للغاية	220≤
HDL-C	
منخفض	<40
مرتفع (مرغوب لتأثيراته)	>60
LDL-C	
مثالي عند الخطورة المرتفعة	<70

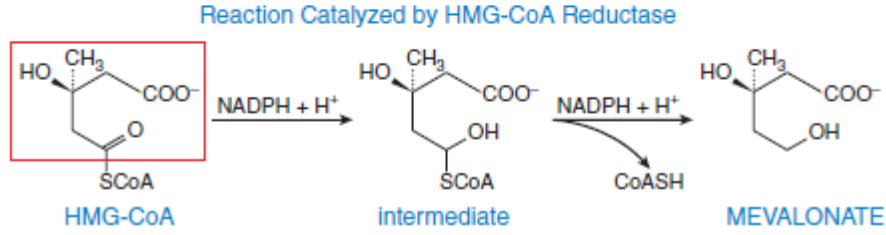
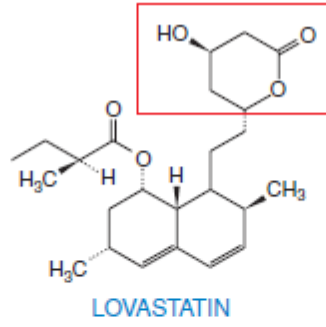
مرغوب	<100
فوق المرغوب	100-129
الحدّ الأعلى المرتفع	130-159
مرتفع	160-189
مرتفع للغاية	190≤
ثلاثيات الغليسريد	
طبيعي	<150
الحدّ الأعلى المرتفع	150-199
مرتفع	200-499
مرتفع للغاية	500≤

للوّقايةِ الأوّليّةِ عند مرضى بأعمار 40-79 سنة، ولديهم مستويات LDL تتراوحُ بينَ 70-189 mg/dl، يوصى باستعمال PCE للتعرف على المرضى المرّجّحين أكثر للاستفادة من المعالجة. يختصرُ الجدول 2 توصيات ACC/AHA لاستعمال الستاتينات عند البالغين، وفي نوفمبر من عام 2016، قامت USPSTF بإطلاق توصياتٍ بشأن استعمال الستاتينات في الجمهرة التي تحتاجُ إلى وقاية أوّليّة، وقد بُنيت تلك التوصياتُ على تلك الموجودة في دلائل ACC/AHA للمُساعدة أكثر في التعرف على مرضى الخطورة المرتفعة ومنحهم الوقاية الأوّليّة. تستفسرُ USPSTF استعمال ستاتينات بكثافةٍ عالية في دلائل ACC/AHA الإرشاديّة لعام 2014، وبدلاً من ذلك فهي توصي بكثافةٍ منخفضةٍ إلى متوسّطة من الستاتينات للوقاية الأوّليّة عند المرضى.

الجدول 2				
USPSTF 2016	NLA 2015	ACC/AHA 2014	ATPIII 2004	
10 سنوات PCE	عوامل الخطورة المستخدمة لـ ASCVD و FRS و PCE وغيرها	10 سنوات PCE	10 سنوات FRS عوامل خطورة CHD	استراتيجية تقييم الخطورة
الوقاية الأولية عند مرضى ذوي خطورة	المرضى الذين هم فوق LDL الهدف	مرضى من مجموعات مستفيدة من الستاتينات	المرضى الذين هم فوق LDL الهدف	المرشّحين للمعالجة
شدة منخفضة إلى متوسطة	تعايير لتحقيق LDL الهدف	شدة متوسطة إلى مرتفعة	تعايير لتحقيق LDL الهدف	شدة الستاتينات الموصى بها
يوصى بالاستاتينات إذا كان خطورة 10 سنوات \leq 10% والعمر 40-75 سنة. مقارنة خاصة بالمرضى إذا كانت خطورة 10 سنوات إلى 7.5% مع عامل خطورة قلبية وعائية واحد أو أكثر. لا يُوصى بالاستاتينات إذا	مجموعات الخطورة ومستويات LDL الهدف: خطورة عالية جداً (LDL الهدف <70) إذا كان ASCVD أو DM + عوامل خطورة متعددة أو مرحلة انتهائية لضرر في أحد الأعضاء. خطورة مرتفعة (LDL الهدف <100) إذا كان هناك 3 أو أكثر من عوامل الخطورة، DM + 0-1 عامل	مجموعات الاستفادة الأربعة من الستاتينات: - إذا كان ≤ 21 سنة، ASCVD سريري، كثافة مرتفعة من الستاتين (أو متوسطة إذا كان >75 سنة). - إذا كان ≤ 21 سنة، $LDL \geq 190$ ، كثافة مرتفعة من الستاتين. - 40-75 سنة، DM و LDL (70-189) كثافة متوسطة (أو	مجموعات الخطورة ومستويات LDL الهدفية: مرتفع الخطورة: (LDL الهدف <100، اختياري <70) إذا كان CHD أو عامل خطورة مكافئ أو $FRS \geq 20\%$. متوسط إلى مرتفع الخطورة: (LDL الهدف <130، اختياري <100) إذا كانت عوامل الخطورة	التوصيات

كان العمر \leq 75 سنة	خطورة، مرض كلوي مزمن، أو خطورة مرتفعة بالحساب. خطورة مرتفعة (LDL الهدف <100) إذا كان هناك 2 أو أكثر من عوامل الخطورة، أو خطورة مرتفعة بالحساب. خطورة مرتفعة (LDL الهدف <100) عامل خطورة	مرتفعة إذا كان $ASCVD \geq 7.5$. - LDL 40-75 سنة، كثافة متوسطة إلى مرتفعة إذا كان $ASCVD \geq 7.5$	≥ 2 أو كان FRS 10% أو $<20\%$. متوسط الخطورة: (LDL الهدف <130) وتبدأ المعالجة إن كان $LDL > 160$ إذا كان هناك ≥ 2 من عوامل الخطورة أو كان $FSR < 10\%$ منخفض الخطورة: (LDL الهدف <160) وتبدأ المعالجة إن كان $LDL > 190$ إذا كان هناك 0 أو 1 عامل خطورة.
-------------------------	---	--	---

نظراً الحجم المهيول للدلائل على تناقص خطورة ASCVD مع العلاجات المخففة للبيدات القادم من التجارب على الستاتينات، فقد كانت الكثافة المناسبة للمعالجة بالستاتينات والمُسندة بالدليل علامةً فارقةً في المعالجة الدوائية للاضطرابات اليبيدات الدموية.



الشكل 1 آلية عمل الستاتينات

تُعدُّ تلك الأدوية مثبِّطاتٍ تنافسيَّةٍ لإنزيم ريدكتاز HMG-CoA، الذي يقومُ بتحفيز المرحلة الأولى والمحدَّدة لمعدَّل الاصطناع الحيوي للكوليسترول. يُمكنُ للجرعاتِ العالية من الستاتينات الأكثر قوَّة (مثل atorvastatin و simvastatin و rosuvastatin) أن تُنقِصَ أيضاً من مستويات ثلاثيات الغليسيريد التي تُحدثها المستويات المرتفعة من VLDL. يُظهرُ الشكلُ أعلاه تمثيلاً لبنية الستاتين والتفاعل الذي يُحفِّزه إنزيم ريدكتاز HMG-CoA.

آلية العمل

تُبدي الستاتينات معظم تأثيراتها الخافضة لمستويات LDL من خلال قطعة مُشابهة لحمض ميفالونني التي تُثبِّط بشكلٍ تنافسيٍّ إنزيم ريدكتاز HMG-CoA. ومن خلال تثبيطِ تحوُّل HMG-CoA إلى ميفالونات، تعملُ الستاتينات على تثبيط مرحلة مبكرةٍ ومحدَّدة لمعدَّل اصطناع الكوليسترول حيويًّا، ما يؤدي إلى زيادة التعبير عن جين مستقبل LDL. تقترحُ بعضُ الدراسات أن بإمكان الستاتينات أيضاً أن تُقلِّل من مستويات LDL من خلال تحسين إزالة طلائع LDL (VLDL و IDL)

ومن خلال تقليل الإنتاج الكبدي من VLDL. يُعتَقَدُ أن تناقصَ اصطناع الكوليستيرول، وهو مكونٌ مطلوبٌ لاصطناع VLDL، هو السبب في قدرة الستاتينات على تقليل الإنتاج الكبدي من VLDL.

الحرائك الدوائية

بعد أن تُعطى فمويًا، يكونُ امتصاصُ الستاتينات المعوي متفاوتًا (30-85%)، وتُعطى جميعُ الستاتينات، عدا lovastatin و simvastatin، على شكل حمض β -هيدروكسي، وهو الشكل الذي يُثَبِّط ريدكتاز HMG-CoA. يُقدِّم simvastatin و lovastatin على شكل لاکتونات غير فعّالة، ويجبُ أن تتحوَّل في الكبد إلى حموضها β -هيدروكسي الموافقة: حمض سيمفاستاتين وحمض لوفاستاتين. هناكُ مرورُ كبدي أولٌ شديد لجميع الستاتينات، حيثُ يتواسطُ ناقلُ الأيونات العضويّة OATP1B1 عمليةَ قبطها. يكونُ الاصطناعُ الكبدي للكوليستيرول بحدّه الأقصى بين منتصف الليل والساعة 2:00 صباحًا، ولذلكُ يجبُ أن تُؤخذ الستاتينات التي تملكُ عمرَ نصفٍ 4 ساعات أو قل (عدا atorvastatin و rosuvastatin) في المساء، إلا أن كلاً من atorvastatin و rosuvastatin يملكان أعمارَ نصفيةً طويلة، ويُمكنُ أن تُؤخذَ في أوقاتٍ أُخرى من اليوم.

نظرًا للقبط المكثف أثناء المرور الكبدي الأول، يتفاوتُ التوافرُ الحيويُّ الجهازِي للستاتينات ومستقلباتها الكبدي بين 5% و 30% من الجرعات المُقدِّمة. تمتلكُ مستقلبات جميع الستاتينات، ما عدا pravastatin و Fluvastatin، فعاليةً مُثبِّطةً لإنزيم ريدكتاز HMG-CoA. وتحتُ شروطِ الحالة المستقرّة، يُمكنُ أن نجدَ كمياتٍ صغيرةً من الدواء الأصل ومستقلباته الناتجة في الكبد في الدوران الجهازِي. تكونُ الستاتينات ومستقلباتها مرتبطةً ببروتينات البلازما بنسبةٍ تزيدُ عن 95%،

باستثناء pravastatin ومستقلباته، حيثُ تبلغُ النسبةُ 50% فقط. تُحقَّق الستاتينات قَمَّةَ تراكيزها البلازمية خلال 1-4 ساعات، ويبلغُ العمرُ النصفِي للمركَّبات الأصلية 1-4 ساعات، باستثناء rosuvastating atorvastatin اللذان يملكان عمر نصف يُقاربُ 20 ساعة، و simvastating الذي يبلغُ عمرُ نصفه حوالي 12 ساعة. قد يُسهمُ عمرُ النصفِ الأطول لكل من rosuvastating atorvastatin في فعاليتيهما الأكبر الخافضةً للكولسترول. يقومُ الكبدُ بتحويلِ حيويٍّ لجميع الستاتينات، لذلكُ فإنَّ أكثرَ من 70% من مستقلبات الستاتينات تُطرحُ عن طريق الكبد مع البراز.

التأثيرات العلاجية

تقليل ثلاثيات الغليسيريد

تتناقصُ مستويات ثلاثيات الغليسيريد الأعلى من 250mg/dl باستخدام الستاتينات، وتتشابهُ نسبةُ التناقصِ المئوية المحقَّقة مع النسبةِ المئوية لتناقص LDL-C.

تأثيرُ الستاتينات على مستويات HDL-C

استبعدت جميعُ الدراسات على مرضى مُعالجين بالستاتينات بشكلٍ منهجي المرضى الذين لديهم مستويات منخفضةً من HDL-C، أما في الدراسات التي كانَ المرضى لديهم مستويات مرتفعةً من LDL-C ومستوياتٍ متناسبةٍ مع الجنس من HDL-C (40-50 mg/dl عند الرجال و 50-60mg/dl عند النساء)، كانَ هناكُ زيادةً بنسبةٍ 5%-10% في HDL-C، بصرفِ النظر عن الجرعة المُستخدمة من الستاتين. مع ذلك، ففي المرضى الذين كانت مستويات HDL-C منخفضةً (<35mg/dl)، فقد تختلفُ الستاتينات بتأثيرها على مستويات HDL-C.

ولذلك هناك حاجة لمزيد من الدراسات لتأكيد فيما إذا كانت تأثيرات الستاتينات على HDL-C عند مرضى لديهم مستويات منخفضة من HDL-C مهمة سريريًا.

تأثير الستاتينات على مستويات LDL-C

أظهرت العلاقة بين الاستجابة والجرعة لجميع الستاتينات أن الفعالية الخافضة لمستويات LDL-C خطية لوغاريتمية، حيث يتناقص LDL-C بنسبة 6% مع كل تضاعف للجرعة، وبالتالي تتحقق التأثيرات القصوى على مستويات الكوليسترول البلازمية خلال 7-10 أيام. تكون الستاتينات فعالة عند تقريباً عند جميع المرضى الذين لديهم مستويات HDL-C مرتفعة، ويكون الاستثناء عند مرضى hoFH، الذين لديهم استجابة ضعيفة جداً للجرعات المعتادة لأن الآليات جين مستقبل LDL الاثنيين سيشفّران مستقبلات LDL معطلة.

التأثيرات الضارة والتداخلات الدوائية

السُميّة الكبدية

تكون السُميّة الكبدية الخطيرة أمراً نادراً وغير متوقع، وتحدث بمعدل حالة من أصل مليون كل سنة، وتوصي دلائل ACC/AHA بقياس ALT قبل البدء باستخدام الستاتينات، ولكن ومنذ 2012، لم تعد FDA توصي بالمراقبة الروتينية لفعالية ALT أو غيرها من إنزيمات الكبد بعد البدء بالمعالجة بالستاتينات والسبب يعود إلى أن المراقبة الدورية الروتينية لم تُظهر فائدةً في كشف أو منع الأذية الكبدية الخطيرة. يجب أن تُقيم الإنزيمات الكبدية عند مرضى لديهم أعراض سريرية تُوحى بأذية كبدية بعد البدء أو بعد تغيير المعالجة في الستاتينات (وذلك ما أوصت به FDA عام 2012).

الاعتلال العضلي

يُعدُّ الاعتلال العضلي التأثير الضارَّ الرئيسي المصاحب لاستعمال الستاتينات، ويُشيرُ الاعتلال العضلي إلى طيفٍ واسعٍ من الشكاوى العضليَّة، والتي تتراوحُ بينَ الألمِ أو الضعفِ العضلي الخفيف (*myalgia*) وبينَ الانحلال الريدي *rhabdomyolysis* المُهدِّد للحياة. تتزايدُ خطورةُ التأثيرات الضارة على العضلات مع جرعة الستاتين وتركيزها في البلازما، وبالتالي ستكونُ العوامل التي تُثبِّطُ تحطيمَ الستاتينات مصحوبةً بزيادةٍ خطيرةٍ للاعتلال العضلي، وتشملُ تلكَ العواملُ التقدُّمَ في السنِّ (خاصةً > 80 سنة) والقصور الكبدِي أو الكلوي والفتراتُ المُحيطةُ بالعمليَّات الجراحيَّة وقياسُ الجسمِ الصَّغيرِ وقصورِ الدرق غير المُعالج. لا يُعتبرُ قياسُ فعاليَّة الكرياتينين كيناز الروتينيني ما لم يكن المريضُ يتناولُ دواءً آخر يُزيدُ من خطورة الاعتلال العضلي وانحلال الريديَّات. تحدثُ معظمُ تداخلاتُ الستاتينات الأكثر شيوعاً مع الفيبرات *fibrates* وخاصَّةً *gemfibrozil* (38%) ومع *cyclosporine* (4%) ومع *digoxin* (5%) ومع *warfarin* (4%) ومع الصادَّات الحيويَّة من زمرة الماكروليدات (3%) ومع مُضادَّات الفطور من زمرة الأزول (1%). تشملُ الأدويةُ الأخرى التي تزيدُ من خطورة الاعتلال العضلي المُحرَّضُ بالستاتينات كل من *niacin* (نارداً) ومثبِّطات بروتياز *HIV* و *amiodarone* و *nefazodone*.

يعملُ *Gemfibrozil*، وهو الدواء الأكثرُ شيوعاً بإحداثه اعتلالاً عضلياً محرَّضاً بالستاتينات، يثبِّطُ قبضَ الأشكالِ الفعَّالة لحمض الهيدروكسي الموافق للستاتين إلى داخل الخلايا الكبدية بواسطة *OATP1Ba* ويتداخل مع عمليَّة التحوُّل لمعظم الستاتينات بواسطة إنزيمات الغلوكورونيداز، ويُمكنُ للإيتاء المتزامن لـ

Gemfibrozil مع الستاتين أن يُضعف تقريباً من التراكيز البلازمية لحموض هيدروكسي الستاتينات. عندما تُعطى الستاتينات مع النياسين niacin، قد يحدث الاعتلال العضلي ربّما بسبب زيادة تثبيط الاصطناع الحيوي للكوليسترول في العضلات الهيكلية (تداخل على الحرائك الدوائية). قامت FDA في عام 2016 بسحب الموافقة التي كانت منحها لمشاركة دوائية بين الستاتينات مع الفيبراتes أو مع النياسين niacin.

تكون الأدوية التي تتداخل مع الستاتينات هي تلك التي تُستقلب بشكل رئيسي بواسطة إنزيمات CYP3A4 والتي تشمل صادات معينة من زمرة الماكروليد (erythromycin) ومضادات آزول الفطرية (itraconazole) و cyclosporine و nefazodone، مضاد اكتئاب من زمرة فينيل بيرازين، ومثبطات بروتياز HIV و amiodarone. تكون تلك التداخلات على الحرائك الدوائية مصحوبة بزيادة المستويات البلازمية من الستاتينات ومستقلباتها الفعالة. يُستقلب كل من simvastating lovastating Atorvastatin بشكل رئيسي بواسطة إنزيمات CYP3A4 و 3A5، بينما يُستقلب معظم Fluvastatin (50-80%) بواسطة CYP2C9 إلى مستقلبات غير فعالة، ولكن يمكن أيضاً لإنزيمات CYP3A4 و CYP2C8 أن تُساهم في استقلابه. من ناحية أخرى لا يُستقلب Pravastatin إلى أي حد ملحوظ بإنزيمات CYP، ويُطرح بشكله غير المتغير في البول، ونظراً إلى أن pravastatin و Fluvastating و rosuvastating لا تُستقلب بشكل كبير بواسطة إنزيمات CYP3A4، فهي أقل الستاتينات تسبباً باعتلال عضلي عندما تُعطى مع تلك الأدوية المؤهبة، ولكن يجب تقييم الفوائد المُصاحبة لمشاركة المعالجة مع أي ستاتين مع مخاطر حدوث اعتلال عضلي.

الاعتبارات الأخرى

يجب أن يكون اختيار الستاتين نوعياً للمريض وبناءً على عوامل مثل التكلفة والتداخلات الدوائية والأضرار المحتملة والشدة أو الكثافة المطلوبة. تتصف جرعات الستاتينات بكونها منخفضة أو متوسطة أو مرتفعة الشدة أو الكثافة (الجدول 3)، وتعتمد على درجة تخفيض LDL-C المتوقع (تتراوح بين 30-60%).

الجدول 3: كثافة أو شدة الستاتينات حسب نسبة التناقص في مستويات LDL-C بالجرعة اليومية		
كثافة مرتفعة	كثافة متوسطة	كثافة منخفضة
تقلل LDL بمقدار 50% أو أكثر.	تقلل LDL بين 30%-50%	تقلل LDL بأقل من 30%
<p>Atorvastatin 40-80 mg</p> <p>Rosuvastatin 20-40 mg</p>	<p>Atorvastatin 10-20 mg</p> <p>Fluvastatin 40 mg مرتين يومياً</p> <p>Fluvastatin XL 80 mg</p> <p>Lovastatin 40 mg</p> <p>Pitavastatin 2-4 mg</p> <p>Pravastatin 40-80 mg</p> <p>Rosuvastatin 5-10 mg</p> <p>Simvastatin 20-40 mg</p>	<p>Fluvastatin 20-40 mg</p> <p>Lovastatin 20 mg</p> <p>Pitavastatin 1 mg</p> <p>Pravastatin 10-20 mg</p> <p>Simvastatin 10 mg</p>

قد يكونُ pravastating Rosuvastatin أكثرُ الستاتينات تحملاً، ويجبُ أخذها بالاعتبار عند مرضى اعتلالات عضلية سابقة مع ستاتينات أخرى. يزيدُ امتصاصُ Lovastatin عندما يؤخذ مع الطعام، ويجبُ تشجيعُ المرضى على تناول وجبتهم المسائية. وتبعاً لتحذيرات FDA عام 2012، ينبغي ألا يُستعملَ simvastatin بالمشاركة مع cyclosporine أو مع مثبّطات بروتياز HIV أو مع erythromycin أو gemfibrozil. بالنسبة للمرضى الذي يتناولون amlodipine أو amiodarone، فلا يجبُ أن تتعدّى الجرعةُ اليوميةُ من 20mg simvastatin، ولا يجبُ أن يُستعملَ أكثرُ من 10mg من simvastatin عند مُشاركته مع diltiazem أو verapamil. وقد ارتفعت المخاوف بشأن ضعفٍ محتملٍ في الإدراك مُصاحب للاستعمال الستاتينات، رغمَ أن مُراجعةَ البيانات المنشورة لم تُشر إلى أن الستاتينات قد تؤذي الإدراك. بالمقابل، أشارت دراساتٌ أخرى إلى إمكانية أن تمتلك الستاتينات دوراً في منع الخرف. تحملُ الجرعاتُ المرتفعةُ من الستاتينات خطورةً أكبر لتطوّر داء سكرّي، إلا أن تأثيرات الستاتين المفيدة على الحوادث ASCVD ووفياتها تفوقُ أيّ خطورةٍ متزايدة لتطوّر أو تعزيز داء سكرّي. يُعدُّ Atorvastatin الخيار الأفضل بين الستاتينات لمرضى القصور الكلوي الشديد كونه لا يحتاجُ لضبط جرعة.

جرت الموافقةُ على استعمال بعض الستاتينات عند الأطفال الذين يُعانون من heFH. ويُستطبُّ بكل من Atorvastatin lovastating pravastating عند الأطفال بسن 11 سنة وأكبر، وقد تمّت الموافقةُ على استعمال Pravastatin عند أطفال بعمر 8 سنوات أو أكبر. وتكونُ الستاتينات مُضادّةً استطباب خلال الحمل وينبغي إيقافها قبل الحمل قدرُ الإمكان. ويبدو أن البيانات بشأن استعمال

الستاتينات خلال الإرضاع محدودة، ولكن لا يجب أن يُشجَّع على استعمالها أثناء الإرضاع.



ملخص عن الستاتينات

اسم المادة	الاستطباب	الجرعة	الأشكال المتوافرة	التأثيرات الجانبية
أتورفاستاتين	فرط كوليسترول	10mg مرّة واحدة يومياً،	الأشكال	الشائعة: ألم الظهر- فرط سكر الدم-
أتورفاستاتين الكالسيوم	الدم الأوّل عند مرضى	وقد تُرفع إلى 80 mg مرّة واحدة يومياً	مضغوظات (10-20-30-40-60-80mg)،	التهاب البلعوم الأنفي- ألم
ثلاثي الماء	لا يستجيبوا على الحمية	بفواصل أربعة		

البلعوم والحنجرة غير الشائعة: تشوُّش الرؤية- القهم- الألم الصدرى- ألم العنق- وذمة محيطية نادرة: حصيات مرارية- متلازمة ستيفن جونسن نادرة للغاية: فقدان السمع	ومضغوطات قابلة للمضغ (mg20-10)	أسابيع على الأقل		
		10mg مرّة واحدة يومياً، وقد تُرفع إلى 40 mg مرّة واحدة يومياً بفواصل أربعة أسابيع على الأقل	فرط كولسترول الدمّ العائلي متماثل ومتخالف اللواقح	
			للوقاية من الحوادث القلبية الوعائية عند مرضى الخطورة المرتفعة	
نادرة للغاية التهاب أوعية	مضغوطات معدّلة التحرر (mg80)	شكل ذو تحرر فوري: 20- 40 mg مرّة واحدة مساءً	بالاشتراك مع الحمية لعلاج فرط كولسترول	فلوفاستاتين فلوفاستاتين الصوديوم

	كبسولات: mg 20-10	وتُرفع الجرعة عند الحاجة إلى 80mg مقسمة على جرعتين بفواصل 4 أسابيع شكل ذو تحرر مديد: 80 mg يوميًا	الدم الأولي أو فرط الشحوم الدمويّة المختلط	
		شكل فوريّ التحرر: 80 mg مرّة يوميًا شكل ذو تحرر معدّل: 80 mg مرّة يوميًا	للوفاية من الحوادث القلبيّة الوعائيّة التاجيّة بعد تداخل إكليلي عبر الجلد	
غير شائعة: تبول غير طبيعي - بيلة	مضغوطات (10-20- 40mg)	10-40mg مرّة واحدة مساءً	بالاشتراك مع الحمية لعلاج فرط	برافاستاتين

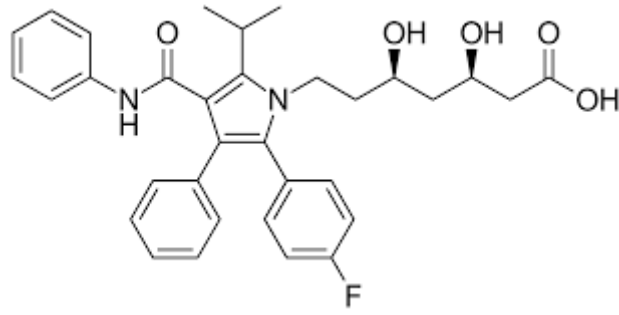
ليلية- إلحاح بولي- عسر تبول نادرة: تنخر كبدي خاطف		عن طريق الفم	كولسترول الدم الأولي أو فرط الشحوم الدمويّة المختلط	برافاستاتين الصوديوم
		40mg فمويّاً مرّة واحدة مساءً	للوقاية من الحوادث القلبية الوعائيّة عند مرضى احتشاء عضلة قلبيةّة سابق أو خنّاق غير مستقر	
		20mg مرّة عن طريق الفم وترفعُ بعدها إلى 40mg وتؤخذ ليلاً	تقليل فرط شحوم الدم عند مرضى يتلقون معالجهً	

			<p>مثبّطة للمناعة بعد زرع أعضاء</p>	
		<p>10-40mg مرّة واحدة مساءً عن طريق الفم</p>	<p>بالاشتراك مع الحمية لعلاج فرط كولسترول الدم الأولي أو فرط الشحوم الدمويّة المختلط</p>	
<p>شائعة أو غير شائعة: بيلة بروتينية نادرة للغاية: تثدي وبيلة دموية غير معروفة التواتر: وذمات-</p>	<p>مضغوطات (5-10-20- 40mg)</p>	<p>69-18 سنة: 5- 10 mg في البداية وتزيدُ حتّى 20 mg مرّة واحدة يوميّاً من أصل أسيوي: 5mg مرّة واحدة</p>	<p>فرط كولسترول الدم الأولي عند تماثلي ومتخالف اللواقح</p>	<p>روزوفاستاتين روزوفاستاتين الكالسيوم</p>

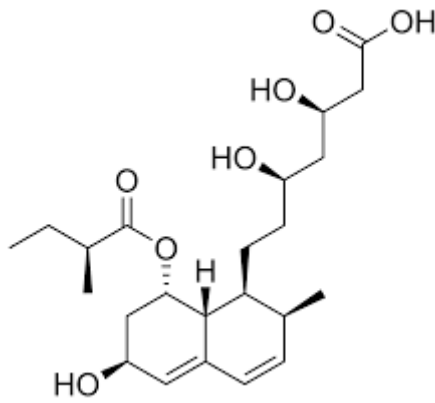
متلازمة ستيفن جونسن	يوميًا، وترفع حتى 20mg		
	70 سنة أو أكبر: 5mg مرة واحدة يوميًا وترفع حتى 20mg		
	69-18 سنة: 20mg مرة واحدة يوميًا	للوقاية من الحوادث القلبية الوعائية عند مرضى الخطورة العالية لأول مرة	
	من أصل آسيوي: 5mg مرة واحدة يوميًا، وتزيد إلى 20mg		
70 سنة أو أكبر: 5mg مرة واحدة يوميًا، وتزيد إلى 20 mg			
	50mg مرة واحدة فمويًا،	للوقاية من الحوادث	

		وقد تزيد حتى mg20	القلبية الوعائية عند مرضى الخطورة العالية لأول مرة مع ارتفاع مخاطر الاعتلال العضلي أو انحلال البرديات	
نادراً: فقر الدم غير معروفة التواتر: Tendinopathy	مضغوظات: -40-20-10 mg80 معلق فموي: 4- mg8	10-20mg مرة يوميًا عن طريق الفم مساءً، ويمكن رفع الجرعة حتى 80 mg فقط في حالة فرط الكوليسترول الوخيم مع	فرط كوليسترول الدم الأولي أو فرط الشحوم الدموية المختلط	سيمفاستاتين

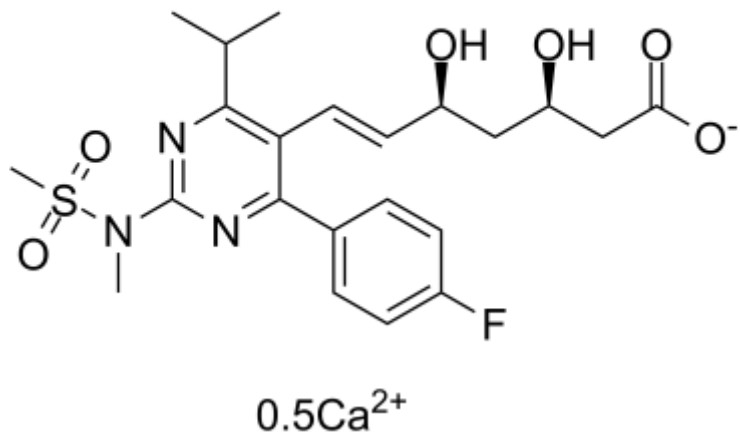
		خطورة عالية لمضاعفات قلبية وعائية	
		20-40mg وحتى 80mg	للقابذة من الحوادث القلبية الوعائية عند مرضى التصلب العصيدي أو مرضى السكري
		18-69 سنة: 5- 10mg في البداية وتزيدُ حتى 20 mg مرة واحدة يومياً	فرط كولسترول الدم الأولي عند تماثلي ومتخالف اللواقح



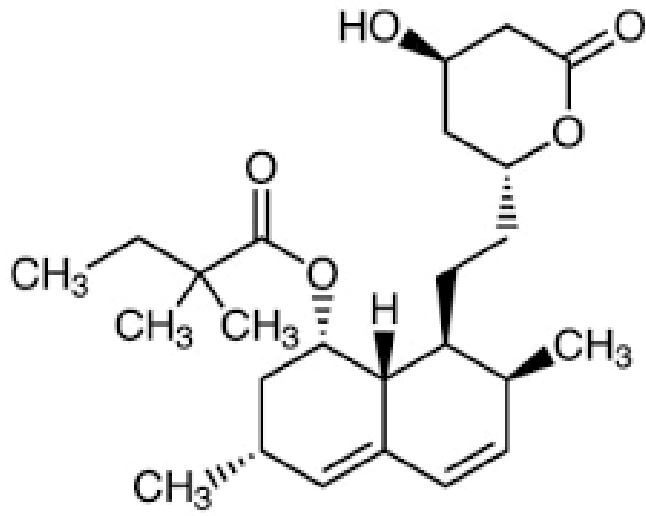
الشكل 2 صيغة الأتورفاستاتين



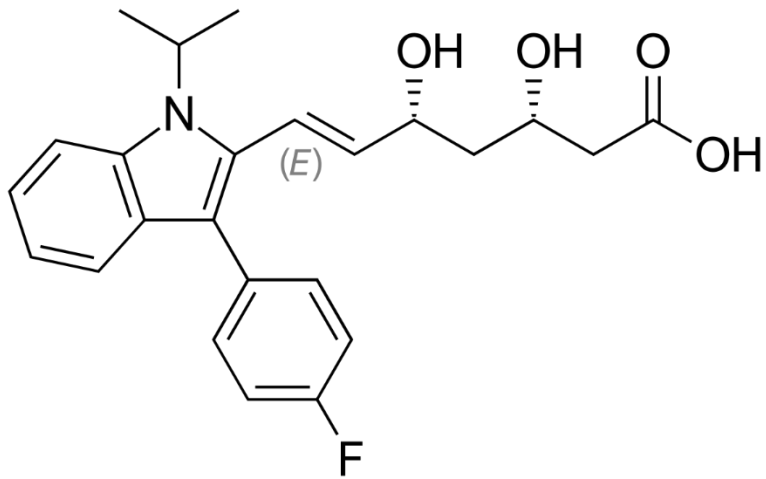
الشكل 3 صيغة البرافاستاتين



الشكل 4 روزوفاستاتين



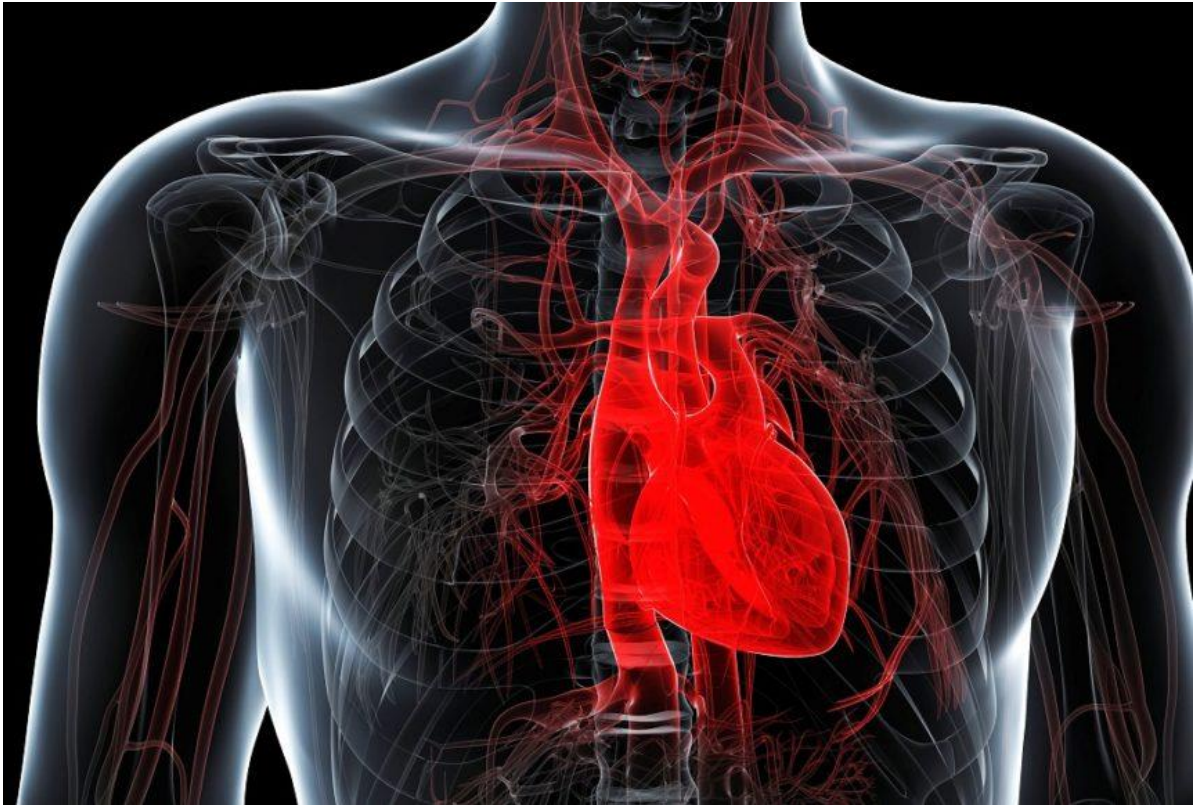
الشكل 5 صيغة السيمفاستاتين



الشكل 6 صيغة الفلوفاستاتين

أمراض القلب الوعائية

يُشكّل مُصطلحُ أمراضِ القلبِ الوعائيةِ (**Cardiovascular disease (CVD)**) مصطلحاً عاماً لمجموعةٍ من الحالات التي تُصيبُ القلبَ والأوعية الدموية، ويكونُ في الغالبِ مصحوباً بتوضّعاتٍ للشحومِ والليبيداتِ على الشرايين أو ما يُعرَفُ بحالةِ التصلّبِ العصيدي (atherosclerosis) وبزيادةِ خطورةِ تشكّلِ الخثراتِ الدمويّةِ (blood clots). كما يُمكنُ أن يكونَ مصحوباً بتخرّبٍ وضررٍ في شرايينِ أيِّ عضوٍ مثل شرايينِ الدماغِ أو القلبِ أو الكليتينِ أو العينِ. يُعدُّ CVD أحدَ أبرزِ مُسبّباتِ الوفاةِ في المملكةِ المتّحدة، رغمَ أنَّهُ بالإمكانِ الوقايةِ منه من خلالِ اتّباعِ أسلوبِ حياةٍ صحيٍّ¹.



ينضوي تحت لواءِ هذا المُسمّى العام عددٌ من الحالات التي تشمَلُ ارتفاعَ الضغط والسكتة الدماغية (**stroke**) والخرف الوعائي (**vascular dementia**)²,

حسبَ منظمةِ الصحة العالمية WHO، يُمكنُ الأمراض التالية أن تُنسبَ لأمراض القلب الوعائية³:

- أمراض القلب التاجية (coronary heart disease) - أمراض تصيب أوعية الدم التي تغذي عضلة القلب
- الأمراض الدماغية الوعائية (cerebrovascular disease) - أمراض تصيب الأوعية التي تغذي الدماغ
- الأمراض الشريانية المحيطية (peripheral arterial disease) - أمراض تصيب الأوعية الدموية التي تغذي الذراعين والساقين
- أمراض القلب الروماتزمية (rheumatic heart disease) - أضرار تصيب العضلة القلبية وصمامات القلب جرّاء حمى روماتزمية ناجمة عن جراثيم العقديات (streptococcal)
- أمراض القلب الخلقية (congenital heart disease) - تشوّهات تُلاحظ، عند الولادة، في الهيكل القلبي
- الخثار الوريدي العميق (deep vein thrombosis) والانصمام الرئوي (pulmonary embolism) - الجلطات الدموية التي تظهر في أوردة الساقين والتي يمكنها الانتقال إلى القلب والرئتين.

تعريف

مرض القلب التاجي أو الإكليلي

يحدثُ عندما ينقطعُ أو يتناقصُ تدفقُ الدم الغني بالأوكسجين إلى العضلة القلبية، وقد يؤدي إلى مزيدٍ من الجهدِ والشدّة على القلب، كما بإمكانه أن يؤدي إلى ¹:

ذبحة **angina**: ألمٌ صدريٌّ بسبب محدودية تدفق الدم إلى عضلة القلب.

النوبة القلبية **heart attacks**: وهي عندما ينقطع التدفق الدموي فجأةً عن العضلة القلبية.

القصور القلبي **heart failure**: وهي عندما لا يُصبحُ بإمكان القلب أن يضخّ الدم بشكلٍ صحيح.

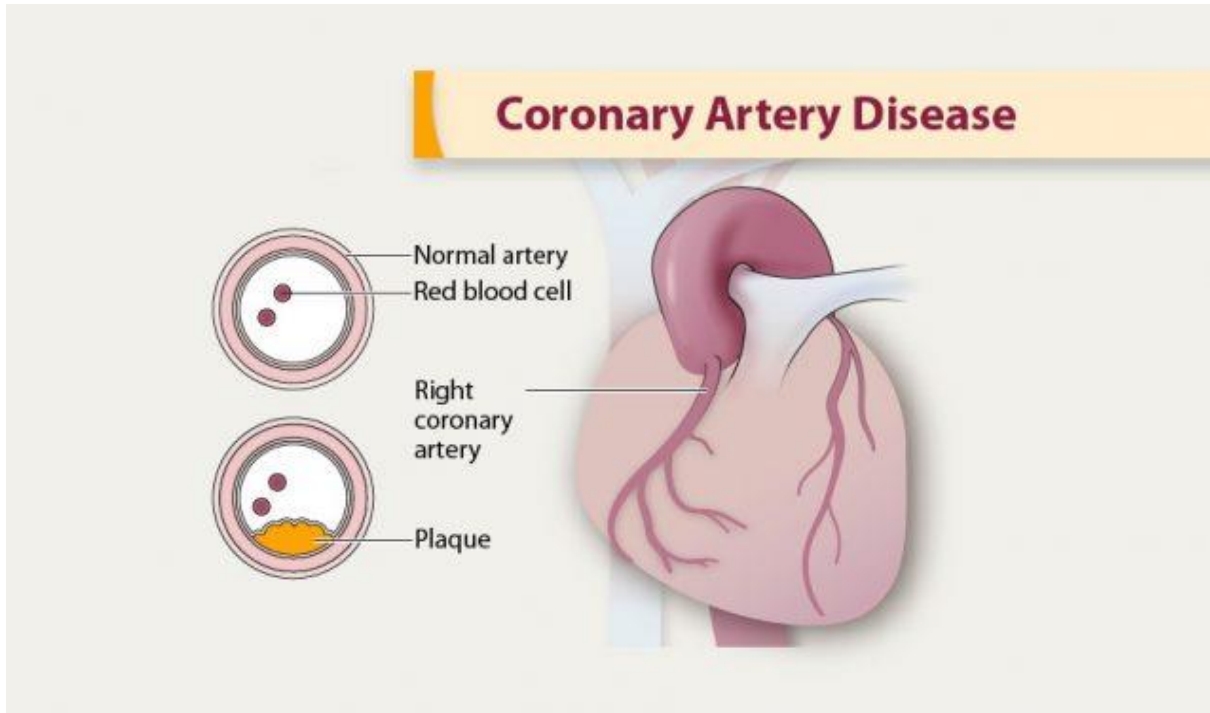
الآلية المرضية لأمراض القلب التاجية

تبدأ الآليات الفيزيولوجية المرضية الكامنة وراء هذه متلازمة أو مرض القلب الإكليلي أو التاجي بعملية تصلب الشرايين **atherosclerosis**، والتي تتطور وتتطور طوال عقود قبل ظهور الحدث الحاد. يمكن وصف تصلب الشرايين على أنه حالة التهابية بدرجةٍ منخفضة في البطانة الداخلية للشرايين متوسطة الحجم، وقد تتسارع بسبب عوامل الخطر المعروفة مثل ارتفاع ضغط الدم وارتفاع الكوليسترول والتدخين والسكري والوراثة. في حالة تصلب الشرايين التاجية، يؤدي هذا التقدم البطيء إلى سماكة تدريجية للطبقة الداخلية للشرايين التاجية، مما قد يؤدي بمرور الوقت إلى تضيق تجويف الشريان بدرجات متفاوتة. يميلُ تصلب الشرايين للأجزاء القريبة من الشرايين التاجية الرئيسية عند نقاط التشعب الشرياني

التي تغير التدفق في الشريان، وقد ينقطع هذا التقدم البطيء لتصلب الشرايين بدورة أو أكثر من التقدم السريع المرتبط بإحدى عمليتين: إما تعطيل اللويحة بدون أعراض مع تكوين خثرة داخل اللمعة غير انسداد أو نزيف في اللويحة⁴.

تتكون لويحة تصلب الشرايين من خلايا التهابية وحطام خلوي وخلايا عضلية ملساء (SMCs) وكميات متفاوتة من الكوليسترول وإسترات الكوليسترول والتي يكون بعضها على شكل بلورات الكوليسترول، يُشكّل ما سبق من عناصر اللب الدهني في بعض اللويحات تحت غطاء ليفي يتكون من الكولاجين و SMCs والإيلاستين، ويتم تغطية الغطاء على جانبه اللمعي بطبقة واحدة من الخلايا البطانية كما هي الطبقة الداخلية لجميع الشرايين داخل الجسم. تهاجر وفرة من الخلايا الالتهابية المستمدة من الخلايا الرغوية foam cells الناشئة عن الخلايا الوحيدة المنتشرة في جدار الشرايين وقد تضعف الغطاء الليفي وترققه. تسمى هذه اللويحات الأورام الليفية الرقيقة المغطاة، ويمكن أن تؤدي هذه العمليات في النهاية إلى تمزق في الغطاء، مما يؤدي إلى تعريض اللب الدهني التخاري الموجود تحت الغطاء للدم المتدفق، مما يؤدي إلى تكوين خثرة داخل اللمعة التاجية. والآن، اعتماداً على عدة عوامل، بما في ذلك تكوين اللويحة وحجم اللويحة ودرجة تضيق اللمعي وحجم تمزق الغطاء ونوعية الخثار، قد تتلاشى الخثرة تلقائياً أو تبقى ثم يتم دمجها لاحقاً في جدار الشريان (مما يؤدي إلى زيادة تضيق التجويف) أو تنمو وتتطور إلى انسداد كلي أو جزئي للشريان التاجي وظهور أعراض الحدث الحاد في للشريان التاجي. قد يكون هناك عدة نوبات من الخثرة التاجية غير المصحوبة بأعراض والتي اندمجت في جدار الشرايين قبل ظهور الحدث المميت النهائي وذلك بعد إجراء تقييم على مرضى تعرّضوا لموت

قلبي مفاجئ. يُشكّل تآكل اللويحات العصيديّة سبباً آخر لتكوين الجلطة التاجية داخل اللمعة. وتتشكّل الجلطة في هذه الحالة فوق تشوّه في الطبقة البطانية التي تغطي اللويحة، وقد تكون هذه اللويحات ملتهبة وقد لا تكون ملتهبة، ولا يكونُ الغطاء رقيقاً في العادة. يكونُ محيطُ التخثر مهماً جداً في هذه العملية، كما أن تآكل اللويحات أمر شائع لدى المدخنين والنساء الذين تقل أعمارهم عن 50 عاماً، ولكن من غير المعروف في الوقت الحاضر مدى تكرار حدوث هذه العملية بدون أعراض، فمعظم البيانات المتعلقة بتآكل اللويحات مستمدة من المرضى الذين يعانون من أعراض الشريان التاجي الحاد (5، 4، 6).



الشكل 7 مرض الشريان الاكليلي

الأمراض الدماغية الوعائية

أو ما يُعرفُ أيضاً بالسكتة، وهي عند انقطاع التروية الدموية عن الدماغ، والتي قد تتسبب بضررٍ بالغٍ في الدماغ أو قد تؤدي إلى الوفاة. هناك نوعٌ منها يُدعى بالنوبة الإقفارية العابرة (transient ischaemic attack TIA) أو ما يُعرفُ بالسكتة الصغيرة، وهي حالةٌ مُشابهة، إلا أن الاضطراب في تروية الدماغ الدموية يكون مؤقتاً فقط. يُمكن استخدام الكلمة FAST لتذكّر الأعراض التي تُرافق أعراض السكتة بنوعها¹:

F: عن كلمة Face أو وجه: حيثُ نلاحظُ هبوطاً أحادي الجانب في الوجه، وقد يُصبحُ المرء غير قادرٍ على الابتسام أو يُلاحظُ أن المريض لديه فم أو عين متدلّية.

A: عن كلمة Arms أو ذراعين: حيثُ لا يعودُ بإمكان المريض أم يرفعَ ذراعيه معاً، ويبقيهما مرتفعتين وذلك بسبب ضعفٍ أو خدرٍ في أحد الذراعين.

S: عن كلمة Speech أو كلام: يُصبحُ كلامُ المريض متلعثماً أو مُبهماً، أو حتّى لا يعودُ بإمكان المريض التكلّم على الإطلاق.

T: عن كلمة Time أو الوقت: حيثُ يحينُ الوقتُ للاتصال بالإسعاف بسرعة، إن أنت لاحظتَ أيّاً من تلك العلامات أو الأعراض.

الآلية المرضية للأمراض الدماغية الوعائية

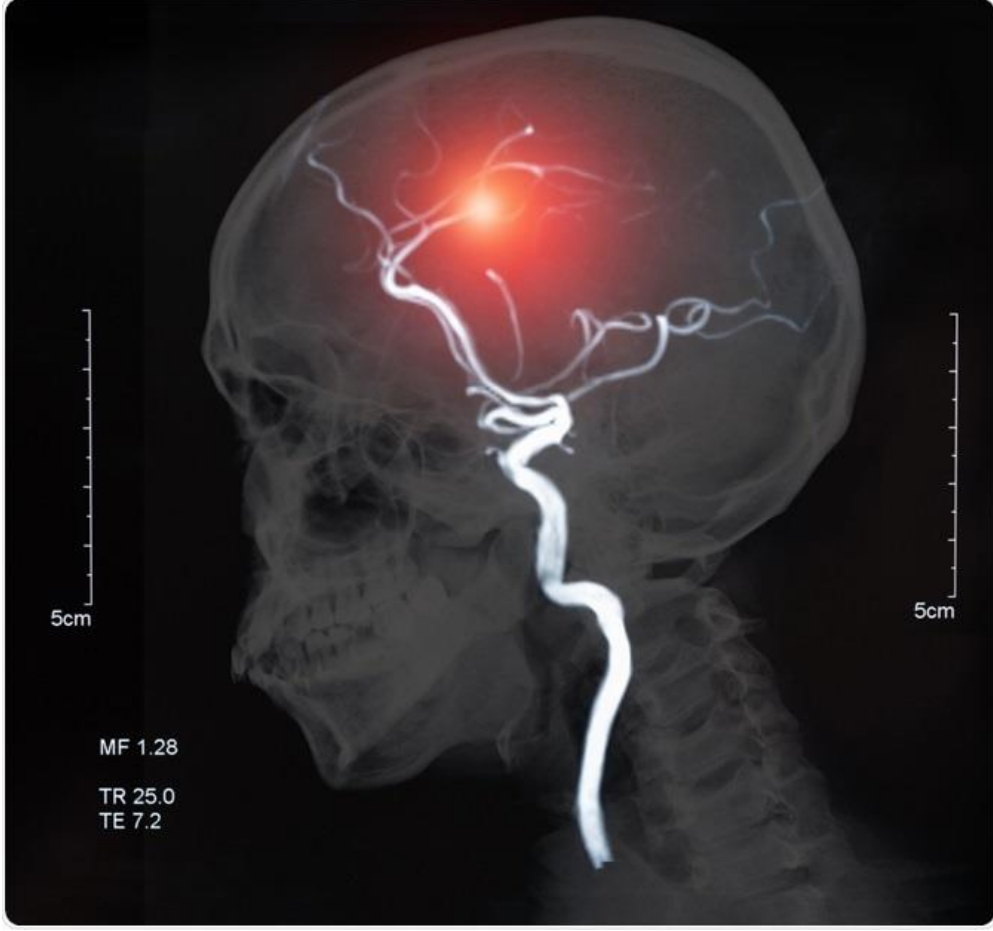
يُعدُّ الانصمام Embolisation السبب الأكثر شيوعاً للسكتة الدماغية، وقد ينشأ الانصمام من القلب أو القوس الأبهرى أو الشرايين القحفية الرأس، كما يُعدُّ الانصمام من شريان إلى شريان السبب الرئيسي للسكتة الدماغية. يُشكّل تمزق اللويحات العصيدية سبباً قوياً لتخثر الدم، ويؤدي تطور اللويحات العصيدية إلى

تضييق الشرايين وإلى تشكيل جلطة في الجدار وفي النهاية إلى انسداد مع احتمال كبير للتخثر الذي قد يؤدي إلى الانصمام. قد يحدد حجم الصمات وتكوينها حجم الاحتشاءات. قد يشمل تصلب الشرايين الشرايين الدماغية الصغيرة في شبكة الانثقاب العميقة، خاصة في المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم أو مرض السكري، مما يؤدي إلى احتشاءات صغيرة عميقة "فجوية lacunar"، بسبب حقيقة أن هذه الشرايين هي فروع طرفية وليس لها دعائم. يُعدُّ انسداد الجيوب الدهنية أو انسداد الهيلونوي الدهنية هو السبب الرئيسي للاحتشاء الفجوي. وبالمقارنة مع أنواع السكتة الدماغية الأخرى، فإن المرضى الذين يعانون من الأنواع الفرعية للاحتشاء الفجوي يكون لديهم إنذار أفضل، ومن المرجح أن يكون خطر الموت من آفة الدماغ الأولية ضئيلاً. تنفصل عادة صمات الصفائح الدموية الصغيرة بسرعة وتؤدي فقط إلى نوبات إقفارية عابرة عن طريق الانسداد المؤقت للشرايين الدماغية البعيدة. وفي المقابل يكون الانصمام الخثاري الكبير، الغني بالفيبرين، أقل هشاشة وقد يسبب إقفاراً شديداً ومستمراً. يكونُ الشريان السباتي الداخلي في الأصل، عند التشعب، الموقع الرئيسي للويحات التصلب العصيدي ويليه الانشعاب السباتي والشرايين الفقرية القريبة والبعيدة والشريان القاعدي الأوسط. وتكونُ بداية السكتة الدماغية الإقفارية مرتبطة بظهور الانسداد المرتبط بمناطق الأوعية الدموية والتغيرات الديناميكية في لويحات تصلب الشرايين ودرجة التضيق (7،8).



الشكل 8 الانصمام في الأوعية الدماغية

يمكن أن تحدث سكتة دماغية نزفية بسبب ارتفاع ضغط الدم أو تمزق تمدد الأوعية الدموية (أمهات الدم aneurysm) أو تشوه الأوعية الدموية أو بسبب مضاعفات الأدوية المضادة لتخثر الدم. يحدث النزف داخل المخ عندما يكون هناك نزيف مباشر في أنسجة المخ، والذي غالباً ما يشكل جلطة داخل الدماغ، ويحدث النزف تحت العنكبوتية عندما يملأ النزيف مساحات السائل النخاعي حول الدماغ. وتكونُ كلتا الحالتين خطيرة للغاية. عادة ما تتطلب السكتة الدماغية النزفية عملية جراحية لتخفيف الضغط داخل القحف (داخل الجمجمة) الناجم عن النزيف. يمكنُ للعلاج الجراحي للسكتة الدماغية النزفية الناتجة عن تمدد الأوعية الدموية أو الأوعية الدموية المعيبة أن يمنع السكتات الدماغية الإضافية، كما يمكن إجراء الجراحة لإغلاق الوعاء الدموي المعيب وإعادة توجيه تدفق الدم إلى الأوعية الأخرى التي تمد الدم إلى نفس المنطقة من الدماغ⁹.



الشكل 9 الأمراض الدماغية الوعائية

تنجمُ تلكَ الحالةُ غالباً عن خثرةٍ دمويّةٍ تقطعُ الترويةَ الدماغيةَ بشكلٍ مؤقتٍ أو لفترةٍ طويلة، الخبرُ الجيّدُ أنّه في بعضِ الأحيان تنجو خلايا الدماغ أثناء السكتة، ويكونُ الضررُ مؤقتاً، ومع مرور الوقت، يُصبحُ بإمكانِ تلكِ الخلايا أن تُرمّمَ نفسها وأن تعودَ إلى وظيفتها السابقة¹⁰.

الأمراض الشريانية المحيطية

وهي الحالة عندما تنقطعُ التروية الدموية عن أحد الشرايين المغذية للأطراف (وغالباً الساقين)، ويمكنُ أن تُسببُ:

- ألماً تشنجياً في الساق، يزدُ سوءً عندَ المشي ويتحسنُ بالاستراحة.
- فقدانُ شعر الساقين والقدمين.
- الخدرُ أو الضعف في الساقين.
- التقرّحات المستمرة على القدمين أو الساقين¹.

الآلية الإمبراضية لأمراض الشرايين المحيطية

تعتمد الآلية الفيزيولوجية المرضية التي يتطور بها القصور الشرياني على وجود تضيق الشرايين الذي يتطور بشكل طبيعي ويسبب انسداداً كاملاً للشريان، وينتج عن هذا درجة أكبر أو أقل من تطوير أوعية إمداد جانبية. عندما ينعدم التوازن بين احتياجات الأنسجة الطرفية وإمدادات الدم بشكل مفاجئ إلى حد ما (لويحة عالية الخطورة)، فإننا نواجه حالة من نقص التروية الحاد الناجم عن التخثر. عُثِرَ على اختلافات في سلوك اللويحة العصيدية اعتماداً على موقعها التشريحي، وتعتبر اللويحات عالية الخطورة في شرايين الأطراف السفلية إذا كانت متضخمة وليفية للغاية يُسهمُ هذا التضيق المصحوب بحالة من فرط التخثر بشكل حاسم في تطور الأحداث الحادة. يتناقض هذا النوع من اللويحات بشكل واضح مع الآفات الموجودة في الشرايين التاجية، والتي غالباً ما تتكون من نواة دهنية كبيرة خارج الخلية وعدد كبير من الخلايا الرغوية ومغطاة بطبقة ليفية دقيقة معرضة للتمزق والتي تكونُ في هذه الحالة أكثر هشاشية¹.

ينطوي مرض الشرايين المحيطية على مرض تصلب الشرايين في الشريان الأبهري البطني والشرايين الحرقفية والشرايين الفخذية، وتتضمن الفيزيولوجيا المرضية لتصلب الشرايين تفاعلات معقدة بين الكوليسترول وخلايا الأوعية الدموية، حيثُ تتراكم اللويحات المتصلبة للشرايين ببطء في داخل الشرايين. في المراحل المبكرة من اعتلال الشرايين المحيطية، تقوم الشرايين بتعويض تراكم الترسبات عن طريق التمدد للحفاظ على التدفق خلال الوعاء. ولكن في النهاية، لا يمكن أن يتمدد الشريان أكثر من ذلك، وتبدأ اللويحة المصلبة للشرايين في تضيق تجويف تدفق الشرايين¹².



الشكل 10 الأمراض الشريانية المحيطية

التصلب العصيدي

مما ذُكرَ أعلاه، نتبين أنّ التصلب العصيدي كانَ المُساهمَ الأكبرَ في الفيزيولوجيا الإِمرَاضِيَّة لكَافَّة أشكال CVD، ولهذا كانَ من المبرَّر أن نُسَلِّطَ الضوءَ على هذه الحالة.

يُعرَّفُ التصلبُ العصيدي على أنّه حالة مزمنة تتصلَّب فيها الشرايين بسبب تشكُّل لويحاتٍ ضمنها، ويبدو أنّ عوامل الخطورة التقليدية لهذه الحالة تتضمَّن اضطرابات البروتينات الشحميَّة الدمويَّة والدَّاء السُّكري والتدخين وارتفاع الضُغط والاعتلالات الوراثيَّة¹³.

يُعتبرُ ارتفاعُ كوليسترول الدمّ **Hypercholesterolaemia** المُحرِّضَ الرئيسيَّ للتصلب العصيدي، حيثُ تُؤدِّي المستويات المرتفعةُ من كوليسترول البلازما إلى تغيّراتٍ في نفوذِيَّة البطانةِ الوعائيَّة الشريانيَّة، ممَّا يسمحُ بهجرةِ الشحومِ وخاصَّةِ جُسيماتِ **LDL-C** إلى داخلِ الجدارِ الشرياني. تلتصقُ الخلايا الوحيدة **Monocytes** الجائئةُ في الدورانِ بالخلايا البطانِيَّة التي تُعبَّرُ عن جزيئات الالتصاق على سطحها مثل جزيئة الالتصاق الوعائي 1 (**VCAM-1**) والسليكتينات وبالتالي ستهاجرُ من خلال الانسلاخ إلى الحيز تحت البطني، وحالما تُصبحُ هناك، تقومُ الوحيدات باستدعاءِ البلاعم المميّزة وتحوّلها إلى خلايا رغويَّة بلعميَّة. تُؤكسدُ جسيمات **LDL** تحت البطانِيَّة وتُصبحُ عنصراً جاذباً كيميائياً أقوى. تُعزِّزُ تلكَ العمليَّاتُ من تراكمِ الكوليسترول بكثرة داخل الخلايا من خلال التعبير عن مستقبلات الكنس (**A,B1,CD36,CD68**) لكل من جزيئات **LDL** المؤكسدة والفوسفايديل سيرين) على

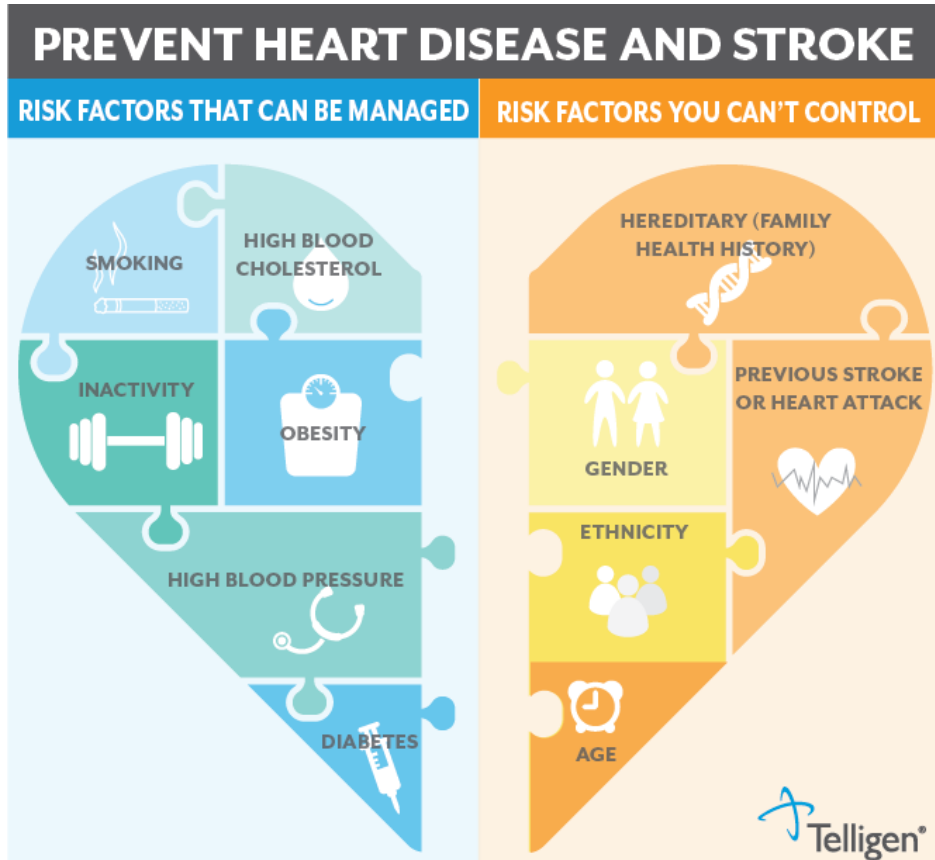
البلاعم، تقومُ البلاعم بالارتباط مع البروتينات الشحمية الأصلية والمعدّلة ومع الفوسفوليبيدات الأنيونية. تكونُ النتيجة النهائية لكل ذلك شللاً من التعديلات والتغييرات الوعائية، مثل زيادة الثخانة، وتشكّل الثلم الدهني والتصلّب الغني بالفبيرين واللويحة الوعائية وبعدها تمزّق اللويحة. تكمنُ العقبة السريرية للتصلّب العصيدي في إحداث تضيق في الوعاء مع أعراضٍ مثل الذبحة والمتلازمات الإكليلية الحادة نتيجة لعدم استقرار اللويحات¹⁴.

عوامل الخطورة

هناك العديد من عوامل الخطورة لحدوث CVD، وتشمل^{1، 3، 2}:

- التدخين
- الكحول
- الشدّة
- ارتفاع الضغط الدموي
- ارتفاع مستوى الكوليسترول في الدم
- قلّة النشاط الجسدي
- زيادة الوزن المفرطة أو البدانة
- الداء السكري
- التاريخ العائلي للإصابة بمرض قلبي.

- الأثر العرقي والإثني: يكونُ الأفرادُ من أصول جنوب آسيوية أو أفارقة أو الكاريبيين أكثرَ عُرضةً للإصابة بأمراض القلب الوعائية.
- الجنس: حيثُ يُصابُ الرجالُ بـ CVD بشكلٍ أبكر من النساء.
- العمر: كلما تقدّم المرءُ في السن، كلما زاد احتمالُ إصابته بـ CVD.

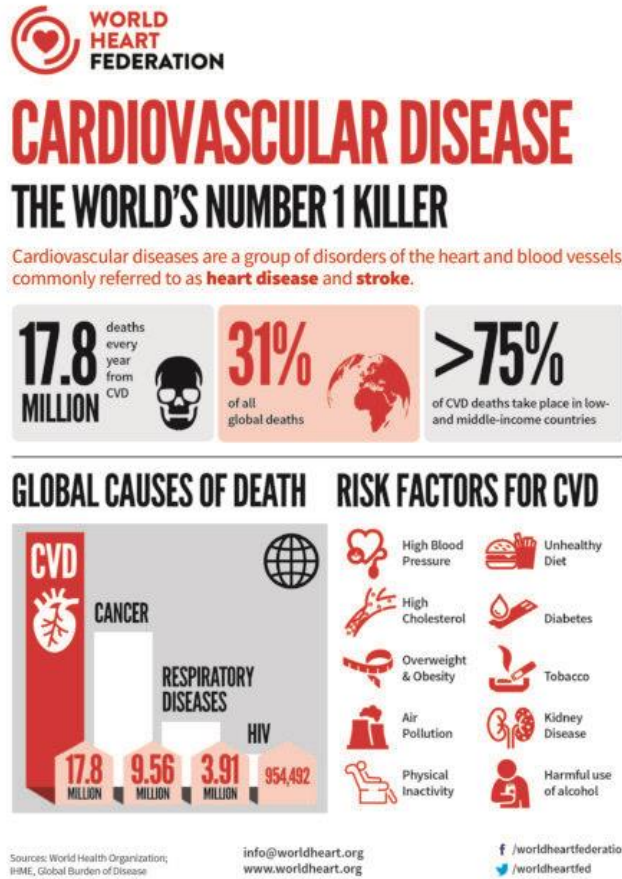


الشكل 11 عوامل خطورة CVD

أرقام في CVD

حسبَ تقارير مُنظمة الصِّحة العالمية WHO، فإنَّ هناكَ 17.9 مليون وفاة سنويًّا بسبب CVD، أيَّ أنَّ CVD مسؤولٌ عن 31% من الوفيات العالمية السنويَّة، وأنَّ أكثرَ من 75% من تلك الوفيات حصلت في البلدان ذات الدخل المنخفض أو المتوسط، وأنَّ 85% من تلك الوفيات كانَ ناجماً عن نوبةٍ قلبيَّة أو سكتة دماغيَّة

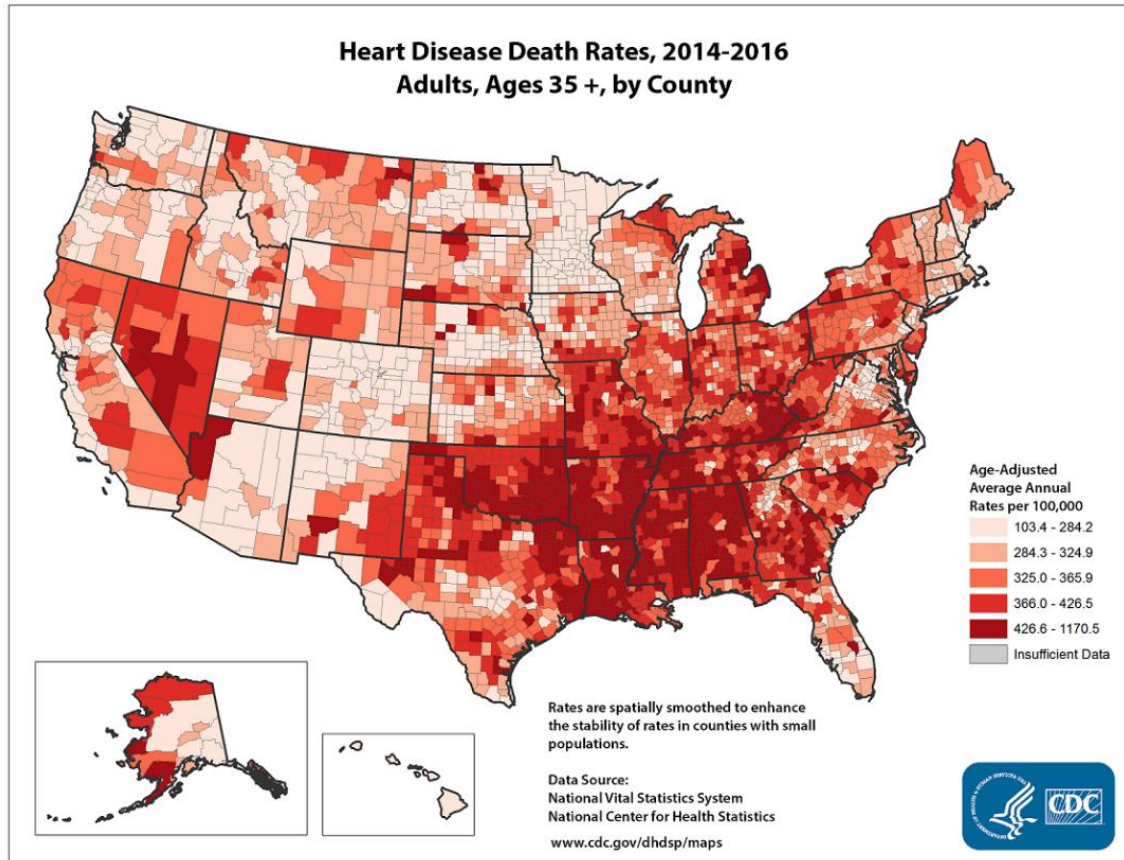
15



الشكل 12 القاتل رقم 1 في العالم: أمراض القلب الوعائيَّة

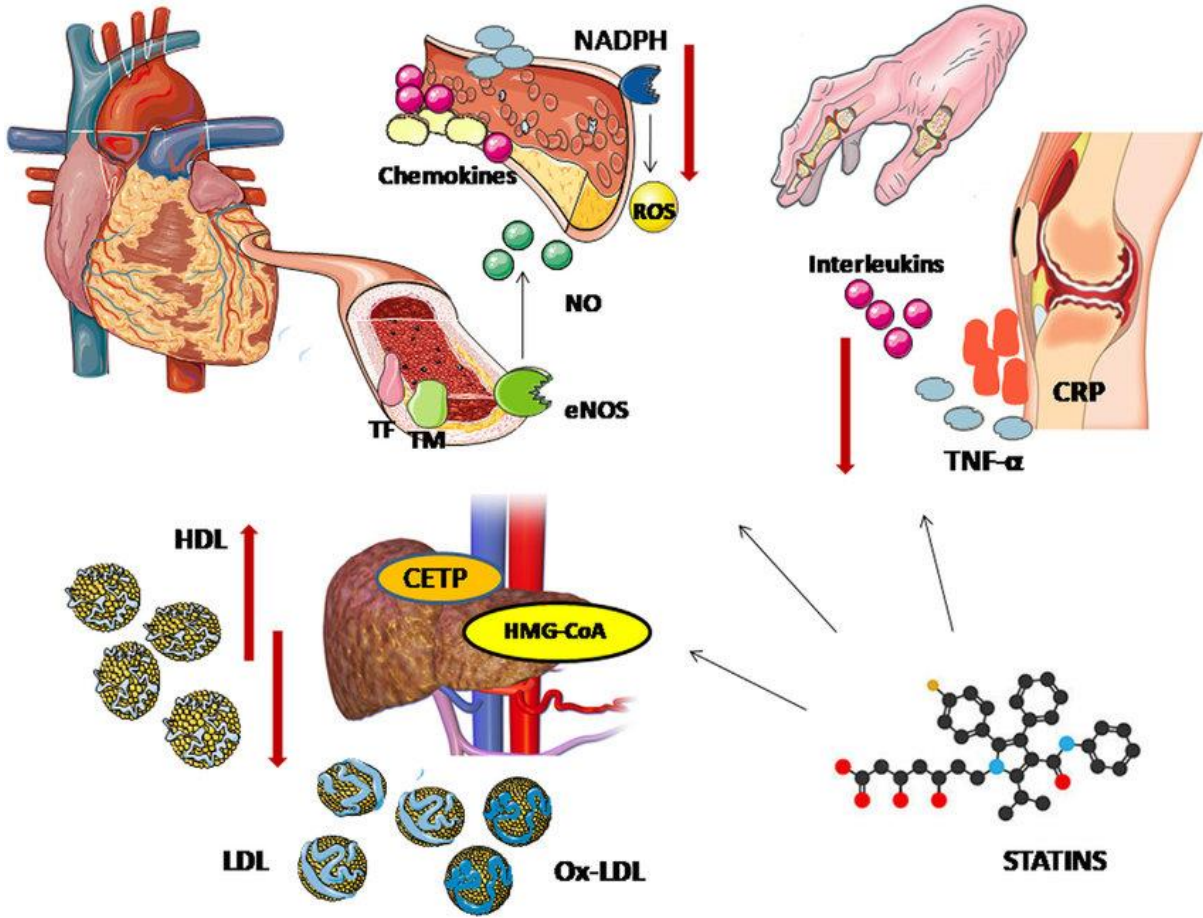
ويقولُ مركزُ التحكُّم بالأمراض CDC أنَّ هناكَ شخصٌ يموتُ كلَّ 36 ثانية في الولايات المتَّحدة بسبب CVD، وأنَّ 655 ألف أمريكي يموتُ كلَّ سنة بسبب تلك الأمراض أي وفاة من أصل أربع وفيات تكونُ بسبب CVD. وقد تبينَ أنَّه في

عام 2017، توفيَّ 365,914 شخص بسبب مرض القلب التاجي، وأنَّ 805 ألف أمريكي أُصيبَ بنوبةٍ قلبية، وأنَّ أمراضَ القلبِ تُكَلِّفُ الولاياتِ المتَّحدة ما يصلُ إلى 219 مليار دولار كل سنة منذُ عام 2014 إلى 2015 فقط، وقد شَمِلت تلك التكلفة مصاريف خدمات الرعاية الصحيَّة والأدوية ونقصَ الإنتاجِ الناجم عن الوفيات¹⁶.



الشكل 13 معدل الوفيات بأمراض القلب في الولايات المتحدة من 2014-2016 حسب CDC

أسباب قدرة الستاتينات على تخفيض مخاطر CVD



الشكل 14 الأدوار المتعددة للستاتينات في تقليل مخاطر CVD

تنتج البطانة الوعائية الكثير من المواد المؤثرة على الأوعية استجابةً لعوامل محيطية، وتعمل كمؤثر صماوي هام ينظم حالة قلووية جدار الوعاء وتركيبه الخلوي، حيث يتوسط أكسيد النتريك المشتق من البطانة عملية توسيع الوعاء، وتثبيط التكدس الصفيحي والتصاق الكريات البيضاء ويقلل من تكاثر العضلات الملساء الوعائية، لهذا السبب، يمتلك NO أثراً واقياً للأوعية، وبالتالي فإن تناقص التوافر الحيوي لـ NO سيكون مصحوباً عادةً بزيادة مخاطر أمراض القلب الوعائية، وكما هو معروف فإن الاعتلال البطاني يعدُّ التظاهر الأول للتصلب العصيدي atherosclerosis. بما أن ارتفاع مستويات الكوليسترول المصلي ستؤدي إلى

اعتلال في بطانة الأوعية، فإن LDL-C سيتسبب بذلك الاعتلال ويُقلل من توافر وفعالية NO وذلك من خلال تقليل التعبير عن NOS البطاني، وتقليل تحرر NO بوجود مستقبل، كما يقوم LDL باستدعاء الكريات البيضاء إلى جدار الشريان ويُنشّط NF-kB الذي يُعتبر عاملاً هاماً للانتساح المواد الالتهابية، وهو أمر هام في عملية تحريض جزيئة التصاق الخلية الوعائية VCAM-1 والبروتين الجاذب الكيميائي للوحيدات (MCP-1). تعمل الستاتينات على تحسين الوظيفة البطاني المعتمدة والمستقلة عن الكوليسترول. حيث تُظهر التجارب السريرية التي قامت بفصد LDL، تحسّن الحركة الوعائية المعتمدة على البطانة من خلال تقليل حادّ لمستويات الكوليسترول المصلية، كما أنّ تخفيض الكوليسترول يُعدّل من حيوية الصفيحة العصيدية، وبالتالي يُقلل من الالتهاب الوعائي ومن تفعيل الكريات البيضاء. وبذلك يُمكن القول أنّ الستاتينات تحسّن من الوظيفة البطانية من خلال تقليل مستويات الكوليسترول المصلية. هناك بعض الدراسات التي قالت بأنّ الستاتينات حسّنت الوظيفة البطانية قبل أن تُقلّ مستويات الكوليسترول بشكل كبير، وقد يُعزى ذلك جزئياً إلى زيادة التعبير عن إنزيم سينثاز أوكسيد النتريك البطاني eNOS بوجود نقص الأوكسجة وoxLDL^{17, 18}.

يظهر تأثير الستاتينات على التعبير عن eNOS من خلال ثلاث آليات¹⁹:

- تزيد الستاتينات من التعبير عن eNOS من خلال إطالة عمر نصف eNOS mRNA أكثر من قدرتها على تحريض انتساح الجين eNOS.
- تُقلل الستاتينات من هيمنة caveolin-1، وهو بروتين اندماج غشائي ويرتبط بـ eNOS ضمن الكهيفات، مما يُثبّط إنتاج NO مباشرةً.

- يُمكنُ للسستاتينات أن تُفَعِّلَ سبيل فوسفاتيديل إينوزيتول-3 كيناز (PI3K) / وبروتين كيناز Akt، حيثُ أنَّ Akt عبارة عن بروتين كيناز على ثملات الثريونين/السيرين، وينظِّم العديد من الوظائف الخلويَّة مثل بقاء ونموِّ وتكاثر الخلايا، ونظراً لكونه يُفسفر ويُفَعِّل eNOS، يُمكنُ للسستاتينات أن تزيدَ من فعاليَّة eNOS من خلال سبيل PI3K/Akt.

هناك العديدُ من المقبَّضات الوعائيَّة مثل endothelin-1 (ET-1) أو angiotensin II التي تُعارضُ التأثير الموسِّع للأوعية الذي يُحدثه NO، وبالتالي فقد تُسهمُ في تطوُّر التصلُّب العصيدي. يعملُ ET-1 كعامل إنقسامي قوي، يُعزِّز من تشكُّل وتكاثر الخلايا البطنيَّة الجديد للخلايا العضليَّة الملساء، وقد تواجدَ بمستوياتٍ مرتفعة عند مرضى التصلُّب العصيدي الوخيم. تُثبِّط السستاتينات التعبير عن ما قبل طليعة ET-1 وتقلُّل من تنظيم ET-1 ومن مستقبلات الأنجيوتنسين 1 بأسلوبٍ يعتمدُ على Rho-A²⁰.

تؤثِّر السستاتينات أيضاً على الجملة الحالَّة للفبرين في العضلات الملساء الوعائيَّة والخلايا البطنيَّة. يُعتبرُ المثبِّط لمفعِّل للبلاسمينوجين من النمط 1 (PAI-1) أحد المثبِّطات الرئيسيَّة الداخليَّة لمفعذل البلاسمينوجين النسيجي، ويكونُ ارتفاعُ مستوي PAI-1 عاملاً خطورةً مستقل للأمراض القلبيَّة الوعائيَّة، ويكونُ مصحوباً بأمراض التصلُّب العصيدي. تزيدُ السستاتينات من التعبير عن مفعِّل البلاسمينوجين النسيجي وتثبِّط التعبير عن PAI-1، ويتواسط سبيل PI3/Akt الأثر التثبيطي للسستاتينات على التعبير عن PAI-1²¹.

تُحرِّضُ السستاتينات التعبير عن إنزيم هيم أوكسيجيناز-1 HO-1، وهو بروتين استجابة للشدَّة ويُحرِّضُ استجابةً للتعرُّض للأشعَّة فوق البنفسجيَّة ولسايتوكينات وللجذور

الحرّة. يؤدّي تحريضُ HO-1 إلى تدرك الهيم إلى أحادي أكسيد الكربون و biliverdin، الذي ينقلبُ لاحقاً إلى بيليروبين مُضاد أكسدة، ويمنعُ HO-1 كذلك تطوّر التصلّب العصيدي عند الفئران، إلا أن هناك حاجة للمزيد من الدراسات لتحديد بعض التأثيرات المُضادّة للتصلّب العصيدي للستاتينات عند تواسطها لتحريض HO-1²².

N U M B E R	TITLE	P A T I E N T	A G E	M /F	D M	T N	I H	V D	C H O L	T.G	L D L	H D L	S L T I N	E A R H P W R T	U R H P W R T	M O P R	C R U M O P R
1	Preventive Cardiology/Gender and Evidence-Based Statin Therapy	1371	99±14.05	m	.9	.7	0	.1	8.6	.5±12.	99.	3±16.					
1	Preventive Cardiology/Gender and Evidence-Based Statin Therapy	9516	71.24±10.	m				.9	3.9	.5±106	85	±3	±1				
2	Individualized Statin Benefit for Determining Statin Eligibility in the Primary	921	±9.8	al		0	0	0	209.0		122.9					3.3%	
2	Individualized Statin Benefit for Determining Statin Eligibility in the Primary	832	±9.0	al		0	0	0	202.9		125.6					6.8%	
				e	0	%	0	%	±33.3		±29.2					(6.5%)	

				fe									
				m			10						
				al	34	63	0	19					
3	by statines	46	59	e	%	%	0	%	6	148	99	53	
				m			10						
				al	34	63	0	19					
3	by statines	54	59	e	%	%	0	%	6	148	99	53	
				m			10						
				al	34	63	0	19					
	Association of Statin Adherence		70.	fe	45	88	65				92.		1.2
	With Mortality in Patients With		6	m	.6	.3	.1	10			1		6
	Atherosclerotic Cardiovascular	43	±10	al	0	0	0	0			±3		±0.
4	Disease	6	.8	e	%	%	%	%			7.2		91
		14	67.		48	87					85.		1.1
		8	5	m	.6	.9		10			9		8
	Intensity of Statin Therapy and	25	±8.	al	0	0		0			±3		±0.
5	Mortality	8	3	e	%	%	0	%			4.5		69
				fe									4%
	Implications for Statin Therapy		62.	m									83.2
	From the Multi-Ethnic Study of	10	0±1	al	7.	43							±25.7μ
6	Atherosclerosis	67	0.7	e	2	.1							mol/L
	Implications for Statin Therapy		61.	m									84.0±20
	From the Multi-Ethnic Study of	95	3±1	al	9.	44							.6μmol/
6	Atherosclerosis	4	0.1	e	6	.1							L

	74.
	19 1 m
Statins and sepsis in patients	47 (5.5 al 31
7 with cardiovascular disease:	5) e %

الخلاصة والخاتمة

تستخدم العقاقير المخفضة للكوليسترول على نطاق واسع في خفض مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية (CVD) القائم على الأدلة.

إن استخدام هذه الأدوية للوقاية الثانوية من الأمراض القلبية الوعائية له ما يبرره، لكن التوسع في استخدامها في الوقاية الأولية - لدى الأفراد غير الموثقين بأمراض القلب والأوعية الدموية - أثار بعض المخاوف.

أولاً، تشير الدلائل إلى أن العقاقير المخفضة للكوليسترول في الوقاية الأولية تقلل بشكل كبير المراضة القلبية الوعائية، ولكنها تقلل بشكل معتدل فقط من وفيات الأمراض القلبية الوعائية.

ثانياً، قد يتسبب استخدام العقاقير المخفضة للكوليسترول على المدى الطويل في حدوث آثار ضارة، مثل داء السكري العرضي.

ثالثاً، الفعالية من حيث التكلفة لمثل هذه الإستراتيجية غير واضحة، ويجب أن تكون متوازنة مع خطر "الإفراط في العلاج" لعامة السكان.

تدعم البيانات بوضوح استخدام العقاقير المخفضة للكوليسترول للوقاية الأولية في الأفراد المعرضين لمخاطر عالية، والذين تكون الاستراتيجية فعالة من حيث التكلفة وتتجاوز الفوائد المخاطر. ليس من المؤكد ما إذا كانت الوقاية الأولية مفيدة للأفراد المعرضين لمخاطر منخفضة أو متوسطة.

المراجع

1. Cardiovascular disease. nhs.uk. Published October 17, 2017. Accessed April 1, 2021. <https://www.nhs.uk/conditions/cardiovascular-disease/>
2. Cardiovascular heart disease. British Heart Foundation. Accessed April 1, 2021. <https://www.bhf.org.uk/informationsupport/conditions/cardiovascular-heart-disease>
3. Cardiovascular diseases (CVDs). Accessed April 1, 2021. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
4. Ambrose JA, Singh M. Pathophysiology of coronary artery disease leading to acute coronary syndromes. *F1000Prime Rep.* 2015;7. doi:10.12703/P7-08
5. CDC. Coronary Artery Disease | cdc.gov. Centers for Disease Control and Prevention. Published December 9, 2019. Accessed June 11, 2021. https://www.cdc.gov/heartdisease/coronary_ad.htm

6. Severino P, D'Amato A, Pucci M, et al. Ischemic Heart Disease Pathophysiology Paradigms Overview: From Plaque Activation to Microvascular Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21). doi:10.3390/ijms21218118
7. Demarin V. Pathophysiology and Classification of Cerebrovascular Disorders. *EJIFCC.* 2004;15(3):44-46. Accessed June 11, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6034186/>
8. Pathophysiology of stroke. strokeforum.com. Accessed June 11, 2021. <https://www.strokeforum.com/overview/pathophysiology>
9. Cerebrovascular Disease – Classifications, Symptoms, Diagnosis and Treatments. Accessed June 11, 2021. <https://www.aans.org/>
10. What is Cardiovascular Disease? www.heart.org. Accessed April 1, 2021. <https://www.heart.org/en/health-topics/consumer-healthcare/what-is-cardiovascular-disease>
11. Serrano Hernando FJ, Martín Conejero A. Peripheral Artery Disease: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(9):969-982. Accessed June 11, 2021. <http://www.revespcardiol.org/en-peripheral-artery-disease-pathophysiology-diagnosis-articulo-13114115>
12. Zemaitis MR, Boll JM, Dreyer MA. Peripheral Arterial Disease. In: *StatPearls.* StatPearls Publishing; 2021. Accessed June 11, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430745/>

13. Bergheanu SC, Bodde MC, Jukema JW. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Netherlands Heart Journal*. 2017;25(4):231. doi:10.1007/s12471-017-0959-2
14. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R. Pathophysiology of Atherosclerosis Plaque Progression. *Heart, Lung and Circulation*. 2013;22(6):399-411. doi:10.1016/j.hlc.2013.03.001
15. Cardiovascular diseases. Accessed April 1, 2021. <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/cardiovascular-diseases>
16. CDC. Heart Disease Facts | cdc.gov. Centers for Disease Control and Prevention. Published September 8, 2020. Accessed April 1, 2021. <https://www.cdc.gov/heartdisease/facts.htm>
17. Lima João A.C., Desai Milind Y., Steen Henning, Warren William P., Gautam Sandeep, Lai Shenghan. Statin-Induced Cholesterol Lowering and Plaque Regression After 6 Months of Magnetic Resonance Imaging–Monitored Therapy. *Circulation*. 2004;110(16):2336-2341. doi:10.1161/01.CIR.0000145170.22652.51
18. Hordijk PL. Regulation of NADPH Oxidases. *Circulation Research*. Published online March 3, 2006. doi:10.1161/01.RES.0000204727.46710.5e
19. Laufs Ulrich, La Fata Vito, Plutzky Jorge, Liao James K. Upregulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase by HMG CoA

Reductase Inhibitors. *Circulation*. 1998;97(12):1129-1135.

doi:10.1161/01.CIR.97.12.1129

20. Ichiki Toshihiro, Takeda Kotaro, Tokunou Tomotake, et al.
Downregulation of Angiotensin II Type 1 Receptor by
Hydrophobic 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A
Reductase Inhibitors in Vascular Smooth Muscle Cells.
Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.
2001;21(12):1896-1901. doi:10.1161/hq1201.099430
21. Essig Marie, Nguyen Geneviève, Prié Dominique, Escoubet
Brigitte, Sraer Jean-Daniel, Friedlander Gérard. 3-Hydroxy-3-
Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors Increase
Fibrinolytic Activity in Rat Aortic Endothelial Cells. *Circulation
Research*. 1998;83(7):683-690. doi:10.1161/01.RES.83.7.683
22. Lee Tzong-Shyuan, Chang Chih-Chieh, Zhu Yi, Shyy John Y.-J.
Simvastatin Induces Heme Oxygenase-1. *Circulation*.
2004;110(10):1296-1302. doi:10.1161/01.CIR.0000140694.67251.9C