

## الادوية الجديدة المستخدمة في علاج اضطراب شحوم

### الدم

## New drugs used in the treatment of dyslipidemia

مشروع تخرج أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلانية

إعداد الطالب

جميل ملاح

إشراف

د. محمد هارون

## الإهداء

وُجد الإنسان على وجه البسيطة، ولم يعيش بمعزل عن باقي البشر، وفي جميع مراحل الحياة، يُوجد  
أُناس يستحقُّون منَّا الشُّكرَ وأولى به

ومن هنا اهدي تخرجي الذي كنت بانظارة دوما

إلى سندي وتاج رأسي الذي كان داعما لي ويد سمرلي طريق الحياة للوصول الى النجاح والثوق...

ابي

إلى من أفضلها على نفسي، الى التي ضحت من أجلي ولم تدخر جهدًا في سبيل إسعادي على  
الدوام...

امي

الى أميراتي ....

سامرا ويارا

الى الصديق والسند الدائم

نديم

واهدى جناحي الى منارة العلم وقدوتنا

الى رئيس جامعة المنارة ...

د. صفوان العساف

واخص بالاهداء

عميدة كلية الصيدلة...

د. كندة درويش

والى من تكرر على بالإشراف على مشروعي هذا مهمل العلم الذي لم يدخل في تقديم المساعدة

الدكتور محمد فريد هارون

الى الذي أكنُّ له الكثير من التقدير الاخغ والصديق

د علاء أحمد

الى أعزهم وأقرهم الى قلبي

(حميد - ابراهيم - ليث - حيان - نور - علي - ايهاب)

الى شركاء هذه المرحلة

(اصدقائي)

## المحتويات

1. المقدمة.....1
- 1.1 أنواع الليبوبروتينات المرتبطة باضطرابات شحوم الدم:.....2
2. فرط شحوم الدم والتصلب العصيدي: .....3
- 1.2 عوامل خطر التصلب العصيدي:.....3
- 2.2 آلية حدوث التصلب العصيدي:.....4
- 3.2 علاج التصلب العصيدي: .....6
- 1.3.2 الستاتينات:.....6
- 2.3.2 مثبطات أنزيم المحول للأنجيوتنسين وحاصرات مستقبلات الألدوستيرون: ACEi-ARBs.....7
- 3.3.2 دور نمط الحياة في علاج التصلب العصيدي: .....8
- 1.3.3.2 الكحول:.....8
- 2.3.3.2 التدخين: .....8
- 3.3.3.2 الحمية: .....8
3. فرط شحوم الدم والتهاب البنكرياس الحاد:.....9
- 1.3 الألية المرضية: .....10
- 2.3 التدبير: .....11
4. علاجات فرط شحوم الدم:.....13
- 1.4 الستاتينات:.....13
- 1.1.4 الألية التأثير: .....13
- 2.4 حاصرات الأحماض الصفراوية:.....15
- 1.2.4 الألية التأثير: .....16
- 3.4 النياسين (حمض النيكوتيني):.....17
- 1.3.4 الألية التأثير: .....18

18	2.3.4 الجرعة:
19	3.3.4 الآثار الجانبية:
20	4.4 مشتقات حمض الفييريك: منشطات PPAR:
20	1.4.4 آلية التأثير:
21	2.4.4 الاستخدامات العلاجية:
21	3.4.4 إزيتيميب وتثبيط امتصاص الكوليسترول الغذائي:
22	4.4.4 آلية التأثير:
23	5.4.4 التأثيرات الجانبية والتداخلات الدوائية:
23	6.4.4 الاستخدامات العلاجية:
23	5.4 الأضداد وحيدة النسيلة PCSK9i:
24	5. العلاجات الواعدة في خفض شحوم الدم:
25	1.5 حمض البيمبيدويك:
25	2.5 علاجات جديدة مثبطة ل PCSK9:
27	3.5 مثبطات ANGPTL3:
30	4.5 مثبط البروتين الناقل لاستر الكوليسترول CETP OBICETRAPIB:
31	6. الاستراتيجيات الأولية والثانوية في ردع ال LDL-C حالياً ومستقبلاً:
32	7. العلاجات النباتية الخافضة لشحوم الدم:
32	1.7 الشاي الأخضر:
33	2.7 الثوم:
35	8. بعض الأشكال التجارية السورية المستخدمة في خفض شحوم الدم:
35	1. كرستوميد:
37	2. لونداوب:
38	3. برافاكول:

39	.....	4. ايزيت:
40	.....	5. روزوفا:
43	.....	9. الاستبيان العملي:
49	.....	8. المراجع:

## الخلاصة

يُعرّف اضطراب شحم الدم على أنه مستويات غير طبيعية في البلازما من البروتين الشحمي منخفض الكثافة، والشحوم الثلاثية، والكوليسترول الكلي. ترتبط هذه الحالة المرضية بتطور أمراض مختلفة، مثل داء السكري وأمراض القلب والأوعية واحتشاء العضلة القلبية الحاد. ترتبط كل هذه الاضطرابات بمعدل كبير للوفاة على الصعيد العالمي، لذلك، فإن إيجاد نهج مناسب للوقاية والعلاج من فرط شحم الدم كان محط أنظار الباحثين. يعد ارتفاع شحوم الدم ثالث أكثر الأسباب شيوعاً لالتهاب البنكرياس الحاد، الذي يحدث عادةً عند المرضى الذين يعانون من اضطراب أساسي في استقلاب البروتين الشحمي وبوجود حالات ثانوية مثل مرض السكري أو تعاطي الكحول أو استخدام بعض الأدوية. كما تم التنوع على دور النظام الغذائي ونمط الحياة المتبع في مثل هذه الاضطرابات

تم التركيز على الأدوية التقليدية للعلاج مثل الستاتين، ezetimibe، بالإضافة إلى الأدوية الواعدة في مجال خفض شحوم الدم، مثل حمض البيمبيدويك ومثبطات ANGPTL3، وبعض العلاجات الجينية كالأضداد وحيدة النسيلة، وأخيراً تم التطرق إلى بعض العلاجات النباتية المفيدة في تنظيم مستوى شحوم الدم مثل الشاي الأخضر والثوم.

## **Abstract**

Dyslipidemia is defined as abnormal plasma levels of low-density lipoprotein, triglycerides, and total cholesterol. This pathological condition is associated with the development of various diseases, such as diabetes mellitus, cardiovascular disease and acute myocardial infarction. All of these disorders are associated with a high rate of death globally, therefore, finding an appropriate approach to the prevention and treatment of hyperlipidemia has been the focus of the researchers. Hypertriglyceridemia is the third most common cause of acute pancreatitis, which usually occurs in patients with an underlying disorder of lipoprotein metabolism and in the presence of secondary conditions such as diabetes, alcohol abuse, or use of certain medications. The role of diet and lifestyle in such disorders has also been diversified

The focus was on traditional drugs for treatment such as statins and ezetimibe, in addition to promising drugs in the field of lowering blood lipids, such as bempedoic acid and ANGPTL3 inhibitors, and some genetic therapies such as monoclonal antibodies. and garlic.



## 1. المقدمة:

يعد فرط شحوم الدم **Hyperlipidemia** كتعريف حالة تشمل العديد من الاضطرابات الوراثية والمكتسبة التي تصف مستويات الدهون المرتفعة داخل جسم الإنسان. يعتبر فرط شحوم الدم اضطراباً شائعاً للغاية في جميع أنحاء العالم وخاصةً في نصف الكرة الغربي. يوجد تعريف أكثر دقة لفرط شحيمات الدم على أنه ارتفاع في مستويات كل من الليبوبروتين منخفض الكثافة (LDL)، أو الكوليسترول الكلي، أو الشحوم الثلاثية، أو الليبوبروتينات بنسبة أكبر من 90% عن المستوى الطبيعي لشحوم الدم مقارنةً بالعامّة، وقد يترافق بانخفاض في مستوى HDL بنسبة أقل من 10% عند المقارنة مع الأشخاص الطبيعيين، وتشتمل الشحوم عادةً مستويات كل من الكوليسترول، البروتينات الدهنية، الشيلومكرونات، VLDL، LDL، الليبوبروتينات، وHDL.

غالباً ما تكون هذه الاضطرابات عديمة الأعراض، ولكن في بعض الحالات قد تترسب الدهون في الأنسجة السطحية للجسم، أو غالباً ما تترسب هذه الدهون حول الجفن، وفي الحالات الأكثر خطورة تترسب الدهون قرب الأوتار، وتكون هذه الترسبات أكثر عمقاً وتبدو ككتوات تحت الجلد في منطقة الكوع والركبة والمؤخرة، وغالباً ما يزيد قطر هذه النتوءات عن 5 ملليمترات. في الحالات التي تتجاوز فيها قيمة ثلاثيات الغليسريد عن 200 ملليمتر، قد تترسب الدهون بشكل مكثف في الأوعية الدموية في شبكية العين، وهي حالة تسمى فرط شحيمات الدم في الشبكية.



شكل (1): أورام صفراوية حول الأجناف وفي الأوتار xanthoma

تكون اضطرابات فرط الشحوم أكثر شيوعاً لدى الذكور قبل عمر الخمسين، ولكنها تصبح أكثر شيوعاً عند الإناث بعد سن الخمسين، وقد يكون ذلك بسبب التأثير الوقائي للهرمونات الأنثوية. كما تعد الاضطرابات الشحمية أكثر شيوعاً عند العرق الأبيض وذوي الأصل الإسباني، وأقل شيوعاً عند العرق الأسود.

#### 1.1 أنواع الليبوبروتينات المرتبطة باضطرابات شحوم الدم:

**الليبوبروتينات:** هي جزيئات مكروية تتكون من مكونات شحمية وبروتينية. المكون الشحمي يتألف من شكل حر ومؤستر من الكوليسترول، الشحوم الثلاثية، الفوسفوليبيدات. المكون البروتيني المعروف بالأبوليبوبروتين أو أبوبروتين الذي يؤمن الثباتية لبنية الجزيء، ويعد بمثابة ربيطة في تفاعلات الارتباط بمستقبلات الليبوبروتين، أو كتميم أنزيمي في التفاعلات التي تنظم استقلاب الليبوبروتين.

**الشيلوميكرونات:** هي جزيئات تصنع من الأحماض الدسمة القادمة من الشحوم الثلاثية والكوليسترول الممتص من الأمعاء الدقيقة عن طريق الخلايا الظهارية.

يوضح الجدول التالي أنواع الليبوبروتينات وبعض خصائصها:

LIPOPROTEIN CLASS	DENSITY OF FLOTATION, G/ML	MAJOR LIPID CONSTITUENT	TG:CHOL RATIO	SIGNIFICANT APOPROTEINS	SITE OF SYNTHESIS	MECHANISM(S) OF CATABOLISM
Chylomicrons and remnants	<<1.006	Dietary triglycerides and cholesterol	10:1	B-48, E, A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III	Intestine	Triglyceride hydrolysis by LPL ApoE-mediated remnant uptake by liver
VLDL	<1.006	"Endogenous" or hepatic triglycerides	5:1	B-100, E, C-I, C-II, C-III	Liver	Triglyceride hydrolysis by LPL
IDL	1.006-1.019	Cholesteryl esters and "endogenous" triglycerides	1:1	B-100, E, C-II, C-III	Product of VLDL catabolism	50% converted to LDL mediated by HL, 50% apoE-mediated uptake by liver
LDL	1.019-1.063	Cholesteryl esters	NS	B-100	Product of VLDL catabolism	50% apoE-mediated uptake by liver ApoB-100-mediated uptake by LDL receptor (~75% in liver)
HDL	1.063-1.21	Phospholipids, cholesteryl esters	NS	A-I, A-II, E, C-I, C-II, C-III	Intestine, liver, plasma	Complex: Transfer of cholesteryl ester to VLDL and LDL Uptake of HDL cholesterol by hepatocytes
Lp(a)	1.05-1.09	Cholesteryl esters	NS	B-100, apo(a)	Liver	Unknown

جدول 1: خصائص البروتينات الشحمية في البلازما

## 2. فرط شحوم الدم والتصلب العصيدي:

كما ذكر سابقاً في التعريف، قد يحدث فرط شحومات الدم نتيجة لبعض الاضطرابات الوراثية، وعادةً ما يتم الاشتباه بوجود خلفية وراثية عند ظهور أعراض الإصابة بالتصلب العصيدي (Atherosclerosis). حيث يعد فرط شحوم الدم سبباً رئيسياً للتصلب العصيدي والحالات المرتبطة به، مثل أمراض الشرايين الاكليلية بالقلب (CHD)، وأمراض الأوعية الدموية الدماغية، وأمراض الأوعية الدموية الطرفية. على الرغم من انخفاض نسبة حدوث هذه الأمراض المرتبطة بالتصلب الى أنها لا تزال مسؤولة عن المراضة والوفيات بين متوسطي العمر وكبار السن بنسبة كبيرة.

### 1.2 عوامل خطر التصلب العصيدي:

يعد اضطراب شحوم الدم وفرط ضغط الدم الشرياني من أهم العوامل للإصابة بالتصلب العصيدي بالإضافة للعوامل التالية: ارتفاع LDL-C، انخفاض HDL-C، التدخين، ارتفاع ضغط الدم، داء السكري من النمط 2، التقدم بالعمر (الرجال <55 سنة؛ النساء <65 سنة)، وجود قصة عائلية إيجابية (وجود داء اكليلي لدى قريب من الدرجة الأولى)، بالإضافة إلى البدانة ونمط الحياة (غذاء غني بالدسم المشبعة وحمية عالية

الحريرات). كل هذه العوامل تؤدي الى زيادة احتمال حدوث التصلب العصيدي وبالتالي الإصابة بأمراض قلبية وعائية والتي تعد من أهم أسباب الوفيات في الولايات المتحدة الأمريكية (شكلت 38.4% من 2.4 مليون وفاة في الولايات المتحدة الأمريكية خلال العام 2001).

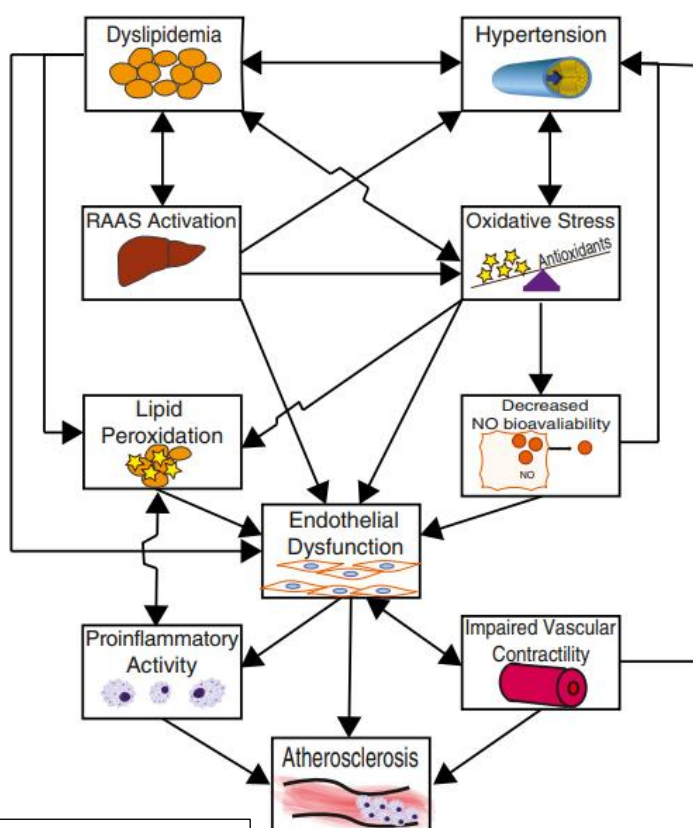
## 2.2 آلية حدوث التصلب العصيدي:

يسبب التصلب العصيدي تضيقاً للشرايين نتيجة تراكم النسيج الضامة المحملة بالشحوم، مما يؤدي إلى تكوين خلايا رغوية، ويحدث ذلك خاصةً عند نقاط التقعر بين الشرايين المعرضة بشكل خاص لحالة التهابية ناجمة عن فرط شحميات الدم والضغط التأكسدي. تعتمد المراحل المختلفة لتصلب الشرايين على الإجهاد التأكسدي والخلل البطاني والالتهاب، كما يمكن أن يؤدي ارتفاع ضغط الدم أو اضطراب شحميات الدم إلى حدوث هذه المراحل بشكل مستقل. يعد اضطراب شحميات الدم وارتفاع ضغط الدم من الحالات المرضية التي تسبب تلف البطانة، مما يؤدي إلى تكاثر الخلايا، وإعادة تشكيل الأوعية الدموية، وموت الخلايا المبرمج، وزيادة نفاذية الخلايا مع زيادة جزيئات الالتصاق التي تربط الخلايا الوحيدة والخلايا اللمفاوية التائية لتكوين مزيج سيء من العوامل الفيزيولوجية المرضية. في المقابل، يتم إعادة توجيه هذه العوامل بواسطة الجاذبات الكيميائية والسيتوكينات الالتهابية إلى داخل الأوعية الدموية الداخلية، حيث تتميز الخلايا الأحادية إلى خلايا مولدة للليف التي تلتمع جزيئات LDL المؤكسدة بشكل لا يمكن السيطرة عليه لتشكيل خلايا رغوية ولويحات التصلب العصيدي. علاوة على ذلك، يتسبب الضرر البطاني أيضاً في فقدان النشاط الحركي الوعائي، وانقباض الأوعية الدموية غير المتناسب، وارتفاع ضغط الدم لدى مرضى اضطراب شحميات الدم، بينما يحدث ارتفاع إضافي في ضغط الدم لدى مرضى الضغط المرتفع، مما يخلق حلقة مفرغة ذاتية الاستمرارية تؤدي إلى تفاقم تطور وتقدم آفات تصلب الشرايين.

يعد تصلب الشرايين السبب الرئيسي لأمراض القلب والسكتة الدماغية. من المعروف أن عدداً كبيراً من المرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم واضطراب شحميات الدم والسكري والسمنة قد أصيبوا بأضرار في

الأوعية الدموية بسبب تصلب الشرايين، علاوة على ذلك، فإن العديد من المرضى الذين يعانون من اضطراب شحميات الدم يصابون بتصلب الشرايين والخلل البطاني، والتغيرات في البروتين الشحمي (Apolipo Protien A) وعيوب المستقبلات المنشطة بالبيريوكسيسوم (PPAR) هي من بين الأسباب.

وبالمثل، يوجد عددا كبيرا من المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم ويصابون بتصلب الشرايين والأسباب الكامنة وراء ذلك تشمل الخلل البطاني، والإجهاد التأكسدي، وإعادة تشكيل الأوعية الدموية، والتليف، والخلايا التائية المنظمة المناعية. على الرغم من أن ارتفاع ضغط الدم واضطرابات شحميات الدم يعدان من عوامل الخطر المستقلة للإصابة بتصلب الشرايين، إلا أن تصلب الشرايين يعد أيضاً من عوامل الخطر لارتفاع ضغط الدم وأمراض القلب والأوعية الدموية الأخرى (CVD) مثل السكتة الدماغية واحتشاء عضلة القلب.



شكل (2): تمثيل تخطيطي للتفاعل المعقد بين عسر شحميات الدم وارتفاع ضغط الدم في تطور تصلب الشرايين.

### 3.2 علاج التصلب العصيدي:

تتوفر العديد من الخيارات العلاجية لعلاج وتدبير التصلب العصيدي، وتشمل هذه الأدوية الستاتينات ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE-I)، وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs)، بالإضافة إلى التدخلات الجراحية مثل رأب الأوعية لتوسيع الشرايين الضيقة. بالإضافة إلى ذلك، فقد ثبت أن نمط الحياة الصحية لها فوائد وقائية وعلاجية.

#### 1.3.2 الستاتينات:

إن قابلية تعرض اللويحات للتمزق والتجلط له أهمية سريرية أكبر من درجة التضيق التي تسببها. قد تؤثر الأدوية الخافضة للكوليسترول على استقرار اللويحة بعدة طرق. حيث يقال أنها تمنع تسلل الخلايا وحيدة النوى إلى جدار الشريان وتمنع إفراز البلعميات للمطرق الخلوي، حيث تحلل البروتينات المعدنية مكونات المطرق خارج الخلوي، وبالتالي تضعف الغطاء الليفي المغطي للويحات العصيدية الشريانية. يبدو أيضًا أن الستاتينات تعدل خلوية جدار الشريان عن طريق منع تكاثر الخلايا العضلية الملساء وتعزيز الموت الخلوي المبرمج. من المثير للجدل ما إذا كانت هذه الآثار ستكون مفيدة أو ضارة إذا حدثت في الجسم الحي. يمكن أن يؤدي انخفاض تكاثر الخلايا العضلية الملساء وتعزيز موت الخلوي المبرمج إلى تأخير التضخم الأولي. ومن المثير للاهتمام، إن تثبيط تكاثر الخلايا الناجم عن الستاتين وتحريض موت الخلايا المبرمج قد امتد ليشمل بيولوجيا الورم. تؤثر الستاتينات على الاصطناع الحيوي للأيزوبرينويد وفينلة البروتين المرتبط بتخفيض اصطناع سلائف الكوليسترول ميفالونات مما قد يغير تطور الأورام الخبيثة.

يعد اضطراب شحميات الدم عاملاً حاسماً يجب مراعاته في حالة التصلب العصيدي، على الرغم من أنه يرتبط أيضاً بارتفاع مستويات الشحوم الثلاثية مع انخفاض مستويات HDL، إلا أن LDL المفرط هو الهدف العلاجي الأكثر شيوعاً. يعد العلاج بالستاتينات من العلاجات الدوائية الأكثر شيوعاً في خفض مستويات LDL-C، على الرغم من أن العقاقير الخافضة للكوليسترول تقلل بشكل فعال من مستويات LDL، إلا أن بعض

الأبحاث تشير إلى LDL بدلاً من الدهون الثلاثية. ومع ذلك، لا تزال هناك بعض الأدلة على أن العقاقير الخافضة للكوليسترول يمكن أن تزيد بشكل طفيف من مستويات HDL. تتمتع الستاتينات أيضًا بتأثيرات جانبية، وقد تم الإبلاغ عن مستويات عالية من ناقلات الأمين وحالات سمية كبدية.

بشكل عام، تعتبر الستاتينات فعالة من حيث التكلفة ويمكن أن تحسن نوعية الحياة عن طريق تقليل مستويات LDL-C المفرطة في المرضى الذين يعانون من اضطراب شحميات الدم.

### 2.3.2 مثبطات أنزيم المحول للأنجيوتنسين وحاصرات مستقبلات الألدوستيرون: ACEi-ARBs

نظرًا للدور الذي يلعبه RAAS في تطور تصلب العصيدى، تم الإبلاغ عن دور كل من مستقبلات Ang-II وAT1 في إحداث آفات تصلب الشرايين، فإن ACE-I أو ARBs هي خيارات فعالة لعلاج المرضى الذين يعانون من تصلب الشرايين، ترتبط قدرة ACE-I و ARBs على عرقلة تصلب الشرايين، حيث تعمل كأدوية فعالة مضادة لتصلب الشرايين بخصائصها المضادة للأكسدة. يتم ذلك عن طريق تقليل الإجهاد التأكسدي، كما يزداد التوافر البيولوجي لأكسيد النيتريك مع إمكانية عكس الخلل البطاني. يقلل ACE-I من أكسدة NADPH ويخفف ROS مع زيادة التوافر الحيوي لأكسيد النيتريك. ومن المثير للاهتمام، أن ACE-I مع مجموعة السلفهيدريل تمتلك التأثير العلاجي الأكبر على تصلب الشرايين. كما قارنت إحدى الدراسات آثار العلاج ل ACE-I و ARB على تصلب العصيدى لدى مرضى ارتفاع ضغط الدم. حيث خفضت كل من مجموعة علاج ACE-I و ARB بشكل ملحوظ سماكة الطبقة الداخلية للشريان السباتي بتأثير متماثل، ومن المثير للاهتمام، كانت التأثيرات الجانبية أقل بالعلاج بواسطة ARB وبالتالي كان هو العلاج المفضل. ومع ذلك، فقد ثبت أن اللوسارتان (وهو ARB) يقلل من تراكم الترسبات.

تشير الدراسات إلى أن الحد من التأثيرات المسببة لتصلب الشرايين لـ Ang-II عند المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم الشحمي وتصلب الشرايين من بين الخيارات المتاحة حاليًا.

### 3.3.2 دور نمط الحياة في علاج التصلب العصيدي:

إن وباء السمنة العالمي الحالي هو نتيجة الاستهلاك المفرط للأغذية الدهنية والسكرية، فضلاً عن اتباع أنماط الحياة التي تتسم بقلة الحركة خلال السنوات الأخيرة نسبياً. يمكن أن تشجع اختيارات نمط الحياة السيئة على تطوير مجموعة متنوعة من المشاكل الصحية بما في ذلك الأمراض القلبية الوعائية.

يوصى بشدة بتجنب خيارات نمط الحياة السلبية، بما في ذلك الإفراط في تناول الكحول والتدخين والنظام الغذائي السيئ وقلة ممارسة الرياضة.

#### 1.3.3.2 الكحول:

يعد الكحول مدراً للبول يمكن أن يخل بتوازن سوائل الجسم، وقد ثبت تأثيره على مستويات الدهون في الدم. قد يكون للاستهلاك المعتدل للكحول آثار رافعة للـ LDL-C، بينما يؤدي استهلاك الكحول بكثرة إلى تعطيل التمثيل الغذائي للدهون.

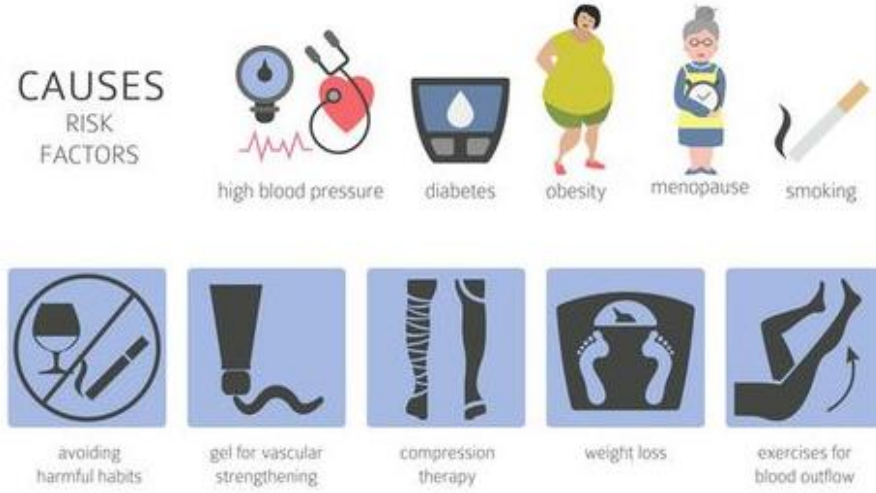
#### 2.3.3.2 التدخين:

يعد التدخين عاملاً آخر يلعب دوراً في التسبب في تصلب الشرايين، لأنه يعزز إنتاج العوامل المؤكسدة، ويضعف العوامل المضادة للأكسدة. كما يحتوي دخان السجائر على نسبة عالية من الجذور الحرة والمواد المؤكسدة الأخرى التي تسبب الإجهاد التأكسدي في الجسم. قد يؤدي الإقلاع عن التدخين إلى تحسين أداء البطانة وتقليل خطر الإصابة بتصلب الشرايين.

#### 3.3.3.2 الحمية:

يرتبط الاستهلاك والالتزام بالنظام الغذائي الصحي بمرور الوقت بتقليل مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية على المدى القصير.





الشكل (3): عوامل الخطر للتصلب العصيدي

### 3. فرط شحوم الدم والتهاب البنكرياس الحاد:

يعرّف التهاب البنكرياس الحاد كعملية التهابية حادة في البنكرياس، تتميز بألم شديد في البطن وارتفاع إنزيمات البنكرياس. ازداد معدل الإصابة ب التهاب البنكرياس الحاد بشكل ملحوظ في العقود القليلة الماضية، كما يعد الآن أحد الأسباب الرئيسية للاستشفاء المرتبط بالجهاز الهضمي في الولايات المتحدة.

تعد حصيات المرارة وتعاطي الكحول المزمن من الأسباب الرئيسية، كما يعد ارتفاع شحوم الدم ثالث أكثر الأسباب شيوعاً لالتهاب البنكرياس الحاد. يحدث عادة عند المرضى الذين يعانون من الاضطراب الأساسي في استقلاب البروتينات الشحمية، وفي وجود حالة ثانوية مثل عدم السيطرة على مرض السكري أو تعاطي الكحول أو استخدام الأدوية.

يشبه التهاب البنكرياس الناجم عن ارتفاع شحوم الدم التهاب البنكرياس الحاد الناتج عن أمراض أخرى من حيث الأعراض. ومع ذلك، فإن المرضى الذين يعانون من التهاب البنكرياس الناجم عن ارتفاع شحوم الدم هم أكثر عرضة للإصابة بأعراض أشد ولديهم احتمالية أكبر لفشل الأعضاء.

يعد الكشف عن ارتفاع شحوم الدم في الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد أمراً ضرورياً في كل من المرحلة الأولية، وفي مراحل تدبير المرض على المدى الطويل، وهي عملية ضرورية للوقاية من التهاب البنكرياس الحاد المتكرر.

### 1.3 الآلية المرضية:

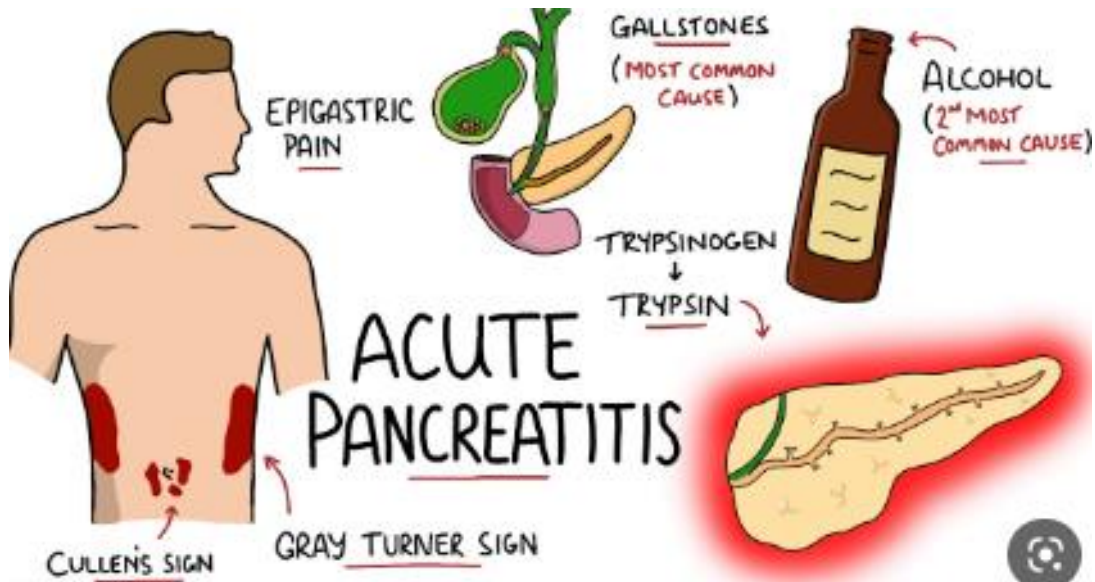
ترتبط الفيزيولوجيا المرضية لالتهاب البنكرياس المرتبط بفرط الشحوم بتراكم الأحماض الدسمة الحرة (FFA) وتفعيل استجابة التهابية. إن الشحوم الثلاثية بطبيعتها ليست سامة للبنكرياس، لكن عملية تكسر الشحوم الثلاثية إلى الأحماض الدسمة بواسطة ليباز البنكرياس تسبب السمية الشحمية، وتعتمد شدة التهاب البنكرياس على شدة الاستجابة الالتهابية والضرر الناجم عن هذا التسمم.

يعرف فرط شحوم الدم الثلاثية (HTG) بأنه ارتفاع مستوى الشحوم الثلاثية في الدم فوق 150 ملغ/دل (1.7 مليمول/لتر) بعينة الدم الصيامية. لا يوجد عتبة معينة لشحوم الدم يُطلق عندها التهاب بنكرياسي حاد ولكن يزداد احتمال حدوث التهاب البنكرياس الحاد بازدياد قيمة الشحوم الثلاثية.

تتحلل الشحوم الثلاثية الزائدة بواسطة الليباز المفرز من خلايا البنكرياس لتعطي الأحماض الدسمة المشبعة. تؤدي هذه التراكيز العالية من الأحماض الدسمة الحرة إلى حدوث رد فعل التهابي، وإطلاق الكالسيوم داخل الخلايا، وتفعيل التريسينوجين لتشكل التريسين النشط مما يؤدي إلى الهضم الذاتي للبنكرياس، وتسبب حماضاً استقلابياً (acidosis)، بالإضافة لتأثيرها السام على الخلايا البطانية والأوعية الدموية، كما تحدث نقص تروية الذي يفاقم الحثية الالتهابية.

تزيد الاحماض الدسمة الحرة أيضاً من إطلاق الوسائط الالتهابية مثل TNF-alpha و interleukin-6 و interleukin-10، كما تلعب السيتوكينات الالتهابية هذه دوراً مهماً في الآلية المرضية، حيث ظهر أن استخدام فصادة البلازما يخفف من هذه السيتوكينات وبالتالي يخفف من حدة الالتهاب.

تؤثر الاضطرابات في دوران الأوعية الشعرية في البنكرياس أيضاً في الآلية المرضية، كما يؤدي إلى تحرير مقبض الأوعية ثرمبوكسان A2 وتخفيض إفراز موسع الأوعية البروستاغلاندين. يؤدي عدم التوازن هذا إلى تقلص مفرط للأسرة الشعرية وحدوث اضطراب بالتروية الدموية، قد تكون هناك جينات محددة مرتبطة بهذا المرض حيث أجرى الباحثون تحليلاً جينياً لـ 126 مريض لديهم فرط شحوم الدم منهم 46 كان لديهم التهاب بنكرياس حاد. ووجدوا أن معدل الطفرة الجينية CFTR كان 26.1% في المصابين و1.3% فقط في أولئك الذين ليس لديهم التهاب بنكرياس حاد. يشير هذا إلى أنه قد يكون هناك مكون متعدد الجينات في تطوير هذا المرض.



الشكل (4): شكل توضيحي لالتهاب البنكرياس الحاد

### 2.3 التدبير:

إن العلاج الأولي لالتهاب البنكرياس الناجم عن ارتفاع شحوم الدم مشابه أيضاً لالتهاب البنكرياس الحاد الناجم عن أسباب أخرى، حيث يتم العلاج بواسطة تعويض السوائل اسعافياً مع مسكنات الألم والدعم الغذائي. يتم علاج ارتفاع شحوم الدم على وجه التحديد بالفصادة أو العلاج بالأنسولين عند الضرورة، الهيبارين، وعلاج ارتفاع الشحوم الثلاثية الدوائي. يوضح الجدول الآتي آليات العلاج:

الإجراء	الآلية	الاعتبار
فصادة البلازما	إزالة الشحوم الثلاثية، الشيلوميكرونات والسيتوكينات الالتهابية من الدوران.	تستخدم بالحالات الشديدة لالتهاب البنكرياس بفرط الشحوم مترافق مع فشل وظيفة أعضاء متعدد، التهابات جهازية شديدة أو حمض لبني.
أنسولين	يفعل الليبوبروتين ليباز ليسرع انحلال الشيلوميكرونات وخفض معدلات الشحوم الثلاثية.	يعطى حقناً مستمراً حتى تصبح الشحوم الثلاثية <500 ملغ/دل.
هيبارين	يزيد من الليبوبروتين ليباز الذي يفكك الشحوم الثلاثية الى أحماض دسمة حرة.	عند وجود خطر نكس ارتفاع شحوم الدم، وتقاوم السمية الشحمية من الأحماض الدهنية الحرة، والنزيف في ذيل البنكرياس.
ترشيح الدم	يزيل الشحوم الثلاثية والأميلاز والبولة من الدم ويفلتر السيتوكينات من البلازما لخفض الفعالية الالتهابية الجهازية.	ارتفاع معدل الإصابة بفشل الأعضاء؛ لا تتفوق على العلاجات الأخرى من حيث النتائج السريرية أو التكلفة.

جدول 2: تدبير ارتفاع شحوم الدم في الإصابة بالتهاب البنكرياس

## 4. علاجات فرط شحوم الدم:

### 1.4 الستاتينات:

تعد الستاتينات من أكثر الأدوية فعالية والأفضل تحملاً لعلاج اضطراب شحميات الدم، حيث أنها مثبتات تنافسية لأنزيم 3-هيدروكسي-3-ميتيل غلوتاريل كو الإنزيم A (HMG-CoA)، والذي يحفز خطوة مبكرة للحد من معدل اصطناع الكوليسترول، تمتلك الجرعات العالية من العقاقير المخفضة للكوليسترول الأكثر فعالية (على سبيل المثال، أتورفاستاتين وسيمفاستاتين) أثراً مخفضاً لمستويات الشحوم الثلاثية التي تسببها مستويات VLDL المرتفعة. يشار أيضاً إلى بعض العقاقير المخفضة للكوليسترول لرفع مستويات HDL-C، على الرغم من أن الأهمية السريرية لهذه التأثيرات على HDL-C لا تزال بحاجة إلى إثبات.

وثقت العديد من التجارب السريرية ذات التحكم الجيد فعالية وسلامة سيمفاستاتين وبرافاستاتين ولوفاستاتين وأتورفاستاتين في الحد من إحداث أمراض الشرايين الاكليلية المميطة وغير المميطة والسكتات الدماغية ومعدل الوفيات الإجمالي. كانت معدلات الآثار الجانبية في تجارب العقاقير المخفضة للكوليسترول هي نفسها في مجموعات العلاج الوهمي وفي المجموعات التي تتلقى الدواء. ثبت ذلك فيما يتعلق بالأمراض غير القلبية والاختبارات العملية، التي شملت مراقبة ترانس أميناز الكبد والكرياتين كيناز (CK) بشكل شائع عند المرضى الذين يتناولون الستاتينات.

### 1.1.4 آلية التأثير:

تمارس الستاتينات تأثيرها الرئيسي - خفض مستويات LDL - من خلال جزء شبيه بحمض الميفالونيك الذي يثبط تنافسياً أنزيم HMG-CoA ريدوكتاز. عن طريق الحد من تحويل HMG CoA إلى ميفالونات، تمنع الستاتينات خطوة مبكرة ومحددة لمعدل الاصطناع الحيوي للكوليسترول. كما تؤثر الستاتينات على مستويات

الكوليسترول في الدم عن طريق تنشيط اصطناع الكوليسترول الكبدي، مما يؤدي إلى زيادة التعبير عن جين مستقبلات البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL.

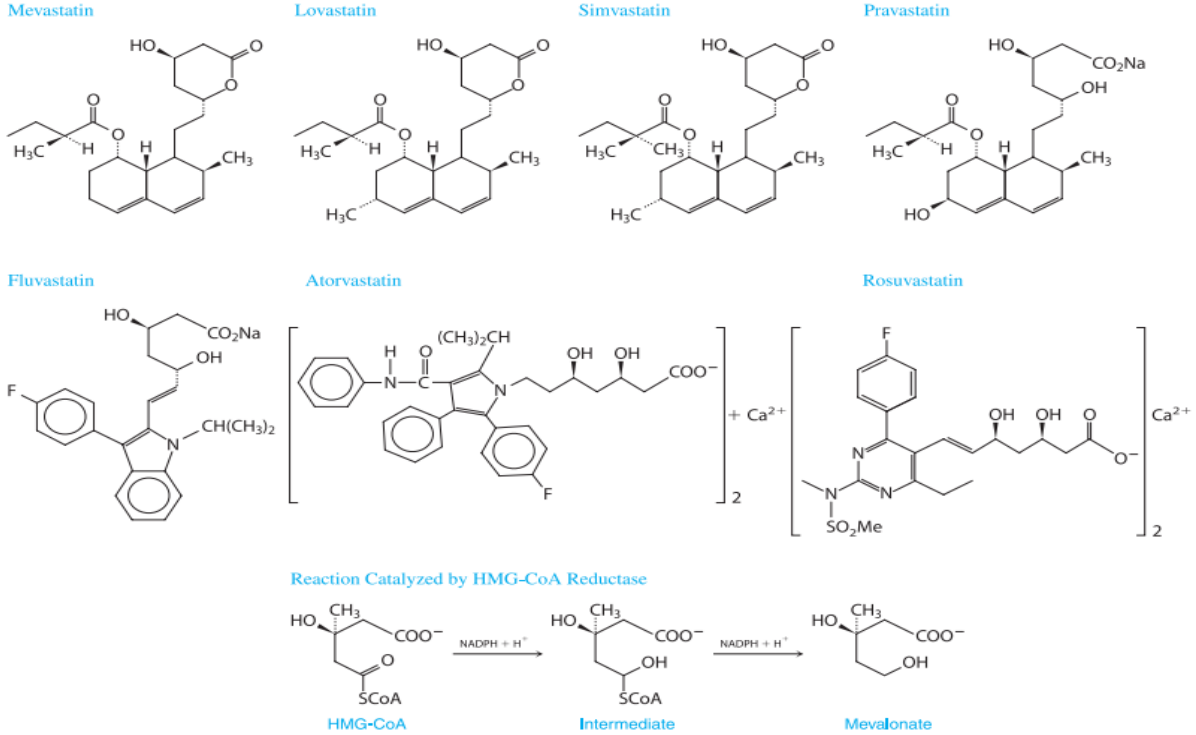
استجابةً لانخفاض محتوى الكوليسترول الحر داخل خلايا الكبد، يتم تشقق الغشاء المرتبط بـ SREBPs بواسطة البروتينات وينتقل إلى النواة. ترتبط عوامل النسخ بعد ذلك بالعنصر المستجيب للستيروول في جين مستقبلات LDL، مما يعزز النسخ ويزيد من اصطناع مستقبلات يتم أيضًا تقليل تدرك مستقبلات LDL.

يؤدي العدد الأكبر من مستقبلات LDL على سطح خلايا الكبد إلى زيادة إزالة LDL من الدم، وبالتالي خفض مستويات LDL-C.

	20%-25%	26%-30%	31%-35%	36%-40%	41%-50%	51%-55%
Atorvastatin	—	—	10	20	40	80
Fluvastatin	20	40	80			
Lovastatin	10	20	40	80		
Pravastatin	10	20	40			
Rosuvastatin	—	—	—	5	10	20, 40
Simvastatin	—	10	20	40	80	

الجدول 3: الجرعات (ملغ) من الستاتينات المطلوبة لإنقاص كوليسترول ليبوبروتين منخفض الكثافة LDL-C

تخفيض الشحوم الثلاثية بواسطة الستاتينات: يتم تقليل مستويات الدهون الثلاثية < 250 ملغ / دل بشكل كبير بواسطة الستاتين.



الشكل 5: الهياكل الكيميائية للستاتينات والتفاعل المحفز بواسطة ريدوكتاز إنزيم 3-هيدروكسي-3-ميتيل غلوتاريل A (HMG CoA).

## 2.4 حاصرات الأحماض الصفراوية:

يعتبر كل من الأحماض الصفراوية أو الراتنجات (كوليسترامين وكوليستيبيول) من بين أقدم العقاقير الخافضة لشحميات الدم، وربما يكونان الأكثر أمانًا، حيث لا يتم امتصاصهما من الأمعاء. يوصى أيضًا باستخدام هذه الراتنجات للمرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 11 و 20 عامًا، لأن العقاقير المخفضة للكوليسترول فعالة للغاية بمفردها، لكن غالبًا ما تستخدم الراتنجات كعلاجات ثانوية إذا كان العلاج بالستاتين لا يخفض مستويات LDL-C بشكل كافٍ. عند استخدامه مع الستاتين، عادة ما يتم وصف الكوليسترامين والكوليستيبيول بجرعات دون الحد الأعظمي. يمكن أن تقلل الجرعة العظمى من مستوى LDL-C بنسبة تصل إلى 25٪ ولكنها ترتبط بآثار جانبية غير مقبولة في الجهاز الهضمي (الانتفاخ والإمساك) تحد من استخدامها.

كوليسيفيلام هو عبارة عن دواء جديد لعزل الاحماض الصفراوية، يتم تحضيره على شكل هلام لا مائي ويتم تناوله كأقراص. يخفض كوليسيفيلام مستوى LDL-C بنسبة 18% عند الجرعة العظمى. لم يتم دراسة سلامة وفعالية هذا الدواء عند الأطفال أو النساء الحوامل بعد. كما تم استخدام الكوليسترامين في تجربة وقاية الشريان الاكليلي بشكل أولي، وهي إحدى الدراسات لتوثيق فكرة أن خفض LDL-C يقي من حدوث أمراض القلب.

تم خفض الكوليسترول الكلي بنسبة 13% و LDL-C بنسبة 20%، بمقارنة ذلك مع الانخفاض الذي يحدثه اتباع نظام غذائي مناسب والذي يقدر بنسبة 5% في إجمالي مستوى الكوليسترول و 8% في LDL-C. تمت ملاحظة انخفاض بنسبة أمراض القلب الشريانية (المميّة وغير المميّة) يقدر ب 19 %، مما يشير إلى أن حدوث انخفاض بنسبة 1 % في إجمالي مستوى الكوليسترول يرتبط بانخفاض بنسبة 2 % على الأقل في الإصابة بأمراض الشرايين الاكليلية.

#### 1.2.4 آلية التأثير:

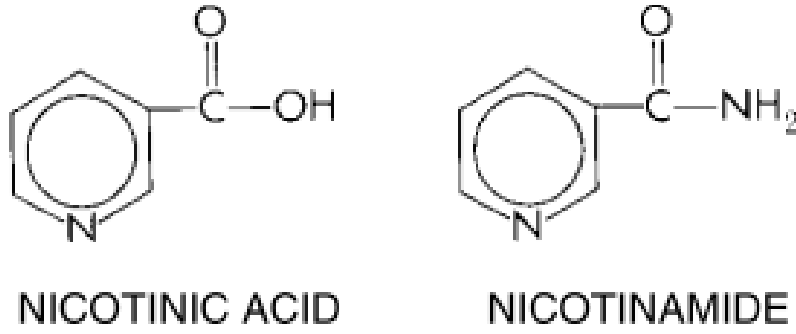
تكون عوازل الحمض الصفراوي موجبة الشحنة وترتبط الأحماض الصفراوية سالبة الشحنة. ولا يتم امتصاص الراتنجات نظراً لحجمها الكبير، إن تثبيط نشاط أنزيم HMG-CO ريدوكتاز بواسطة الستاتين يزيد بشكل كبير من فعالية الراتنجات. تقترن الزيادة التي يسببها الراتنج في إنتاج حمض الصفراء بزيادة في اصطناع الشحوم الثلاثية في الكبد، والذي يحدث عند المرضى الذين يعانون من ارتفاع كبير في شحوم الدم (مستوى الشحوم الثلاثية الأساسي < 250 ملم / دل). في مثل هذه الحالات، قد يتسبب العلاج بعزل حمض الصفراء في حدوث زيادات كبيرة في مستويات الشحوم الثلاثية.



تشير إحدى الدراسات الطبية إلى أن الكوليستيرول قد لا يرفع مستويات الشحوم الثلاثية بشكل كبير حتى يتم حل هذه المشكلة، ويجب أن يكون استخدام كوليستيرول لخفض مستويات LDL-C عند مرضى فرط الشحوم الثلاثية مصحوباً بمراقبة متكررة (كل أسبوع إلى أسبوعين) أو يجب تجنب استخدام كوليستيرول لدى هذه الحالات.

#### 3.4 النياسين (حمض النيكوتيني):

يعتبر حمض بيريدين-3-كاربوكسيليك من أقدم الأدوية المستخدمة في علاج فرط شحومات الدم، ويعرف بدوره المؤثر على كل أنواع الشحوم.



الشكل (6): صيغة الحمض النيكوتيني

النياسين هو فيتامين B<sub>3</sub> المركب القابل للذوبان في الماء والذي يعمل كفيتامين فقط بعد تحويله عن طريق نياسين أو NAD، حيث يصبح على شكل أميد. يمكن إعطاء كل من النياسين وأميده عن طريق الفم كمصدر للفيتامين، على الرغم من أن النياسين يؤثر فقط على مستويات الدهون. يتطلب تأثيره كخافض شحوم الدم جرعات أكبر مما هو مطلوب لإحداث تأثيره المرتبط بخواص الفيتامينات فقط. يعد النياسين أفضل عامل متاح لزيادة HDL-C (زيادات من 30% إلى 40%)؛ كما أنه يخفض الدهون الثلاثية بنسبة 35% إلى 45% (بنفس فعالية الفايبريت والستاتينات الأكثر فعالية)، ويقلل من مستويات LDL-C بنسبة 20% إلى 30%. يعد النياسين أيضاً الدواء الوحيد الخافض للشحوم الذي يقلل من مستويات Lp (A) بشكل

ملحوظ، بنسبة 40% تقريباً، ومع ذلك، فإن التحكم الكافي في اضطرابات الشحوم الأخرى يجعل ارتفاع Lp (A) غير ضار. يخفض الإستروجين والنيومايسين مستويات Lp (A) بشكل ملحوظ. بالرغم من تأثيره المفيد على مستوى الشحوم، إلا أن النياسين له تأثيرات جانبية تحد من استخدامه.

#### 1.3.4 آلية التأثير:

يمنع النياسين تفكك الشحوم الثلاثية بواسطة أنزيم الليباز الحساس للهرمونات في الأنسجة الدهنية، مما يقلل من نقل الأحماض الدهنية الحرة إلى الكبد ويقلل من اصطناع الدهون الثلاثية في الكبد. قد يمارس النياسين والمركبات ذات الصلة تأثيرها على تفكك الشحوم عن طريق تثبيط إنزيم adipocyte adenylyl cyclase. تم تحديد GPCR للنياسين وتعيينه كـ HM74A؛ يتم التعبير عن mRNA بشكل كبير في الأنسجة الشحمية والطحال، وهما مواقع ارتباط حمض النيكوتين عالي التقارب. يحفز النياسين مسار HM74A (HM74b) –Gi–adenylyl cyclase في الخلايا الشحمية، مما يثبط إنتاج cAMP ويقلل من نشاط الليباز الحساس للهرمونات، وتفكك الشحوم الثلاثية، وإطلاق الأحماض الدهنية الحرة. قد يثبط النياسين أيضاً إنزيماً يحد من معدل اصطناع الدهون الثلاثية، و diacylglycerol acetyltransferase. كما يسمح تحديد مستقبلات حمض النيكوتينيك بتطوير مركبات جديدة قد تؤثر على استقلاب الأحماض الدهنية، وعسر شحميات الدم، وفي النهاية تصلب الشرايين.

#### 2.3.4 الجرعة:

تشمل التأثيرات مستويات البروتين الشحمي في البلازما، حيث يقلل النياسين العادي أو البلوري مستويات البروتين الشحمي عند إعطائه بجرعات من 2 إلى 6 غرام يومياً. تتناقص الأدوية التي تؤثر على وظائف الكلى والقلب والأوعية الدموية بنسبة 35% إلى 50%، ويحدث التأثير الأعظمي في غضون 4 إلى 7 أيام. من الممكن إجراء تخفيضات بنسبة 25% في مستويات LDL-C بجرعات من 4.5 إلى 6 غرام يومياً، ولكن يلزم 3 إلى 6 أسابيع لتحقيق أقصى تأثير.

يزيد HDL-C بشكل أقل عند المرضى الذين يعانون من انخفاض مستويات HDL-C (أقل من 35 ملغ / دل) مقارنةً بالمرضى الذين لديهم مستويات أعلى. تحدث الزيادات المتوسطة من 15% إلى 30% في المرضى الذين يعانون من انخفاض مستويات HDL-C؛ كما قد تحدث زيادات أكبر في المرضى الذين لديهم مستويات HDL-C طبيعية بشكل أساسي. يمكن أن يقلل العلاج المركب مع الراتنجات من مستويات LDL-C بنسبة تصل إلى 40% إلى 60%.

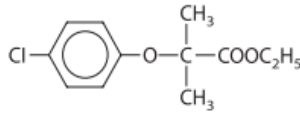
#### 3.3.4 الآثار الجانبية:

يعد كل من التوهج وعسر الهضم اثنين من الآثار الجانبية للنياسين، تشمل التأثيرات الجلدية احمراراً وحكة في الوجه والجذع العلوي والطفح الجلدي والشواك الأسود، يتوسط البروستاغلاندين الاحمرار والحكة المصاحبة. يكون التوهج أسوأ عند بدء العلاج أو زيادة الجرعة، ولكنه يتوقف عند معظم المرضى بعد أسبوع إلى أسبوعين من الجرعة الثابتة. إن تناول الأسبرين كل يوم يخفف من توهج العديد من المرضى. يتكرر التوهج في حالة فقدان جرعة واحدة أو جرعتين فقط، ومن المرجح أن يحدث التوهج عند تناول النياسين مع المشروبات الساخنة (القهوة والشاي) أو مع المشروبات المحتوية على الإيثانول. يتم تقليل التوهج في حالة بدء العلاج بجرعات منخفضة (100 إلى 250 ملغ مرتين يوميًا) وإذا تم تناول الدواء بعد الإفطار أو العشاء. يمكن التعامل مع البشرة الجافة (وهي شكاوى متكررة) عن طريق استخدام مرطبات الجلد، ويمكن التعامل مع الشواك الأسود باستخدام المستحضرات أو الكريمات التي تحتوي على حمض الساليسيليك. تقل احتمالية حدوث عسر الهضم والنوبات النادرة من الغثيان والقيء والإسهال إذا تم تناول الدواء بعد وجبات الطعام. كما يجب على المرضى الذين لديهم تاريخ من مرض القرحة الهضمية عدم تناول النياسين لأنه يمكن أن يعيد تنشيط مرض القرحة.

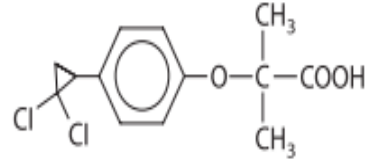
#### 4.4 مشتقات حمض الفيبريك: منشطات PPAR:

يعتبر دواء Clofibrate النموذج الأولي لمشتقات حمض الفيبريك وصيغته هي إسترايثيل p- chlorophenoxyisobutyrate. بالإضافة لذلك، تحتوي مشتقات حمض الفيبريك على غيمفيبروزيل حمض الفيнокسي بنتانويك غير المهلجن والذي يختلف عن الفيبرات المهلجنة. تم تطوير عدد من نظائر حمض الفيبريك (على سبيل المثال، فينوافيبرات، بيزافيبرات وسيبروفبرات)، والتي تستخدم في أوروبا وأماكن أخرى.

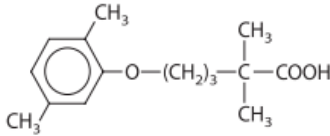
CLOFIBRATE



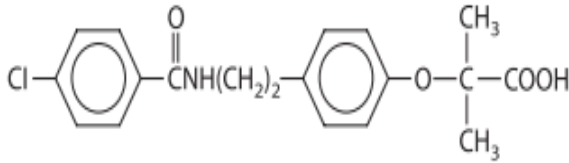
CIPROFIBRATE



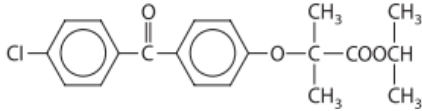
GEMFIBROZIL



BEZAFIBRATE



FENOFIBRATE



الشكل (7): الصيغ الهيكلية لمشتقات حمض الفيبريك

#### 1.4.4 آلية التأثير:

على الرغم من الدراسات المكثفة التي أجريت على البشر، فإن الآليات التي يتم من خلالها خفض مستويات البروتين الشحمي أو رفع مستويات البروتين الشحمي عالي الكثافة (HDL) لا تزال غير واضحة حتى الآن. تشير الدراسات الحديثة إلى أن العديد من تأثيرات هذه المركبات على شحوم الدم يتم توسطها من خلال تفاعلها مع مستقبلات البيروكسيسوم المنشط (PPARs)، التي تنظم نسخ الجينات. تم تحديد ثلاثة أنماط مماثلة لـ PPAR ( $\alpha$  و  $\beta$  و  $\gamma$ ). ترتبط الألياف بـ PPAR $\alpha$ ، والذي يتم التعبير عنه بشكل أساسي في الكبد والأنسجة الدهنية البنية وبدرجة أقل في الكلى والقلب والعضلات الهيكلية.

تقلل الألياف من الدهون الثلاثية من خلال التحفيز بواسطة PPAR $\alpha$  لأكسدة الأحماض الشحمية، وزيادة اصطناع LPL، وتقليل التعبير عن apoC-III. حيث أن زيادة LPL من شأنها أن تعزز تصفية البروتينات الشحمية الغنية بالشحوم الثلاثية. كما أن انخفاض الإنتاج الكبدي لـ apoC-III، والذي يعمل كمثبط للمعالجة التحليلية للشحوم والتصفية بواسطة المستقبلات، من شأنه أن يعزز تصفية VLDL. ترجع الزيادات الحاصلة بواسطة الفايبريت في HDL-C إلى تحفيز PPAR $\alpha$  لتعبير apoA-I و apoA-II، مما يزيد من مستويات HDL. يعتبر الفينوفيبيرات أكثر فاعلية من جيمفبروزيل في زيادة مستويات HDL.

#### 2.4.4 الاستخدامات العلاجية:

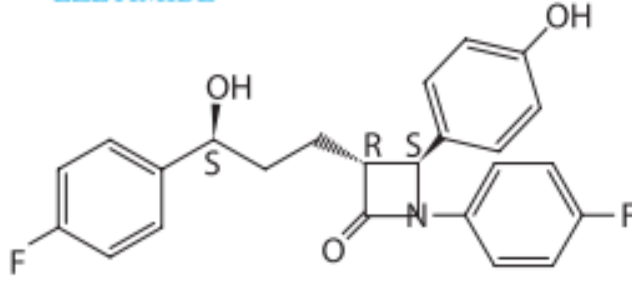
إن دواء كلوفيبيرات متاح للإعطاء عن طريق الفم. وجرعته المعتادة هي 2 غرام في اليوم مقسمة على دفعات. يعتبر هذا المركب قليل الاستخدام ولكنه قد يكون مفيداً عند المرضى الذين لا يتحملون جيمفبروزيل أو فينوفيبيرات. عادة ما يتم إعطاء Gemfibrozil (LOPID) كجرعة 600 ملغ مرتين في اليوم، قبل 30 دقيقة من وجبات الصباح والمساء.

يتوفر الفينوفيبيرات العام (LOFIBRA) في كبسولات تحتوي على 67 و 134 و 200 ملغ. TRICOR، 145 ملغ، و LOFIBRA 200 ملغ.

#### 3.4.4 إزيتيميب وتثبيط امتصاص الكوليسترول الغذائي:

يعد دواء الإزيتيميب أول مركب معتمد لخفض مستويات الكوليسترول الكلي ومستويات LDL-C عن طريق منع امتصاص الكوليسترول بواسطة الخلايا المعوية في الأمعاء الدقيقة. يخفض مستويات LDL-C بحوالي 18% ويستخدم بشكل أساسي كعلاج مساعد مع الستاتينات. بدأت دراسة النتائج التي تستخدم ezetimibe مع العقاقير المخفضة للكوليسترول، ولكن لم توجد نتائج متوقعة لعدة سنوات.

## EZETIMIBE



الشكل(8): الصيغ الكيميائية لدواء الإيزيتيميب

### 4.4.4 آلية التأثير:

تشير البيانات الحديثة إلى أن الإيزيتيميب يثبط عملية نقل معينة في الخلايا المعوية الصائمية، التي تمتص الكوليسترول. لا يؤثر إيزيتيميب على امتصاص الأمعاء للشحوم الثلاثية. في التجارب على البشر، خفض ezetimibe امتصاص الكوليسترول بنسبة 54 %، مما أدى إلى زيادة تعويضية في اصطناع الكوليسترول، والذي يمكن تثبيطه باستخدام مثبط اصطناع الكوليسترول مثل الستاتين. هناك أيضاً انخفاض كبير في مستويات البلازما من الستيرويدات النباتية (يتم تقليل تركيزات الكافسترول والسيستوستيرول بنسبة 48 % و 41 % على التوالي)، مما يشير إلى أن الإيزيتيميب يمنع أيضاً امتصاص الأمعاء للستيرويدات النباتية. تتمثل نتيجة تثبيط امتصاص الأمعاء للكوليسترول في انخفاض نسبة الكوليسترول في مادة الشيلومكرونات.

يقلل محتوى الكوليسترول المنخفض في الشيلومكرونات من توصيل الكوليسترول إلى الكبد. قد يقلل محتوى الكوليسترول المتناقص المتبقي من تصلب الشرايين بشكل مباشر، حيث أن بقايا الشيلومكرون هي بروتينات دهنية شديدة التصلب. يؤدي انخفاض توصيل الكوليسترول المعوي إلى الكبد عن طريق بقايا الشيلومكرونات إلى تحفيز التعبير عن الجينات الكبدية التي تنظم التعبير عن مستقبلات البروتين الشحمي منخفض الكثافة واصطناع الكوليسترول.

يزيد التعبير عن مستقبلات البروتين الدهني منخفض الكثافة الكبدي من تخليص البروتين الدهني منخفض الكثافة من البلازما. في الواقع، يخفض ezetimibe مستويات LDL-C بنسبة 15% إلى 20%. تنخفض مستويات الشحوم الثلاثية الصيامية بنحو 5%، وترتفع مستويات HDL-C بحوالي 1% إلى 2%.

#### 5.4.4 التأثيرات الجانبية والتداخلات الدوائية:

بخلاف تفاعلات التحسس النادرة، لم يتم ملاحظة آثار ضارة محددة في المرضى الذين يتناولون إيزيتيميب. لم يتم التأكد من سلامة ezetimibe أثناء الحمل، لوحظت تشوهات في الهيكل العظمي للجنين في الجرذان والأرانب. بما أن جميع العقاقير المخفضة للكوليسترول ممنوعة عند النساء الحوامل والمرضعات، يجب عدم استخدام المنتجات المركبة التي تحتوي على إيزيتيميب والستاتين من قبل النساء في سنوات الإنجاب في غياب وسائل منع الحمل.

#### 6.4.4 الاستخدامات العلاجية:

يتوفر Ezetimibe كأقراص 10 ملغ يمكن تناوله في أي وقت خلال اليوم، مع أو بدون طعام. يمكن تناول إيزيتيميب مع أي دواء بخلاف موانع حمض الصفراء التي تمنع امتصاصه.

#### 5.4 الأضداد وحيدة النسيلة PCSK9i:

تعد الأجسام المضادة وحيدة النسيلة PCSK9i من أحدث الإضافات إلى الأدوية الخافضة للشحوم، إن إفراز سيرين بروتياز PCSK9 مسؤول عن الارتباط خارج الخلية وبدوره انخفاض لاحق لـ LDLR، مما يعيق إزالة LDL من cir. تعمل الأجسام المضادة أحادية النسيلة التي تستهدف PCSK9 على زيادة عدد مستقبلات LDLRs وتقليل مستويات LDL-C.

أظهر Evolocumab و alirocumab، اللذان يستخدمان الآن في الممارسة السريرية، انخفاضاً فعالاً في LDL-C في تجاربهم الـ 24 في المرحلة الثانية والثالثة مع انخفاض متوسط بنسبة 47% في LDL-C. بعد ذلك، أظهر الباحث FOURIER (مزيد من أبحاث نتائج القلب والأوعية الدموية مع تثبيط PCSK9

في الموضوعات ذات المخاطر المرتفعة) في تجارب نتائج القلب والأوعية الدموية (CVOT)، والتي شملت 27,564 مريضاً من ASCVD، كما أن إضافة evolocumab إلى النهج العلاجي بالسنتاتين أدى إلى انخفاض وتقليل الحوادث الوعائية القلبية الكبرى بشكل ملحوظ.

كان كلا من الدواءين جيدين في التحمل، مع معدلات مماثلة من الأضرار الجانبية في نواحي العلاج والمراقبة باستثناء تفاعلات موقع الحقن، والتي كانت أعلى كلا التجريبتين. على النقيض من ذلك، فشل bococizumab، وهو جسم مضاد آخر أحادي النسيلة PCSK9، في إظهار الفعالية، والذي كان على الأرجح بسبب تطوير مضادات الأدوية والأجسام المضادة المعادلة. يبدو أن تطوير الأجسام المضادة لـ PCSK9i فريد من نوعه بالنسبة لـ bococizumab، لأن bococizumab ليس جسماً مضاداً طبيعياً بشرياً بالكامل (مثل evolocumab أو alirocumab)، ولكنه بالأحرى جسم مضاد صناعي "متوافق مع البشر"، مما قد يزيد من احتمالية تحفيز الاستجابة المناعية. تمت الموافقة الآن على الأجسام المضادة لـ PCSK9i للمرضى الذين يعانون من ASCVD أو فرط كوليسترول الدم العائلي (FH) الذين يحتاجون إلى علاج إضافي لخفض الدهون بخلاف الستاتين. على الرغم من أن التجارب المعشاة قد قيمت كلاً من evolocumab و alirocumab بالإضافة إلى العلاج بالسنتاتين بمفرده (وليس الستاتين و ezetimibe)، توصي الدلائل الإرشادية باستخدام الأجسام المضادة لـ PCSK9i كعلاج إضافي بعد الستاتين و ezetimibe.

### 5.العلاجات الواعدة في خفض شحوم الدم:

في العقد الماضي، ازداد عدد العلاجات الفعالة لخفض الدهون بشكل سريع. حالياً، تشمل العوامل الجديدة الواعدة حمض البيمبيدويك، ومثبطات PCSK9 الجديدة، ومثبطات البروتين الشبيه بالأنجيوپويتين 3 (ANGPTL3)، ومثبط CETP، obicetrapib، الذي لم يتم تقييمه بعد في دراسات تقييم النتائج.



## 1.5 حمض البيمبيدويك:

حمض البيمبيدويك هو دواء يعطى طريق الفم يستهدف مستقبلة ATP-citrate lysase (ACL)، وبالتالي يتغلب على المشاكل القديمة كضعف التوافر الحيوي ونفاذية الخلايا لمثبطات ACL. يتم استقلابه في الكبد إلى شكل ثيوستر كو A، والذي يثبط المستقلبات في اتجاه تيار ACL في نفس مسار اختزال HMG-CoA، و LDLRs المنظم وخفض LDL-C. يتم دعم الفعالية المحتملة لهذا المسار في الحد من مخاطر التصلب العصيدي لشريان القلب والأوعية الأخرى من خلال بيانات التوزيع العشوائي Mendelian التي تقارن تأثير متغيرات خفض LDL-C الموروثة في جين ACL، ACLY، إلى تأثير المتغيرات في الجين المستهدف الستاتين HMGCR. في هذا التحليل الذي شمل 654,783 شخصاً، خفضت متغيرات ACLY البلازما LDL-C في نمط مماثل لمتغيرات HMGCR، وأظهرت خطراً مشابهاً لأمراض القلب والأوعية الدموية.

دل الانخفاض بنسبة 10 ملغ / في LDL-C (HMGCR)، في المرحلة 3 على التوافق الواضح (تقييم السلامة والتحمل على المدى الطويل لـ ETC-1002 عند المرضى المعرضين لمخاطر عالية مع فرط شحميات الدم)، كما تم تقييم الفعالية طويلة المدى لحمض البيمبيدويك [ETC-1002] في تجارب المرضى الذين يعانون من فرط شحميات الدم المعرضين لخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، أدى إضافة حمض البيمبيدويك إلى الستاتين أو العلاج الخافض الشحوم إلى الحد الأعظمي من التحمل.

## 2.5 علاجات جديدة مثبطة ل PCSK9:

منذ اكتشاف دور PCSK9 في التمثيل الغذائي للدهون، والذي تم تأكيده مؤخراً من خلال دليل التوزيع العشوائي Mendelian، أشارت عدة دراسات لاستخدام PCSK9 كهدف دوائي. بينما تلعب الأجسام المضادة أحادية النسيلة القابلة للحقن دوراً في تقليل مستويات LDL-C عن طريق تثبيط PCSK9 خارج الخلية، فإن محاولات تثبيط اصطناع PCSK9 داخل الخلايا تكون ناجحة أيضاً. يعد Inclisiran عبارة

عن رنا اصطناعي صغير متداخل يتم إعطاؤه تحت الجلد طويل أمد التأثير. كما يوفر تثبيطاً خاصاً لخلايا الكبد داخل الخلايا لـ PCSK9 عن طريق تثبيط ترجمة PCSK9 mRNA بشكل انتقائي ومحفز من خلال الارتباط بمركب الإسكات الناتج عن RNA.

أظهرت تجارب المرحلة 3 من inclisiran في دراسات المرحلة 3، أن تفاعلات موقع الحقن أكثر تواتراً في مجموعة inclisiran مقارنة مع البلاسيبو (دواء الوهمي). ومع ذلك، كانت خفيفة بشكل عام وغير دائمة. كانت معدلات الآثار الجانبية الأخرى متماثلة بين المجموعات التي تم علاجها بالـ inclisiran والتي تم علاجها بواسطة دواء البلاسيبو، وفرت تجربة التمديد طويلة الأجل لتجارب المرحلة 3 المنشورة من ORION وتجربة المرحلة 3 في مرضى FH المزيد من البيانات طويلة المدى حول السلامة والتحمل (تجربة لتقييم تأثير الجرعات طويلة الأجل من Inclisiran في الموضوعات ذات القصة العائلية العالية المخاطر وLDL-C المرتفع).

الأهم من ذلك، يؤدي الإعطاء طويل الأمد لـ inclisiran إلى تخفيضات مستدامة في LDL-C: يتطلب جدول الجرعات الحالي المقترح جرعة واحدة في الأساس و 90 يوماً ، وبعد ذلك سيتم إعطاؤه مرتين سنوياً. يقوم ORION-4 CVOT الذي يتم توظيفه حالياً بتقييم فعالية العلاج inclisiran في حوالي 15000 مشارك (تجربة عشوائية لتقييم آثار Inclisiran على النتائج السريرية بين الأشخاص المصابين بأمراض القلب والأوعية الدموية).

بجانب تثبيط PCSK9 بالأجسام المضادة وحيدة النسيلة و inclisiran، هناك طرق أخرى لتثبيط PCSK9 في مرحلة مبكرة من التطور. أظهر adnectin BMS-962476 الملزم لـ PCSK9، الذي ينتمي إلى عائلة بروتينية جديدة شبيهة بالفيريونكتين، تم تصميمها لربط هدف عالي الدقة، لتقليل مستويات PCSK9 بشكل فعال في الفئران. بالإضافة إلى ذلك، فإن مثبطات PCSK9 ذات الجزيئات الصغيرة التي تعمل من

خلال العديد من الآليات المبتكرة هي أيضاً في المرحلة قبل السريرية. يمكن لهذه الجزيئات الصغيرة، التي يمكن تناولها عن طريق الفم، أن توفر بديلاً مثيراً للاهتمام للتخلص من التكلفة العالية للعلاج بالأجسام المضادة لـ PCSK9. يجب أن توضح التجارب السريرية المبكرة القيمة الحقيقية لهذه الأنواع من مثبطات PCSK9.

Name	Drug Target	Phase	Indication/In Use For	Effect on LDL-C	Known Safety Issues
Statins	HMGCR	Approved	All patients	20% to 50%	Rhabdomyolysis
Ezetimibe	NPC1L1	Approved	All patients	~23%	Not known
PCSK9i antibody	PCSK9	Approved	Secondary prevention; FH	~47%	Not known
Mipomersen	ApoB100 mRNA	Approved, FDA only	HoFH	26%	Liver toxicity, injection-site reactions, flu-like symptoms
Lomitapide	MTP	Approved, with registry	HoFH	40% to 50%	Liver toxicity, GI side effects
Bempedoic acid	ACL	Approved/phase 4	Statin-intolerance; 3rd agent after statin/ezetimibe	17% to 21%	Gout, tendon rupture
Inclisiran	PCSK9 mRNA	Phase 3	NA	~50%	Mild injection-site reactions
Evinacumab	ANGPTL3	Phase 3	NA	~49%	Elevated liver enzymes
AKCEA-ANGPTL3-L <sub>Rx</sub>	ANGPTL3 mRNA	Phase 2	NA	~33%	Not known yet
ARO-ANG3	ANGPTL3 mRNA	Phase 1	NA	Up to 42%	Not known yet
Obicetrapib	CETP	Phase 2	NA	Up to 45%	Not known yet

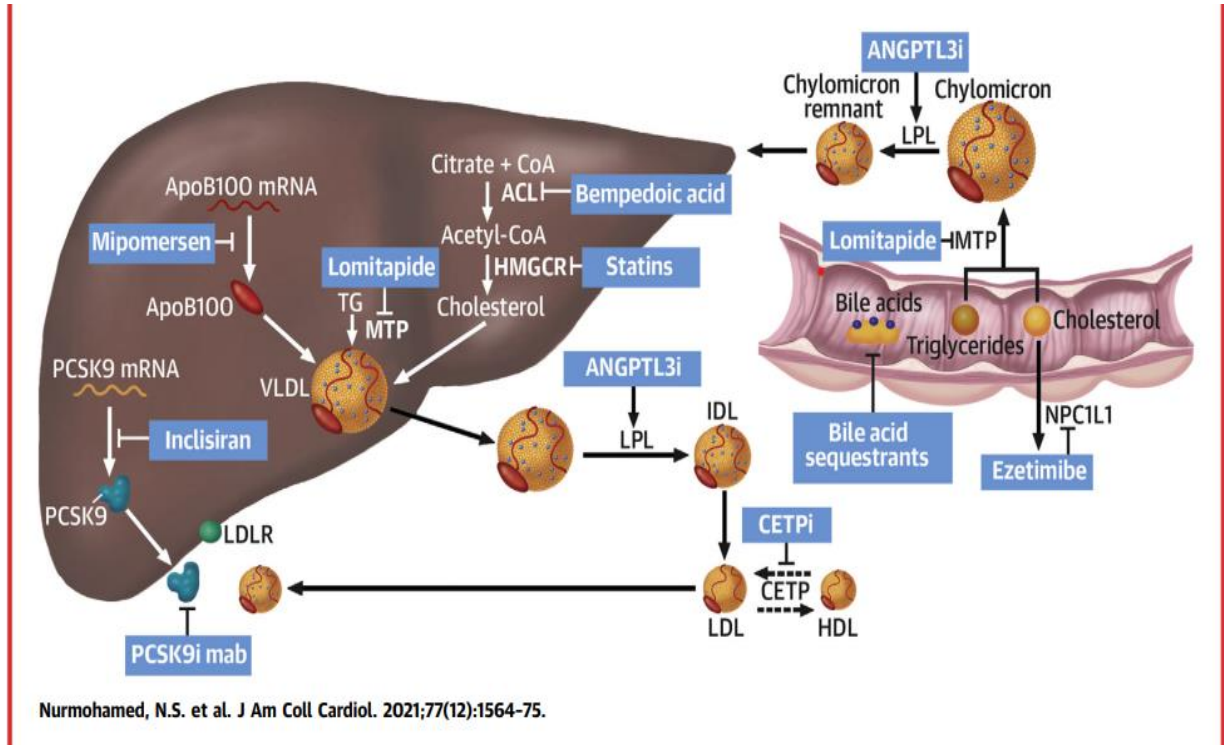
جدول (4): مناقشة خافضات الشحوم التقليدية وخافضات الشحوم الحديثة.

### 3.5 مثبطات ANGPTL3:

يعد ANGPTL3 بروتين مُفرز يتم التعبير عنه في الكبد بشكل حصري، يقوم بتنشيط LPL وبالتالي يمنع التحلل المائي للشحوم الثلاثية في الشعيرات الدموية الطرفية. إن التأثير الخافض لـ LDL-C لتنشيط ANGPTL3 مستقل عن مسار LDLR ويفسره انخفاض في إفراز VLDL ثلاثي الغليسريد الكبدي وزيادة إزالة جزيئات LDL. يؤدي تنشيط ANGPTL3 إلى انخفاض مستويات الشحوم الثلاثية في البلازما، ولكنه يقلل أيضاً من apoB و LDL-C وأخيراً HDL-C إلى حد أقل. على الرغم من عدم التحقق من صحتها سريرياً، تشير بيانات التوزيع العشوائي المنذلية إلى أن الفائدة المحتملة لخفض ANGPTL3 ستكون متناسبة مع درجة خفض apoB، بدلاً من التغيرات في مستويات الشحوم الثلاثية في البلازما.

يثبط الجسم المضاد أحادي النسيلة البشري بالكامل Evinacumab ANGPTL3 ، مما يخفض من مستويات LDL-C بنسبة تصل إلى 23% في المرحلة الأولى من الدراسة أثناء إعطائه حقناً تحت الجلد ووريدياً عند متطوعين أصحاء يعانون من ارتفاع نسبة الشحوم الثلاثية أو LDL-C. تم تقييم Evinacumab أيضاً في المرضى الذين يعانون من فرط شحوم عائلي متماثل الزيغوت. أدى إضافة evinacumab الوريدي إلى نهج العلاج لـ 9 مرضى فرط شحوم عائلي متماثل الزيغوت مع مستوى أساسي لـ LDL-C يبلغ 376 ملغ / دل إلى انخفاض إضافي بنسبة 49% في LDL-C في 4 أسابيع. تم إجراء تجربة أخرى من المرحلة الثانية عند المرضى الذين يعانون من داء متغاير الزيغوت والداء القلبي الوعائي مع استمرار ارتفاع LDL-C، في الدراسات السابقة، كان evinacumab بشكل عام جيد التحمل، ولم يكن هناك إيقاف للعلاج بسبب الآثار الجانبية. شهد اثنان من المشاركين في التجارب evinacumab في دراسة المرحلة الأولى زيادة عابرة في alanine aminotransferase، وكان هناك عدد أكبر من حالات الصداع مقارنةً بالدواء الوهمي.

يجب أن توفر امتدادات التجارب السريرية المزيد من البيانات المتعلقة بالسلامة (تقييم سلامة وفعالية Evinacumab على المدى الطويل في المرضى الذين يعانون من فرط كوليسترول الدم العائلي متماثل الزيغوت).



شكل (9): يبين آلية عمل العلاجات الخافضة LDL-C. آليات عمل العلاجات التي تمت مناقشتها. يستهدف Mipomersen صميم البروتين الشحمي الكبدي B100 (apoB100) mRNA. يمنع Inclisiran ترجمة تحويل البروتين PCSK9 (PCSK9i) mRNA subtilisin – kexin type 9 (PCSK9).

تمنع الأجسام المضادة أحادية النسيلة PCSK9 (PCSK9i) ارتباط PCSK9 بمستقبلات البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDLR). لوميتابيد يتداخل مع البروتين الدهني منخفض الكثافة (VLDL) وتجميع الكيلوميكرون من خلال تثبيط بروتين نقل الدهون الثلاثية (MTP) في الكبد والأمعاء الدقيقة. يمنع حمض البيمبيدويك تخليق الكوليسترول عن طريق تثبيط لياز سترات (ACL) ATP. كتلة الستاتينات 3-هيدروكسي-3-ميثيل جلوتاريل اختزال الإنزيم (HMGCR). تعمل مثبطات البروتين 3 الشبيهة بالأنجيوبوتين (ANGPTL3i) على تحسين وظيفة ليباز البروتين الدهني (LPL). تقوم عوازل حامض الصفراء بربط الأحماض الصفراوية في الأمعاء الدقيقة. يثبط Ezetimibe البروتين الشبيه بـ Niemann-Pick 1C1 (NPC1L1)، مما يمنع نقل الستيرولات إلى الخلايا المعوية. مثبطات بروتين نقل الكوليستريل استر (CETPi) تضعف نقل استرات الكوليسترول من البروتين الدهني عالي الكثافة (HDL) إلى جزيئات apoB، وخاصة جزيئات البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL).

هناك طريقتان أخريان تستهدفان ANGPTL3 قيد التطوير. أولاً، تم اختبار AKCEA-ANGPTL3-LRx أول أليغنوكليوتيد وهو مضاد للحساسية يستهدف ANGPTL3 mRNA في تجربة المرحلة الأولى لـ 44 مشاركاً، أظهر انخفاضاً يصل إلى 33% في مستويات LDL-C وحفضاً مماثلاً لـ apoB. ولم يبلغ عن آثار جانبية خطيرة. تم الانتهاء مؤخراً من تجربة تصاعدية للجرعة من المرحلة الثانية لفحص 105 مشاركاً يعانون من ارتفاع شحوم الدم، أو داء السكري من النمط 2، أو مرضى تشحم الكبد، وأظهرت انخفاضاً يعتمد على الجرعة في جميع سمات شحوم البلازما تقريباً، بينما تم تحملها جيداً بشكل عام.

ثانياً، أكمل الدواء المعتمد على الـ RNA الصغير المتداخل لتنشيط ANGPTL3 أيضاً مرحلته الأولى، وتظهر البيانات الأولية انخفاضاً فعالاً في مستويات LDL-C يصل إلى 42% (دراسة ARO-ANG3) في متطوعين أصحاء وفي مرضى عسر شحميات الدم. يقدم تطوير evinacumab خياراً علاجياً جديداً مهماً للمرضى الذين يعانون من فرط كوليسترول الدم العائلي متماثل الزيجوت، حيث يفشل الكثير منهم في تحقيق التحكم في مستويات LDL-C بالعلاجات الحالية ويتطلبون فصادة البلازما.

#### 4.5 مثبط البروتين الناقل لاستر الكوليسترول CETP OBICETRAPIB:

تم تقييم البيولوجيا التي تدعم فائدة مثبطات CETP من خلال التوزيع العشوائي المنديلي، لم يلاحظ وجود فرق بين HMGCR أو PCSK9 أو NPC1L1 أو CETP. يعد obicetrapib من أحدث مثبطات CETP وهو أقوى مثبط تم تطويره حتى الآن، حيث حقق انخفاضاً في مستويات LDL-C و apoB تصل إلى 45% و 34% على التوالي بجرعة 5 ملغ في المرحلة الثانية من الدراسة. عند اختباره مع جرعة 20 ملغ من أتورفاستاتين في هذه الدراسة، خفضت جرعة 10 ملغ من obicetrapib LDL-C بنسبة إضافية تصل لـ 50%.

## 6. الاستراتيجيات الأولية والثانوية في ردع الـ LDL-C حالياً ومستقبلاً:

أثبتت عقود من التجارب العشوائية للعلاج الخافض للشحوم أن التخفيض الدوائي لمستويات LDL-C يقل بشكل فعال من مخاطر القلب والأوعية الدموية في مرضى الوقاية الثانوية. وينطبق الشيء نفسه على مرضى الوقاية الأولية المعرضين لمخاطر عالية. الأهم من ذلك، لوحظ أن كل 38.7 ملغ / دل (1.0 مل مول / لتر) يحدث انخفاضاً في LDL-C يؤدي إلى انخفاض نسبي بنسبة 20% إلى 25% في أمراض القلب والأوعية الدموية الرئيسية، بغض النظر عن وضع الوقاية والعمر والجنس. في الوقاية الأولية، تظل العقاقير الخافضة للكوليسترول هي العلاج المفضل للمرضى الذين يعانون من ارتفاع مخاطر الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية أو مستوى LDL-C المرتفع للغاية. في الوقاية الثانوية، يتم استخدام مثبطات ezetimibe والأجسام المضادة أحادية النسيلة PCSK9 alirocumab و evolocumab، بالإضافة إلى الستاتين ، لتحقيق مستويات أقل من LDL-C.

لا يزال امتصاص كل من العقاقير الخافضة للكوليسترول والعلاجات (باستثناء الستاتينات) في الوقاية الثانوية منخفضاً لسوء الحظ، حيث يستخدم 67% فقط من المرضى الأمريكيين العلاج بالستاتين و 12% يستخدمون العلاج غير الستاتيني. لا يزال امتصاص العقاقير الخافضة للكوليسترول يعوقه الآثار الجانبية المحتملة والمعدلات المرتفعة من عدم تحمل العقاقير الخافضة للكوليسترول. بالإضافة إلى ذلك، فإن معدلات التوقف المرتفعة للأجسام المضادة أحادية النسيلة PCSK9i وانخفاض الالتزام بالستاتينات و ezetimibe تقلل من فوائدها المحتملة. أخيراً، أفاد العديد من المرضى المؤهلين للعلاج بالعقاقير الخافضة للكوليسترول أنه لم يسبق أن عرض عليهم طبيهم علاجاً آخر، هناك حاجة إلى استراتيجيات جديدة لتحسين التزام المريض على المدى الطويل في العلاج، ومساعدة مقدمي الخدمات على تحديد الفجوات العلاجية بشكل أفضل بين مجموعات المرضى.

## 7. العلاجات النباتية الخافضة لشحوم الدم:

### 1.7 الشاي الأخضر:

يعد الشاي الأخضر تاريخياً مشروباً مفضلاً يحتل مكانة هامة في الثقافة البشرية، يمتلك الشاي الأخضر المشتق من أوراق كاميليا سينينسيس المبخرة غير المخمر تأثيرات علاجية وقد ورد ذلك منذ سنوات عديدة. وفقاً للأدلة، يحتوي الشاي الأخضر على أكثر المواد الكيميائية النباتية الطبيعية التي تتكون من نسب أعلى من مادة البوليفينول، في الشاي (خاصة الشاي الأخضر)، البوليفينول هي مزيج من متعدد هيدروكسي المركبات الفينولية التي تشمل الفلافونول ، والفلافون ، ومضادات الأكسدة (إبيكاتشين ، جاليت ، إبيغالوكاتشين ، وبيغالوكاتشين جالاتي) ، و الأنثوسيانيدين.

بناءً على المراجعات السابقة والفحوصات التي أجريت على الحيوانات، فإن بوليفينول الشاي له سمات بيولوجية مختلفة، مثل مضادات الأكسدة، ومضادات السرطان، ومضادات التحلل، ومبيد للجراثيم وخصائصها، كما أنها تؤثر بشكل إيجابي على وظيفة القلب والأوعية الدموية والجهاز العصبي.

بالنظر لمحتواه العالي من مكونات البوليفينول، خاصة إبيغالوكاتشين، إبيغالوكاتشين - 3 جاليت، إبيكاتشين جاليت، وكاتشين، فقد تم التعبير عن أن الشاي الأخضر له القدرة على استخدامه في العلاج الشعبي لعلاج العديد من الاضطرابات الاستقلابية مثل مرض السكري وارتفاع ضغط الدم. والسمنة.

نظراً لارتفاع تركيز EGCG (Epigallocatechin gallate)، فإن مستخلص الشاي الأخضر يعزز استهلاك الطاقة وأكسدة الدهون. في الواقع، يقوم EGCG بتثبيط catechol - o - methyltransferase (COMT)، وهو إنزيم مثبط لإفراز هرمون النورإيبينفيرين، وبالتالي يعزز أكسدة وتحلل الدهون.



إلى جانب ذلك، يمكن للشاي الأخضر أن يمارس العديد من الفوائد الصحية، من خلال التحكم في ضغط الدم، وتقليل امتصاص الدهون، والإجهاد التأكسدي، وعدم تحمل الجلوكوز الناتج عن اتباع نظام غذائي عالي الدهون، كما يمكن أن تمارس مركبات الفلافونويد تأثيرات مفيدة مختلفة، بما في ذلك تحسين النمو خلايا البنكرياس وإفراز الأنسولين، وتقليل الموت الخلوي المبرمج، والالتهابات، ومقاومة الأنسولين في الأنسجة الدهنية والعضلية، وتعزيز امتصاص الجلوكوز في الأنسجة العضلية الدهنية والهيكلي العظمي وتحسين ارتفاع السكر في الدم من خلال تعديل استقلاب الجلوكوز في خلايا الكبد.

كما تم الإبلاغ عن تحسينات في خفض مستويات الشحوم السريرية والتحكم في نسبة السكر في الدم بواسطة، حيث يحتوي الشاي الأخضر أيضاً على المركبات (*Lippia citriodora* – *Lippia triphylla*) (*Grifola frondose*)، والتي تلعب دوراً هاماً في تنظيم مستويات الشحوم من خلال تحريض بروتين كيناز AMP المنشط (AMPK). ينظم AMPK المسارات الاستقلابية، مثل أكسدة الأحماض الدسمة.

## 2.7 الثوم:

يعرف الثوم باسم *Allium sativum* L، تم أيضاً تطبيقه تاريخياً كدواء تقليدي في ثقافات مختلفة بناءً على الوثائق المتاحة في الصين القديمة وفي الطب الهندي القديم. لوحظ استخدام الثوم في علاج الأمراض القلبية الوعائية في أفريقيا في الدستور الغذائي المصري القديم إبيرس. في الآونة الأخيرة، تم إثبات تحسين الواسمات الصحية المرتبطة بالأمراض القلبية الوعائية باستخدام الثوم. للثوم تأثيرات إيجابية على الأمراض القلبية الوعائية من خلال تحسين عوامل الخطر المختلفة للأمراض القلبية الوعائية، مثل الالتهاب والإجهاد التأكسدي وفرط شحميات الدم. كما أن لها خصائص خافضة لضغط الدم يمكن تطبيقها لعلاج ارتفاع ضغط الدم كعامل خطر للأمراض القلبية الوعائية. تم إيلاء الكثير من الاهتمام للثوم في الطب الشعبي نظراً لتأثيره على العوامل الفطرية والبكتيرية والفيروسية والطفيلية. إلى جانب ذلك، يمكن أن يكون مستخلصه

مفيدًا ضد الأمراض القلبية الوعائية فيما يتعلق بخصائصه المضادة لمرض السكري، ومضادات التخثر، وخفضات الضغط، وفرط الهوموسيستين في الدم.

يحتوي الثوم على فوائد أخرى، مثل الخصائص الخافضة الشحوم والمضادة للميكروبات. قد يرتبط استهلاك الثوم بانخفاض LDL و TC في البلازما. يمكن للثوم ومركبه النشط بيولوجيًا الأليسين ( S - allyl cysteine sulfoxide ) أن يحسن المظهر الدهني وتوازن الجلوكوز وحساسية الأنسولين. في حالات الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية والداء السكري، لوحظ تأثيره الإيجابي على مرونة الأوعية الدموية والتئام الجروح ودوران الأوعية الدقيقة باستخدام مستخلص الثوم. يعد الثوم ومركباته الرئيسية النشطة بيولوجيًا (الأليسين و S-allyl cysteine)، والليسان يمارسان تأثيرات خافضة للضغط يمكن أن تخفف من ارتفاع ضغط الدم. كما يقلل استهلاك الثوم من خطر الإصابة بالأورام الخبيثة، وخاصة سرطانات الجهاز الهضمي. بالإضافة لقدرته على منع نزلات البرد.

قد يرتبط استهلاك الثوم بانخفاض مستويات TC و TG في البلازما التي يمكن أن تمنع تطور الإصابة بالتصلب العصيدي. حيث تكون المركبات القابلة للذوبان في الماء الموجودة في الثوم، مثل SAMC و SAC، والتي يتم إنتاجها أثناء نضج الثوم الأسود، المسؤولة عن الخصائص الخافضة للشحوم في الثوم. يقلل الثوم من مستويات الشحوم عن طريق تقليل التعبير عن الحمض النووي الريبي المرسل SREBP 1c - الكبدية (mRna)، وهو عامل نسخ رئيسي لعملية التمثيل الغذائي للشحوم، مما يؤدي إلى انخفاض نسخ FAS و ACC و G6PDH. وبالتالي، يؤدي تثبيط التعبير عن هذه الجينات إلى تناقص اصطناع الشحوم الكبدية وبالتالي انخفاض تراكيز TG في البلازما.

## 8. بعض الأشكال التجارية السورية المستخدمة في خفض شحوم الدم:

### 1. كرسطوميد:

- التركيب الدوائي:

كل مضغوطة ملبسة تحتوي 5، 10، 20، 40 مغ روسوفاستاتين على شكل روسوفاستاتين الكالسيوم.

- آلية التأثير:

روسوفاستاتين هو مثبط إنتقائي ومنافس لأنظيم الريدوكتاز HMG-CoA (الأنظيم الذي يحول 3 هيدروكسي 3-ميتيل غلوتاريل كو أنظيم A إلى ميفالونات طليعة الكولسترول). الموقع البدئي لتأثير الروسوفاستاتين هو الكبد، وهو العضو الهدف لخفض الكولسترول.

يزيد روسوفاستاتين من عدد مستقبلات LDL الكبدية على سطح الخلية، فيزيد من تمثل وتقويض الـLDL ويثبط من التصنيع الكبدي لـ VLDL وبالتالي إنقاص العدد الكلي لأجزاء VLDL وLDL.

- الحركية الدوائية:

الامتصاص: تصل التراكيز البلازمية العظمى لروسوفاستاتين بعد حوالي 5 ساعات من تناول الجرعة الفموية، يبلغ التوافر الحيوي المطلق حوالي 20%.

التوزيع: يبلغ حجم التوزع للروسوفاستاتين 134 لتر. يرتبط مع بروتينات البلازما وبشكل أساسي مع الألبومين حوالي 90%.

الاستقلاب: يخضع لاستقلاب محدود (حوالي 10%). تشير دراسات الاستقلاب في الزجاج باستخدام الخلايا الكبدية البشرية أن الروسوفاستاتين هو ركيزة ضعيفة للاستقلاب المرتكز على خميرة السيتوكروم

.P450

المستقلبات الأساسية هي مستقلبات الـ N-desmethyl (المنزوع جذرالميتيل) واللاكتون. يكون المستقلب-N-

desmethyl أقل فعالية من الـ روسوفاستاتين حوالي 50% في حين يعتبر الشكل اللاكتوني غير فعال

سريرياً، يملك الـ روسوفاستاتين فعالية مثبطة لأنزيم الـ HMG-CoA أكبر من 90%.

الاطراح: يطرح حوالي 90% من جرعة الـ روسوفاستاتين عن طريق البراز دون تبدل (تتألف من المادة

الفعالة الممتصة وغير الممتصة) ويطرح الجزء الباقي عن طريق البول. يبلغ نصف عمر الـ اطرار الـ بلازمي

حوالي 19 ساعة.



## 2. لوندالوب:

### - التركيب الدوائي:

لوندالوب، دواء تركيبى خافض لكولستيرول الدم، مثبت لإنزيم HMG-CoA ريدكتاز. كل مضغوظة ملبسة تحتوي على 1ملغ، 2، ملغ، 4ملغ. من بيتافستاتين.

### - آلية التأثير والتأثيرات الدوائية:

يثبط البيتافستاتين تنافسياً إنزيم HMG-CoA ريدكتاز، المسؤول عن التركيب الحيوي للكولستيرول في الكبد. يزيد الترا بيتافستاتين عدد مستقبلات LDL (البروتين الشحمي المنخفض الكثافة)، فيزيد قدرة الكبد على التقاط كولستيرول - LDL من الدم، مما يؤدي لإنقاص كولستيرول الدم الكلي.

### - الحرائك الدوائية:

الامتصاص: يصل بيتافستاتين لذروة التركيز البلاسمي خلال 1 ساعة من اعطائه الفموي. توافره الحيوي 15%. إن تناول الدواء بعد الطعام ينقص من زمن الوصول للتركيز الأعظمي، لكن لا ينقص من المساحة تحت المنحني AUC. لا يبديل اعطاء الدواء عند الصباح أو المساء من المساحة تحت المنحني AUC. التوزيع: يرتبط أكثر من 99% من بيتافستاتين مع البروتين البلاسمي، وبشكل رئيس الألبومين، وألفا - 1- حمض غليكوبروتين، ومتوسط حجم التوزيع تقريباً 148 لتر.

الاستقلاب: يستقلب بيتافستاتين بالسيتوكروم CYP2C9 وبشكل أقل بال CYP2C8. المستقلب الرئيس البلاسمي اللاكتون الذي يتشكل عبر النمط الأستري للبيتافستاتين المقترن بالغليكورونيد.

الاطراح: حوالي 15% من الجرعة الفموية المعطاة فموياً تطرح بالبول، بينما 79% من الجرعة تطرح بالبراز خلال 7 أيام. يبلغ متوسط العمر النصفى الاطراحي 12 ساعة.



### 3. برافاكول:

#### - التركيب الدوائي:

كل مضغوطة تحوي على 20 ملغ برافاستاتين الصوديوم

#### - الاستطابات والاستعمال:

يستعمل المستحضر لمعالجة حالات ارتفاع كوليسترول الدم الأولي والتي لم تستجب للمعالجة بالأدوية الأخرى، والتي يكون مستوى الكوليسترول فيها لدى المرضى أعلى من 7.8 ميلليمول/ليتر.

#### - الجرعة:

البالغون: يتراوح مدى الجرعات المعتادة من 10ملغ حتى 40ملغ تؤخذ مرة واحدة يومياً قبل النوم. قبل بدء العلاج بالبرافاكول يجب استبعاد وجود مسببات ثانوية لزيادة كوليسترول الدم كما يجب وضع نظام غذائي لتخفيض الكوليسترول للمريض على أن يستمر هذا النظام أثناء فترة العلاج.



#### 4. إيزيت:

##### - التركيب الدوائي:

تحتوي كل مضغوة على 10 ملغ إيزيتمايب.

##### - الاستطابات والاستعمال:

يوصف الـ إيزيت كدواء مساعد بالإضافة إلى الحماية الغذائية عندما لا تكون الحمية والإجراءات غير الدوائية كافية لفرط كوليستيرول الدم الأولي، حيث يوصف الـ إيزيت وحده أو مع مثبط لإنزيم الـ ريديوكتاز HMG\_CoA (ستاتين) كعلاج مساعد للحمية الغذائية.

##### - الجرعة:

يجب على المرضى اتباع حمية غذائية خافضة للكوليسترول قبل تناولهم الـ إيزيت، كما يجب الاستمرار في هذه الحمية خلال فترة المعالجة به. ومن الأفضل تطبيق برنامج ضبط وزن وممارسة تمارين رياضية. قبل البدء بالمعالجة بالـ إيزيت يجب إقصاء الأسباب الثانوية لارتفاع مستوى الكوليسترول.



## 5. روزوفا:

### - التركيب الدوائي:

تحتوي كل مضغوطة من مستحضر روزوفا التي تؤخذ عن طريق الفم: 5 أو 10 أو 20 أو 40 ملغ من روسوفاستاتين.

### - الاستطابات والاستعمال:

يوصف روسوفاستاتين في الحالات الآتية: علاج مساعد للحمية لإنقاص مستويات الكولسترول الكلي المرتفع (total-c)، و (LDL-C، APOB، non HDL-C، و TG). ولزيادة (HDL-C) لدى المرضى المصابين بفرط الكولسترول في الدم الأولي بكافة أشكاله (العائلي وغير العائلي المختلفي الزيجة) وخلل الشحوم في الدم المختلط (نمط فيديريسون IIIb،IIa).

كما يستعمل كعلاج مساعد للحمية من أجل معالجة المرضى المصابين بارتفاع مستويات الشحوم الثلاثية (TG) في الصورة Fredrickson Type IV وتقليل مقدار LDL-C و Total-C و Apo B لدى المرضى المصابين



بفرط الكولسترول في الدم العائلي المتجانس الزيجية و ذلك كعلاج مساعد للمعالجات الخافضة للشحوم أو إذا كانت هذه المعالجات غير متوفرة.

- الجرعة وطريقة الاستعمال:

يجب وضع المريض على حمية خافضة للكولسترول قبل تناول روسوفاستاتين وأن يستمر بهذه الحمية أثناء المعالجة. يمكن إعطاء روسوفاستاتين كجرعة وحيدة في أي وقت من اليوم مع الطعام أو بدونه.

- ارتفاع كولسترول الدم: (ارتفاع كولسترول الدم المختلف الزيجية العائلي وغير العائلي) وخلل شحوم الدم (نمط فريدريكسون IIIb،IIa) يتراوح مقدار الجرعة بين 5 و 40 ملغ مرة واحدة يوميا". ويجب أن يكون العلاج بروسوفاستاتين وفقا" لكل شخص حسب الهدف من العلاج والاستجابة.

مقدار الجرعة التي يبدأ بها والمنصوح به هو: 10 ملغ مرة واحدة يوميا". كما قد يؤخذ بعين الاعتبار مقدار جرعة 5 ملغ مرة واحدة يوميا" ليبدأ به للمرضى الذين يحتاجون إلى تخفيض أقل هجومية من كولسترول- ليبوبروتين ذي كثافة منخفضة والذين لديهم عوامل مؤهبة لاعتلال العضلات. قد يؤخذ بعين الاعتبار مقدار جرعة 20 ملغ ليبدأ به للمرضى المصابين ارتفاع كولسترول الدم - LDL < 190 mg IdL.

بعد البدء بروسوفاستاتين و/أو بناء على معايرته يجب تحليل مستويات الشحوم في خلال أسبوعين إلى 4 أسابيع و يجب تعديل مقدار الجرعة وفقا" لذلك.

- ارتفاع كولسترول الدم العائلي المتجانس الزيجية:

مقدار الجرعة المنصوح أن يبدأ به: 20 ملغ مرة واحدة يوميا". ومقدار الجرعة العظمي المنصوح به هو 40 ملغ يوميا" لهؤلاء المرضى .

يجب أن يستعمل روسوفاستاتين كعلاج إضافي للمعالجات الخافضة للشحوم الأخرى أو إذا لم تكن هذه المعالجات الأخرى متوفرة. تقدر الاستجابة للعلاج من تغير مستويات كوليسترول-ليوبروتين ذي الكثافة المنخفضة.

- الجرعة للمرضى الذين يتناولون سيكلوسبورين: يجب أن يكون العلاج محدوداً بمقدار جرعة 5 ملغ مرة واحدة يومياً بالنسبة للمرضى الذين يتناولون سيكلوسبورين.

- العلاج الخافض للشحوم بنفس الوقت: قد يعزز تأثير روسوفاستاتين على كوليسترول-ليوبروتين منخفضة الكثافة (LDL-C) وعلى الكوليسترول الكلي (TOTAL-C)، عندما يستعمل مشاركاً مع (RESIN) الرابط للحمض الصفراوي. إذا أعطي روسوفاستاتين بنفس الوقت مشاركاً مع غيمفيروزيل، يحدد مقداره بـ 10 ملغ مرة واحدة يومياً.

- الجرعة للمرضى المصابين بالقصور الكلوي: ليس ضرورياً تعديل مقدار الجرعة للمرضى المصابين بقصور كلوي خفيف إلى متوسط. من أجل المرضى المصابين بقصور كلوي شديد (تصفية الكرياتينين أقل من 30 مل/دقيقة / 1.73 م<sup>2</sup>) ( $CL > 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) و ليسوا على الديال الدموي يجب أن تبدأ جرعة روسوفاستاتين لهم بـ 5 ملغ مرة واحدة يومياً و ألا تتجاوز 10 ملغ مرة واحدة يومياً .



## 9. الاستبيان العملي:

تم إجراء استبيان حول أهم الأدوية الموصوفة لخفض الشحوم الثلاثية والكوليسترول، حيث تم تصميم الاستبيان بالاستعانة ب google form وتوزيع الاستبيان إلكترونياً على أشخاص من الوسط الطبي الذين سبق وتعاملوا/عالجوا إحدى الحالات السريرية المصابة بارتفاع شحوم الدم.

- تضمن الاستبيان اسئلة حول:

معلومات تصنيفية للحالات السريرية كالعمر والجنس والوزن والأمراض التي سبق الإصابة بها بالإضافة إلى تجربتهم الشخصية مع هذه الأدوية مما شملته من نتائج إيجابية وسلبية وأعراض جانبية شائعة، وتمثل الصورة التالية شكل الاستبيان:

وزن المريض

40 كيلو غرام أو أقل

41-59 كيلو غرام

60-80 كيلو غرام

أكثر من 80 كيلو غرام

أخرى:

هذا الاستبيان موجه لأفراد من الوسط الطبي، ما هو عملك/دراستك \*

طبيب/صيدلاني

طالب في إحدى كليات الصيدلة أو الطب البشري

أخرى:

هل كان المريض يعاني من السمنة والبداية الزائدة \*

نعم

لا

هل سبق وتخصصت/عالجت إحدى الحالات السريرية المصابة بارتفاع شحوم الدم \*

نعم

لا

أخرى:

هل كان لدى المريض عوامل وراثية مؤهبة للإصابة بارتفاع شحوم الدم (على سبيل المثال إصابة أحد أقرباء الدرجة الأولى) \*

نعم

لا

أخرى:

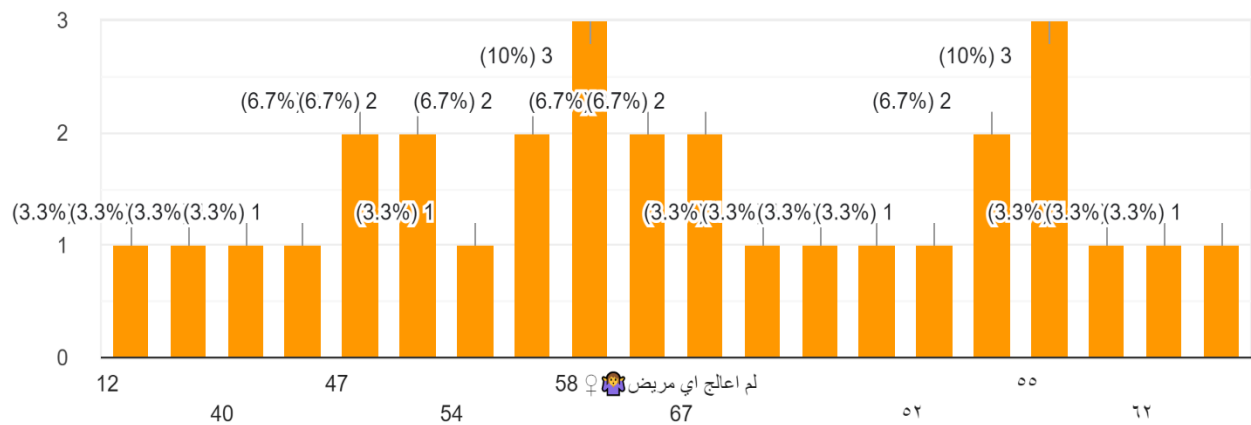
ما هو عمر المريض/ة في الحالة المرضية التي صادفتها \*

إجابتهك

- النتائج:

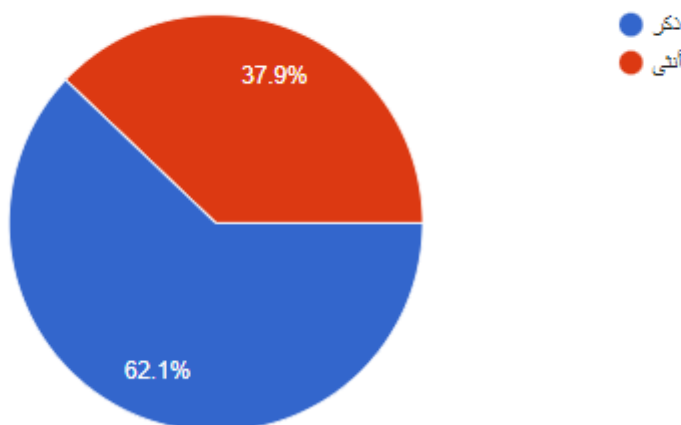
1- توزيع عينة الدراسة بحسب عمر المرضى:

لوحظ أن عمر العينات توزع بشكل أكبر بين البالغين وكبار السن (45- 60)، وكانت أعمار أغلبية المشاركين بين (55-65) سنة.



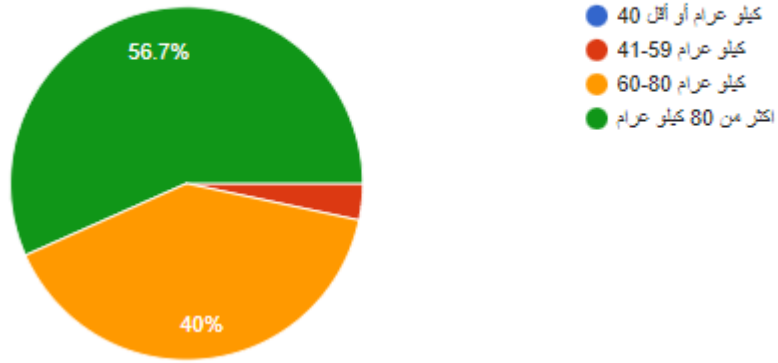
2- توزيع عينة الدراسة بحسب الجنس:

لوحظ أن الغالبية العظمى من المشاركين كانوا ذكوراً 62.1%



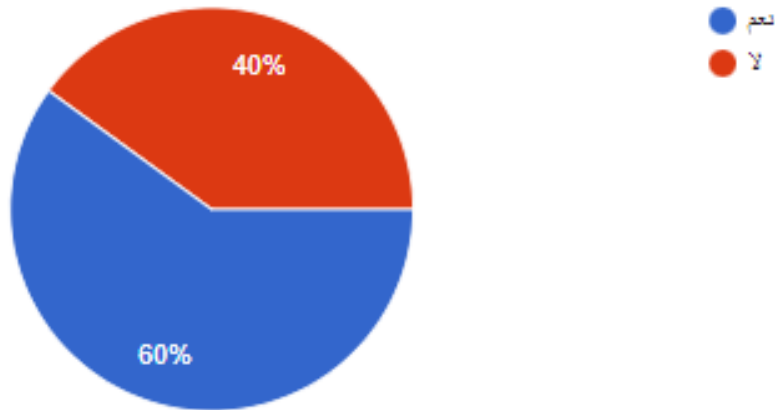
### 3- توزيع عينة الدراسة بحسب الوزن:

تمت ملاحظة أن الغالبية العظمى للمشاركين تتجاوز أوزانهم 80 كيلوغرام.



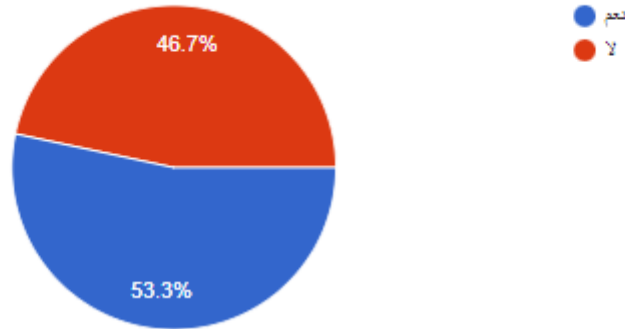
### 4- توزيع عينة الدراسة بحسب البدانة المنتشرة:

لوحظ أن أكثر من نصف المشتركين في الدراسة من الأشخاص البدينين



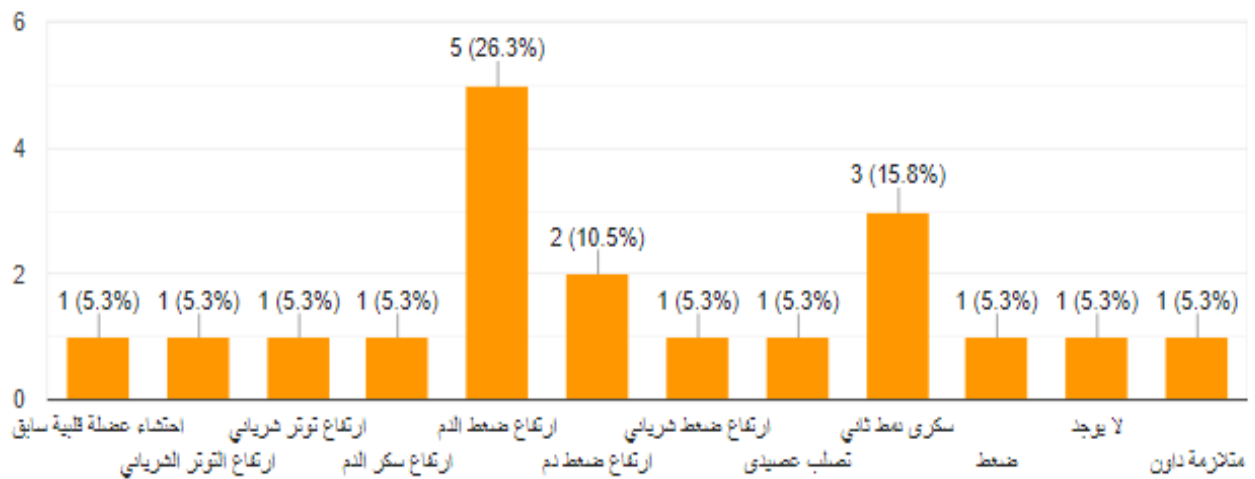
### 5- توزع عينة الدراسة بحسب العوامل الوراثية المؤهبة للمرض:

لوحظ أن غالبية المرضى كانوا يمتلكون عوامل وراثية للإصابة باضطرابات شحوم الدم.



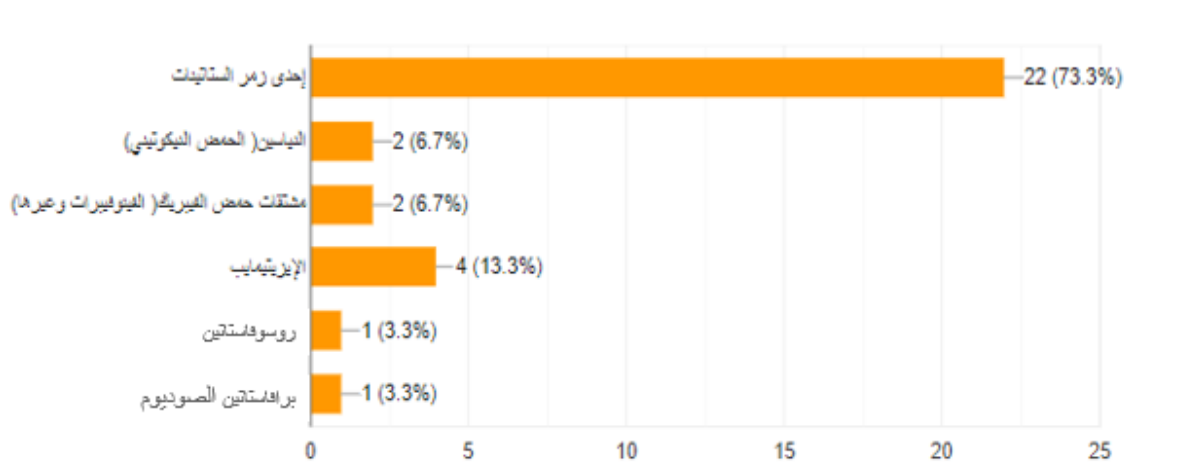
### 6- توزع عينة الدراسة بحسب الامراض المرافقة لاضطراب شحوم الدم

لوحظ ان غالبية المشاركين كانوا يعانون من ارتفاع ضغط الدم وداء السكري من النمط الثاني.



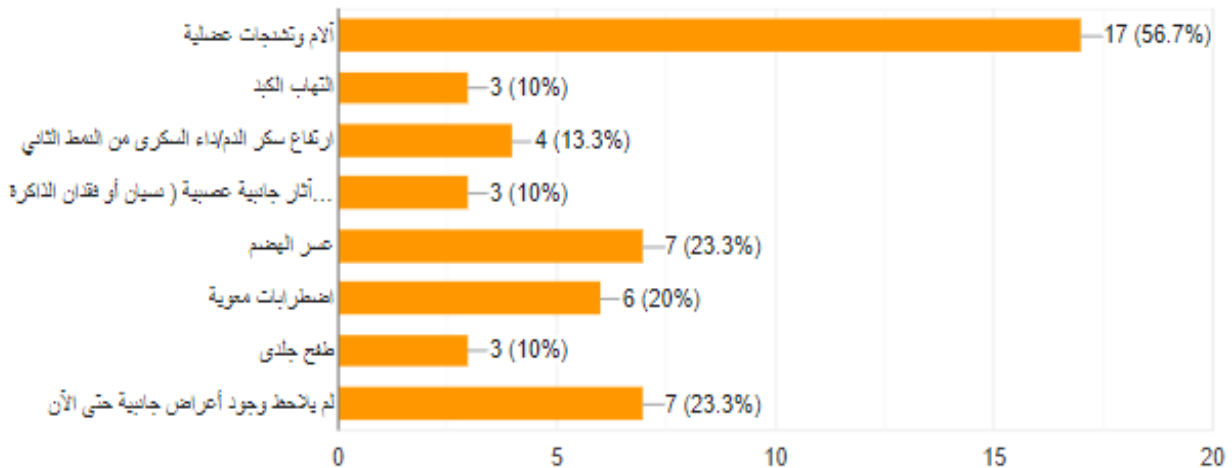
## 7- توزع عينة الدراسة بحسب الزمرة الدوائية المستخدمة في خفض شحوم الدم

لوحظ ان الغالبية العظمى من المشاركين كانوا يستعملون إحدى زمر الستاتينات بشكل رئيسي، مع استخدام أشخاص آخرين لزمرة مختلفة في نسب أقل.



## 8- توزع عينة الدراسة بحسب الآثار الجانبية للدواء المستخدم

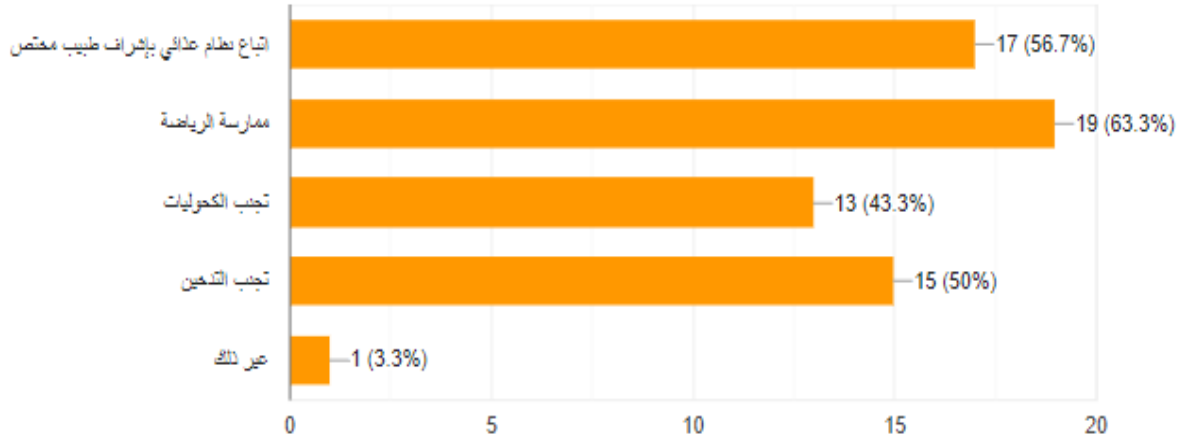
لوحظ أن الأثر الجانبي الأكثر انتشاراً كان الإصابة بآلام وتشنجات عضلية



## 9- توزع عينة الدراسة بحسب التغييرات التي طرأت على نمط حياتهم

لوحظ أن الغالبية العظمى المشاركين مارسوا الرياضة كعامل مساعد للدواء، وهناك حالة أخرى اتبعت

نظام غذائي معين أو قامت بتجنب بعض العادات كالتدخين وشرب الكحوليات





1. Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics eleventh edition.

2. The Different Facets of Dyslipidemia and Hypertension in Atherosclerosis:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s11883-016-0632-z>

3. Hypertriglyceridemia and Acute Pancreatitis:

<https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.06.005>

4. <https://www.mayoclinic.org/ar/diseases-conditions/pancreatitis/diagnosis-treatment/drc-20360233>

5. New and Emerging Therapies for Reduction of LDL-Cholesterol and Apolipoprotein B:

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.079>

6. Herbal therapy as a promising approach for regulation on lipid profiles: A review of molecular aspects:

DOI:10.1002/jcp.30282