



## اضطراب شحوم الدم Dyslipidimia

مخطط المحاضرة
❖ تعريف اضطراب شحوم الدم - الليبيدات الرئيسية في البلازما
❖ نقل واستقلاب الشحوم: خارجية المنشأ – داخلية المنشأ – ال HDL
❖ التصلب العصيدي
❖ الأدوية المستعملة
▪ الستاتينات
▪ الفيبرات
▪ ال راتنجات الرابطة للحموض الصفراوية
▪ مشتقات حمض النيكوتين (النياسين)
▪ مركبات أخرى
❖ الخطط العلاجية لاضطراب شحوم الدم
▪ معالجة اضطراب شحوم الدم عند البالغين
• معالجة فرط الكوليسترول
• معالجة فرط ثلاثيات الغليسريد
▪ معالجة اضطراب الشحوم عند الأطفال
▪ معالجة اضطراب الشحوم عند المرأة الحامل
▪ معالجة اضطراب الشحوم عند المرضع
❖ التحسين العلاجي
❖ نصائح للمريض



## اضطراب شحوم الدم Dyslipidimia

تعريف اضطراب شحوم الدم: تغير في التراكيز البلاسمية للشحوم (الليبيدات)

الليبيدات الرئيسية الموجودة في البلازما:

- الكوليسترول Cholesterol
- استرات الكوليسترول Cholesterol esters
- ثلاثيات الغليسيريد Triglycerides
- الحموض الدسمة Fatty acids

نقل واستقلاب الشحوم

■ الشحوم غير منحلة بالماء وبالتالي يتم نقلها في الدم عن طريق ارتباطها ضمن البروتينات الشحمية (الليبوبروتينات Lipoproteins)

■ نميز بين الأنواع التالية من البروتينات الشحمية:

- الدقائق الكيلوسية (الكيلوميكرون Chylomicrons)
- بقايا الكيلوميكرون Chylomicrons remnants
- الـ VLDL (Very Low Density Lipoprotein)
- الـ IDL (Intermediate Density Lipoprotein)
- الـ LDL (Low Density lipoprotein)
- الـ HDL (High Density Lipoprotein)
- الـ Lp(a) (Lipoprotein a)

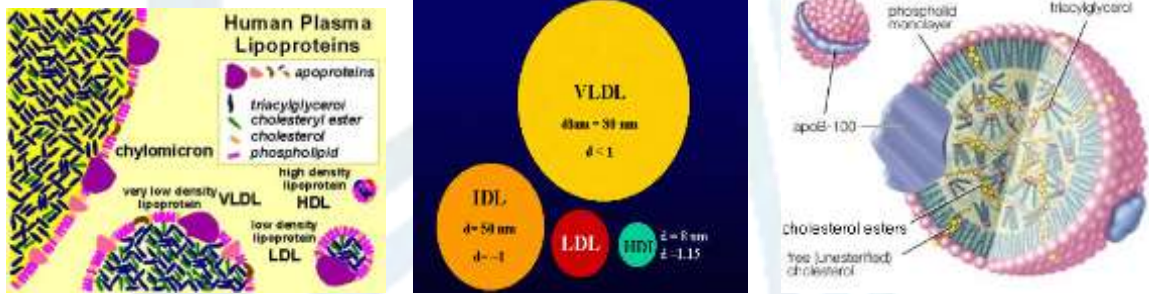
■ المكونات البروتينية للبروتينات الشحمية (الصمائم البروتينية Apoproteins):

- ابوبروتين A (A-I, A-II)
- ابوبروتين B : Apo B-48 ، Apo B-100
- ابوبروتين C (C-I, C-II, C-III)
- ابوبروتين D
- ابوبروتين E
- Apo (a)



### بنية جزيئات البروتينات الشحمية (الليبوبروتين)

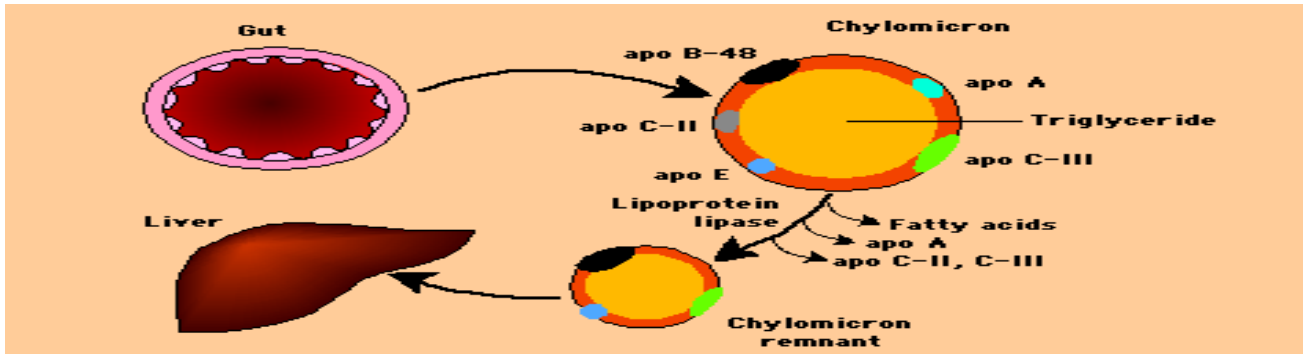
- البنية الاساسية : شحوم + بروتين (ابروتين) لكن بنسب متفاوتة
- شكل كروي وتتالف من جزئين: السطح والنواة
- السطح : ليبيدات محبة للماء (الفوسفوليبيدات، الكوليستيرول الحر)، ابوبروتينات
- النواة : ليبيدات محبة للدهن (ثلاثيات الغليسريد والكوليستيرول المؤستر)
- الكيلوميكرون هي الأكبر حجما والأقل كثافة بينما ال HDL هي الأصغر حجماً والأكثر كثافة
- (بشكل عام: كلما احتوى الليبوبروتين ثلاثي غليسريد أكثر يكون أقل كثافة وأكبر حجماً)



مصدر الشحوم: خارجية المنشأ من الطعام، داخلية المنشأ من الكبد

### أولاً- الشحوم خارجية المنشأ

- وجبة غنية بالشحوم تصل إلى الأمعاء ← شحوم مستحلبة ضمن الحموض الصفراوية ← حلمية (بواسطة أنزيم الليباز إلى حموض دسمة حرة) ← امتصاص من قبل الخلايا المعوية enterocytes للحموض الدسمة وللكوليستيرول ← عودة أسترتها إلى ثلاثيات الغليسريد واسترات الكوليستيرول ← وضعها في الدوران تحت شكل كيلوميكرون يحوي بشكل رئيسي ال Apo-B48 بالإضافة إلى الصمائم A, C, E
- الكيلوميكرون جائل في الأوعية الدموية، يقوم الليبوبروتين ليباز Lipase lipoprotein الموجود في خلايا البطانة الوعائية (وبوجود ال Apo C-II كعامل مساعد) بتفكيك استرات الحموض الدسمة الموجودة في الكيلوميكرون و يحولها الى حموض دسمة غير مؤسترة يتم امتصاصها من قبل الخلايا الشحمية والعضلات ثم عودة أسترتها إلى TG وتخزينها على شكل شحوم (مصدر للطاقة)
- يفقد الكيلوميكرون ال Apo A و Apo C , ويتحول الى Remnants chylomicrons والتي يتم التقاطها من قبل مستقبلات على الخلايا الكبدية ذات ألفة عالية لل Apo E/B48 (تحويل الكوليستيرول الى حموض صفراوية أو توزيعه إلى النسيج الأخرى)
- المكونات الأخرى على سطح الكيلوميكرون (الفوسفوليبيدات، الكوليستيرول الحر وال Apo-A و Apo-C) يتم تحويلها إلى HDL

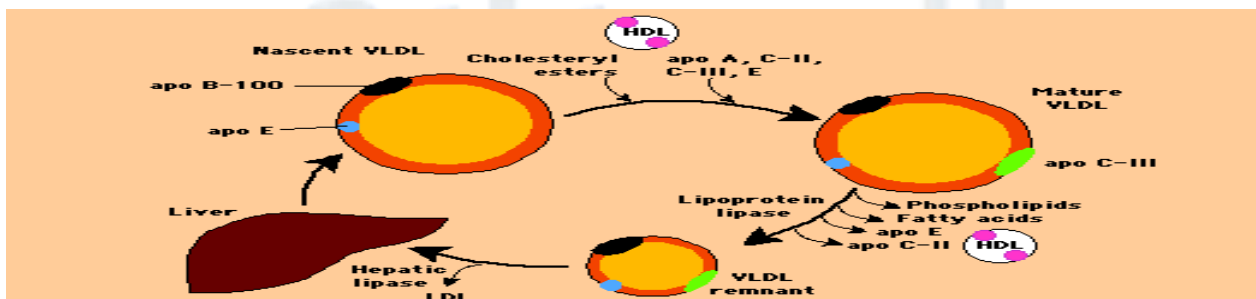


**Exogenous pathway of lipid metabolism** In the intestinal cell, absorbed free fatty acids combine with glycerol to form triglycerides, and, to a lesser degree, absorbed cholesterol is esterified to form cholesteryl esters. These lipids are assembled as chylomicrons; the main apolipoprotein (apo) is B-48, but apo C-II and E are acquired as the chylomicrons enter the circulation. Apo C-II is a cofactor for lipoprotein lipase which makes the chylomicrons progressively smaller in part by hydrolyzing the core triglycerides and releasing free fatty acids. The chylomicron remnants that are cleared from the circulation by hepatic chylomicron remnant receptors for which apo E is a high-affinity ligand.

### ثانياً: الشحوم داخلية المنشأ

- الكبد: يقوم بتصنيع التري غليسيريدها من الغليسيرول ومن الحموض الدسمة المحررة من النسيج الشحمي أو المنتجة محليا أو القادمة من الأطعمة وتوضع في الدوران بشكل VLDL (تحتوي أيضا الكوليستيرول بنسبة 4 Triglyceride/cholesterol) بعد ارتباطها مع الأبوبروتينات E,C,B-100
- عند مرور ال VLDL في الأوعية تتم حلمهة التريغليسيريدات بواسطة الليبوبروتين ليباز في بطانة الأوعية الدموية ويتم تحرير الحموض الدسمة (توزع الى النسيج الشحمية والعضلات) مع خسارة ال Apo C
- بقايا ال VLDL: تسمى IDL وتكون أكثر غنى بالكوليستيرول
- يتم التقاط جزء من ال IDL الموجودة في الدوران عن طريق الكبد ويقوم إنزيم الليباز بحلمهة ثلاثيات الغليسيريدات في ال IDL المتبقية مما يؤدي إلى انخفاض مستوى التريغليسيريد في ال IDL ويتشكل ال LDL (حوالي 70% من الكليستيرول الكلي) المرتبط بـ

B-100



**Endogenous pathway of lipid metabolism** The endogenous pathway begins with the synthesis in the liver of nascent VLDL particles, containing apolipoproteins (apo) B-100 and E. Cholesteryl esters and other apolipoproteins, some of which are derived from HDL catabolism, are added to form the mature VLDL particle. The lipolytic action of lipoprotein lipase (for which apo C-II is the primary ligand) cleaves VLDL into smaller VLDL remnants that are enriched in apo B-100 and E. The remnants are either cleared by the LDL and remnant receptors in the liver or hydrolyzed by hepatic triglyceride lipase to yield LDL particles containing apo B-100.



• تتجه جزيئات الـ LDL إلى مستقبلاتها (LDL receptors) (التي تتعرف على الابوبروتين B-100) وتوجد في :

- الخلايا الكبدية Hepatic cell خاصة

- الخلايا خارج الكبد Extra hepatic cell (كل النسيج: شحوم، عضلات.....)

• ارتباط الـ LDL على مستقبلاتها يؤدي إلى عملية بلعمة للمعقد LDL-receptor و إدخاله إلى داخل الخلية حيث يتم انفصال المعقد

وبالتالي نقل الكوليسترول إلى داخل الخلية (تخزينه بشكل استر، أو استخدامه في صناعة الهرمونات الستيروئيدية أو الأغشية

الخلوية) وعودة المستقبل إلى سطح الخلية (Recycling)

• لذلك فان :

- وجود خلل في المستقبل أو الجزيئة B-100 يؤدي إلى ارتفاع قيم LDL السيتوبلاسمية

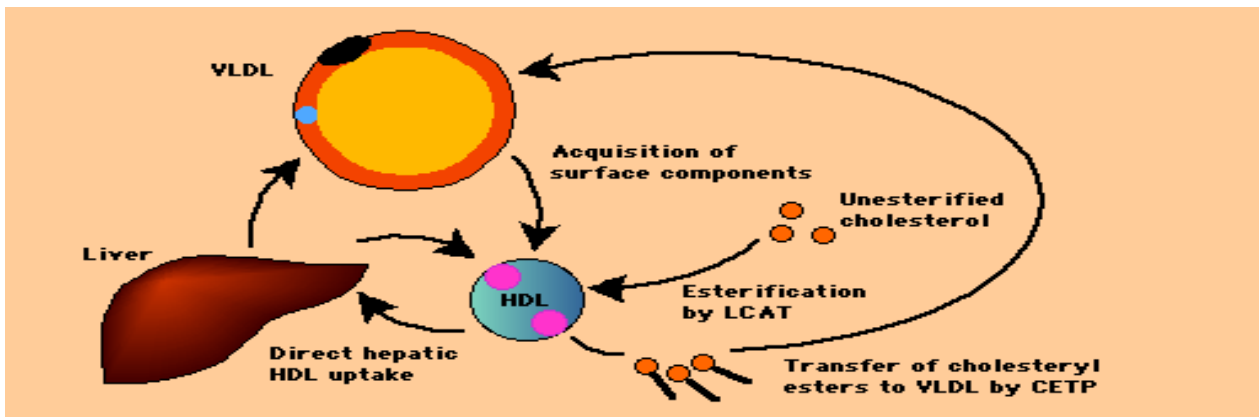
- وجود خلل في إنزيم الليباز أو في الابوبروتين C (الضروري لعمل انزيم الليباز) يؤدي إلى خلل في إنتاج الـ LDL

### نقل واستقلاب الـ HDL

• يتم اصطناع الـ HDL في الكبد والأمعاء وتسمح بنقل الكوليسترول الحر من الانسجة باتجاه الكبد والكلى حيث يتم تقويضه

• بالنتيجة فان الأشخاص الذين لديهم مستويات منخفضة من الـ HDL (اقل من 1mmol/L) لديهم خطورة مرتفعة لحدوث الأمراض

الإكليلية نظراً لنقص القدرة على اطراح الزائد من الكوليستيرول الحر



**Pathways of HDL metabolism** The liver and intestines synthesize small nascent HDL particles. This is followed by the procurement of surface components (phospholipids, cholesterol, and apolipoproteins) derived from the lipolysis of chylomicrons and VLDL particles. Mature HDL particles acquire free cholesterol from tissue sites; this cholesterol is esterified by the plasma enzyme lecithin:cholesterol acyl transferase (LCAT), which is activated primarily by apolipoprotein A-I. Lipid transfer proteins, such as cholesteryl ester transfer protein (CETP), facilitate movement of these cholesteryl esters to apolipoprotein B-containing lipoproteins (VLDL, IDL, and LDL).



### مقارنة بين استقلاب الشحوم الداخلية والخارجية المنشأ

الشحوم داخلية المنشأ	الشحوم خارجية المنشأ	
يبدأ باصطناع VLDL	يبدأ باصطناع الكيلوميكرون	أول مركب في الاصطناع
C,E,B-100	A,C,E,B-48	الصمائم البروتينية
تتحول الى IDL ثم تتحول الى LDL	تتحول الى بقايا الكيلوميكرون	بعد تأثير إنزيم الليبوبروتين ليباز
C	A,C	الصمائم البروتينية التي تخسر
في الكبد – خارج الكبد	في الكبد	وجود المستقبلات

### التصلب العصيدي Atherosclerosis

- أحد المراحل الأولى في تطور التصلب العصيدي هو انتقال الـ LDL من الدوران وتوضعه في المنطقة ما تحت الاندوثيلالية (تحت البطانة الوعائية) وهي الـ Intima
- ترتبط هذه الظاهرة بشكل مباشر بوجود كمية زائدة من الـ LDL في الدوران وأيضا مع إرتفاع التوتر الشرياني، التدخين، والضغط النفسي الخ.....
- بعد دخولها للمنطقة ما تحت الاندوثيلالية، يتم أكسدة الـ LDL مما يؤدي إلى جذب الـ monocytes والتي تتحول إلى macrophages تقوم بابتلاع الـ LDL المؤكسد وتتحول إلى خلايا رغوية foam cells.
- تراكم هذه الخلايا يؤدي إلى تشكل الأتلام الليبيدية والتي تعتبر طليعة لتشكيل اللويحة العصيدية atheromatous plaque وقد يحدث تمزق في طبقة الاندوتيليوم
- وجود مشكلة في الطبقة الاندوثيلالية Endothelium يؤدي إلى التصاق وتفعيل الصفائح وتشكل خثره دموية blood clot والتي تؤدي إلى انسداد occlusive إما كامل في الوعاء الدموي (يتظاهر غالبا باحتشاء عضلة قلبية MI أو سكتة دماغية) أو جزئي (قد يتظاهر بذبحة صدرية Angina أو هجمات إقفارية)

### السببية المرضية Etiology

قد تكون اضطرابات شحوم الدم ناتجة عن:

- سبب أولي (وراثي)
- سبب ثانوي (ناتج عن أمراض أخرى)





من الاضطرابات العائلية الشائعة:

- فرط كوليسترول الدم العائلي familial hyper cholesterolemia (ارتفاع ال LDL)
- فرط الشحوم المركب (المختلط) (cholesterol + triglycerides (TG)
- فرط الغليسريدات الثلاثية
- العوز العائلي للبيوبروتين ليباز (ارتفاع الكيلوميكرون و ال VLDL)
- عوز الابوبروتين Apo C II العائلي

قد تكون اضطرابات شحوم الدم ثانوية لأمراض أخرى، أولتناول بعض الأدوية:

- قصور الدرق، المتلازمة النفروزية Nephrotic syndrome، المتلازمة الاستقلابية، اضطراب المناعة الذاتية، السكري، البدانة، قلة الفعالية الفيزيائية، القصور الكلوي المزمن، تناول المفرط للكحول، سيكلوسبورين، مانعات الحمل الفموية، الاندروجينات، حاصرات بيتا، المدرات التيازيدية، الكورتيزونات Corticosteroides

### الوبائية Epidemiology

- تتباين تراكيز الشحوم والبروتينات الشحمية بين المجموعات السكانية المختلفة حسب النظام الغذائي والتوزيع الجغرافي والعامل الوراثي

- لا يوجد صيغة مثالية لشحوم الدم ويعتقد أنها تتباين بين السكان

- يتزايد الكوليسترول الكلي (Total Cholesterol (TC) عند الرجال والنساء بعد عمر 25 سنة

- عند الرجال:

- تبلغ مستويات الكوليسترول الكلي TC أعلى قيمة لها بين عمر 25 - 54 سنة

- يتباطأ معدل التزايد بعد ال 54 سنة وينخفض بعد عمر ال 75 (ربما لأن الرجال المصابين بفرط كوليسترول الدم يموتون بسبب

أمراض القلب الاكليلية)

- عند النساء:

- يستمر ارتفاع الكوليسترول حتى سن 74

- وسطي مستويات الكوليسترول الكلي عند النساء بعد عمر 54 يفوق خطره عند الرجال في نفس الفئة العمرية

### الأدوية المستعملة

(1) مثبطات الخميرة المصنعة للكوليسترول HMG-CoA reductase inhibitors (الستاتينات)

(2) مشتقات حمض الفيبريك fibic acid derivatives (الفيبرات)

(3) الراتنجات الرابطة للحموض الصفراوية bile acid binding resins

(4) مشتقات حمض النيكوتين nicotinic acid

(5) أدوية أخرى: Benflurex, Tiadenol, Ezetimibe



## أولاً- الستاتينات Statins

- أهم أفرادها: Atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine
- آلية التأثير الرئيسية: تثبط، على مستوى الكبد، الإنزيم المسؤول عن تحويل HMG-CoA (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase) إلى ميفالونات والذي يعد الخطوة الرئيسية في الاصطناع الحيوي للكوليسترول مما يؤدي إلى خفض تراكيز الكوليسترول داخل الخلية بشكل كبير وبالتالي زيادة مستقبلات ال LDL على سطوح الخلايا بشكل كبير لتعويض نقص الكوليسترول والذي يترافق مع زيادة تقويض ال LDL المتوسط بالمستقبل
- ازدياد مستقبلات ال LDL الكبدية يؤدي أيضا إلى خفض متوسط ال LDL و VLDL
- التأثير الناتج من معظم مثبطات ال HMG-CoA: خفض كبير لل LDL، خفض متوسط لثلاثيات الغليسريد وارتفاع خفيف لل HDL
- آليات أخرى تسمح بتخفيف نسبة الحوادث الاقفارية:
  - تثبيت الصفيحة العصيدية (لكي لا يزداد حجمها وتتمزق rupture)
  - إنقاص لزوجة الدم
  - تأثير مضاد التهاب ومضادة أكسدة (تخفيض أكسدة ال LDL)
  - تثبيط تشكل الخثرات (تخفيض التعبير عن (اصطناع) العامل النسيجي)
  - تأثير مفيد على مستوى حل الفيبرين
  - تأثير مضاد للصفائح
- وبالتالي هناك إمكانية الحصول على تأثير للستاتينات حتى عند المرضى الذين لديهم طفرة في مستقبلات ال LDL أو عدم قدرة الخلية على اصطناع المستقبلات
- حرائك دوائية عامة:
  - امتصاص سريع بعد الإعطاء الفموي
  - توافر حيوي ضعيف بسبب تأثير المرور الكبدي الأول
  - استقلال كبدي بشكل رئيسي

## ثانياً- الفيبرات Fibrates

- أهم أفرادها: bezafibrate, ciprofibrate, clofibrate, fenofibrate, gemfibrozil
- آلية التأثير الرئيسية: ترتبط بمستقبلات ال PPAR- $\alpha$  (Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha)
- (عوامل نسخ مسؤولة عن التعبير المورثي لبروتينات الليبوبروتين والإنزيمات الداخلة في استقلال الليبوبروتينات) وتؤدي إلى:
  - زيادة إنتاج (تنشيط) إنزيم الليبوبروتين ليباز الموجود في الأوعية الدموية والمسؤول عن حلمة TG في البروتينات الشحمية
  - تثبيط إنتاج ال Apo C-III الذي يثبط إنزيم الليبوبروتين ليباز





وبالتالي :

- زيادة تقويض الكيلوميكرون إلى حموض دسمة حرة وإلى بقايا كيلوميكرون أخرى تتجه إلى الكبد
- زيادة تقويض الليبوبروتينات الغنية بال TG (VLDL و LDL)
- كما تسبب الفيبرات زيادة في اصطناع ال Apo A-I , II التي تدخل في تركيب ال HDL
- التأثير الناتج : انقاص TG بشدة، إنقاص الVLDL و ال LDL، زيادة ال HDL
- حرائك دوائية عامة:

- يزداد امتصاصها عند إعطائها مع الطعام
- ارتباط كبير بالبروتينات البلاسمية
- اطراح كلوي بشكل مستقل غلوكوروني
- نقص اطراحها في حال القصور الكلوي باستثناء gemfibrozil
- تحتاج الفيبرات حوالي 4 أسابيع ليظهر تأثيرها الأمثل

ثالثاً: الراتنجات المبادلة للشوارد (الرابطية للحموض الصفراوية)

- أهم أفرادها: Cholestyramine, Colestipol, Colesevelam
- آلية التأثير:

- الارتباط مع الحموض الصفراوية الموجودة في الأمعاء بهدف منع امتصاصها مشكلة معها معقد غير منحل (راتنج - حموض صفراوية) لا يمتص و ينطرح عن طريق البراز
- استهلاك الحموض الصفراوية الموجودة في الأمعاء يؤدي إلى زيادة اصطناعها في الكبد بدءاً من الكولسترول (الركازة لاصطناع الحموض الصفراوية)
- استهلاك الكولسترول الكبدي يؤدي إلى زيادة مستقبلات LDL المفعلة في الكبد مما يؤدي إلى زيادة التقاط جزئيات LDL-C من الدم لتعويض نقص الكولسترول .

- التأثير الناتج: انخفاض هام لل LDL، تأثير خفيف على ال HDL
- آلية تأثير الراتنجات المبادلة للشوارد في خفض تراكيز TG آلية ميكانيكية وهذه الآلية تتم ضمن لمعة الأمعاء فقط (بينما قد تسبب ارتفاع ال TG في المصل عند بعض المرضى)

رابعاً- مشتقات حمض النيكوتين (النياسين Niacin)

- آلية التأثير الأساسية:

- يتببط أنزيم الليبوبروتين ليباز الموجودة في النسيج الشحمي مما يحد من تحول TG إلى حموض دسمة وبالتالي خفض تحرر الحموض الدسمة من النسيج الشحمية إلى الدوران العام، أي خفض الركيزة الأساسية لاصطناع TG وبالتالي خفض ال TG في الكبد والذي يؤدي إلى خفض ال VLDL في الدوران وبالنتيجة خفض ال LDL



- يخفض التراكيز المصلية للابوليپروتين B (المكون الرئيسي للـ VLDL و LDL)

- تزيد من مستويات HDL (قد يكون بسبب خفض تقويض HDL، أو نتيجة زيادة تركيز الـ Apo A-I)

• التأثير الناتج: خفض الـ VLDL، خفض الـ LDL، زيادة الـ HDL

#### خامساً- مركبات أخرى Benflurex, Tiadenol, Ezetimibe

• البنفلوريكس: /سحب من الأسواق الأوروبية 2009 بسبب مشاكل بالصمامات القلبية/

- يخفف امتصاص ثلاثيات الغليسريد من الأمعاء مما يحرض مخازن الشحوم المحيطية

- امتصاص جيد من الأنبوب الهضمي

- اطراح كلوي بشكل غير متغير

• التيادينول:

- يثبط اصطناع الكوليسترول في مرحلة تسبق تشكل الميفالونات

- يمتص من الأنبوب الهضمي ويستقلب بشكل كبير في الكبد

• الايزيتيميب :

- يثبط بشكل انتقائي امتصاص الكوليستيرول والستيرولات النباتية المشابهة من الأمعاء عن طريق ناقل الـ NPC1L1

- يمتص من الأنبوب الهضمي ويعطي مستقلب غلوكوروني فعال ويطرح في البول والصفراء

#### أدوية حديثة لاضطراب الشحوم

- ❖ **Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: Alirocumab and evolocumab**
- **PCSK9:** a secreted protease that has a role in controlling the number of LDL receptors available by **binding LDL-C receptors** and preventing them from being expressed on the cell surface.
- **High levels of PCSK9** suppress LDL-C receptor activity, **reducing the number of available receptors**, and result in raised circulating cholesterol.
- **Inhibition of PCSK9** will facilitate increased LDL-C receptor activity through **increased number of receptors**, and hence lower circulating cholesterol levels



- ❖ Cholesterol ester transfer protein inhibitors
- ❖ CETP transfers cholesterol from HDL-C to LDL-C and VLDL-C, thereby altering the HDL-C:LDL-C ratio in a potentially unfavourable manner. In epidemiological studies,
  - CETP inhibitors were thought to be a promising therapeutic option. However, of the original four CETP inhibitors in development, three have been abandoned because of increased mortality (torcetrapib) or lack of impact on CV events despite adequate HDL increases (dalcetrapib and evacetrapib).
  - Recently announced results of the REVEAL study of anacetrapib indicate a modest reduction in CV events when added to intensive statin therapy, with no major safety signals (Bowman et al., 2017).
- ❖ Low-density lipoprotein apheresis: فصادة الـ LDL
  - A treatment option used in patients with severe treatment-resistant hypercholesterolaemia.
  - Lipoprotein apheresis removes LDL-C, Lp(a) and triglycerides from the plasma.
  - Limited availability at specialist centers only and the need for repeated treatments on a weekly or twice-weekly basis.
  - Lomitapide:
    - Inhibits microsomal triglyceride transfer protein which plays a major role in the assembly and secretion of the lipoproteins in the intestine and liver



- inhibits the synthesis of triglyceride-rich chylomicrons in the intestine and VLDL (the precursor of LDL) in the liver
- It is licensed for use only in patients with homozygous FH and may have a role in preventing progression to LDL apheresis or, in those already receiving apheresis, to reduce the frequency of sessions to minimize the impact on quality of life,>

### معالجة اضطراب شحوم الدم – عند البالغين

(1) معالجة فرط الكوليستيرول: (LDL :N < 2,6 mmol/L)

(1) تحديد مستوى الخطورة

(2) تحديد مستوى الشحوم المطلوب الوصول اليه

(3) تغيير في العادات الحياتية

(4) المعالجة الدوائية

أولاً- تحديد مستوى الخطورة :

• مرضى ذوي مستوى خطورة عالي للأمراض الإكليلية: المرضى الذين لديهم:

- تصلب عصيدي واضح (مرض وعائي محيطي، مرض اكليلي، مرض سباتي)

- سكري

• المرضى الآخرون : تحديد مستوى الخطورة حسب جداول Framingham (نتائج دراسة أمريكية تسمح بتحديد مستوى خطورة

الأمراض الإكليلية خلال عشر سنوات مع الأخذ بعين الاعتبار عوامل الخطورة الكبرى (جداول مرفقة للعملي)

- عوامل الخطورة الكبرى: العمر، الكوليسترول الكلي، ضغط الدم الانقباضي، مستوى الـHDL، التدخين

- حسب التوصيات الأمريكية والأوروبية: اعتبار الأشخاص الذين لديهم نسبة خطورة أعلى من 20% ذوي خطورة عالية للأمراض

الإكليلية

MANARA UNIVERSITY



ثانياً - تحديد المستوى المطلوب من الشحوم واختيار معالجة

مستوى ال LDL المطلوب (الهدف)	مستوى الخطورة
LDL < 2,6 mmol/L (1g/L) Or LDL < 2 mmol/L (0,77 g/L)	مرضى ذو مستوى خطورة عالي (تصلب عصيدي، سكري، نسبة خطورة خلال العشر سنوات القادمة أكثر من 20%)
LDL < 4,1 mmol/L (1,6 g/L)	مرضى مع عاملي خطورة كبرى
LDL < 4,9 mmol/L (1,9 g/L)	مرضى مع عامل خطورة كبرى واحد
LDL < 5,7 mmol/L (2,2 g/L)	مرضى بدون عامل خطورة

• المرضى الذين لديهم مستوى ال LDL أعلى من المحدد لمجموعتهم: يجب بدء معالجة تقوم على تعديل عوامل الخطورة (تغيير العادات الحياتية)

• المرضى على درجة عالية من الخطورة: ينصح بإضافة معالجة دوائية لتخفيض ال LDL إذا كان أعلى من 3,4 mmol/L أو حتى (حسب دراسات حديثة) من 2,6 mmol/L وجعل القيمة الهدف أخفض من 1,8 mmol/L إذا كان لدى المريض خطورة عالية جداً

ثالثاً- تغيير العادات الحياتية

• تعتبر الخط الأول في معالجة اضطراب شحوم الدم  
• تقوم على:

- إتباع حمية غذائية فقيرة بالحموض الدسمة المشبعة والكوليسترول

- ممارسة التمارين الرياضية بشكل منتظم (30- 60 دقيقة من 4 إلى 7 مرات بالأسبوع)

- إيقاف التدخين

- فقدان الوزن الزائد

• عند المرضى مع عاملي خطورة أو أقل وخطورة مقدره خلال عشر سنوات أقل من 20%: يجب تطبيق الحمية الغذائية لمدة 3 إلى

6 أشهر قبل البدء بمعالجة دوائية

• تكون المدة أقصر عند المرضى ذوي الخطورة العالية

• تغيير العادات الحياتية: يساعد على خفض ثلاثيات الغليسيريد، رفع ال HDL، خفض التوتر الشرياني، خفض خطر حدوث السكري وتحسين السيطرة عليه

رابعاً- المعالجة الدوائية لفرط الكوليسترول

• الخيار الأول: الستاتينات



- الخيار الثاني : بقية الأدوية الفيبرات، الراتنجات الرابطة للحموض الدسمة، النياسين، ...
- مستوى الLDL المطلوب : بشكل عام أقل من 2,6 عند ذوي الأمراض الإكليلية ويقبل مستويات متوسطة عند المجموعات الأخرى
- بعض الدراسات تقول أن الخطورة تخفض ليس بالوصول إلى نسبة ثابتة من الكوليسترول وإنما بتخفيضه بنسبة ما على الأقل من القيمة الأصلية

• مثلاً: هدف المعالجة

- خفض الكوليسترول الكلي الى أقل من 5 ممول/ اللتر
- أو خفض الكوليسترول الكلي بنسبة 20 إلى 25 %
- خفض الLDL إلى أقل من 3 ممول/اللتر
- أو خفض الLDL بنسبة 30%

(2) معالجة فرط ثلاثيات الغليسيريد ( $N < 1,7 \text{ mmol/L}$ )

- معالجة غير دوائية: - حمية غذائية

- تخفيف الوزن

- النشاط الفيزيائي

- الامتناع عن تناول الكحول

- معالجة دوائية: تطبق في حال

- ثلاثيات الغليسيريد  $< 4,56 \text{ mmol/L}$  ( $4 \text{ g/L}$ ) لخفض خطورة التهاب البنكرياس (ازدياد خطورة كبير

عندما ثلاثيات الغليسيريد  $< 11,3 \text{ mmol/L}$  ( $10 \text{ g/L}$ ))

- فرط ثلاثيات غليسيريد مترافق مع اضطراب شحوم أخرى (مثال: فرط الشحوم العائلي المشترك)

• الخيار الأول لتخفيف التري غليسيريد بشكل نوعي: الفيبرات

• في حال اضطراب شحوم مختلط : يوصى بالاستاتينات أو النياسين (تأثير على ثلاثيات الغليسيريد والLDL)

معالجة اضطراب الشحوم عند الاطفال

- معالجة غير دوائية : حمية غذائية (الاطفال < 2 سنة)

• معالجة دوائية:

- إمكانية استعمال الستاتينات: عند الذكور من عمر 10 سنوات، وعند الإناث بعد البلوغ

- إمكانية مشاركة الستاتينات مع راتنج رابط للحموض الصفراوية (Cholestyramine) أو مع مثبط لامتصاص الكوليسترول

(Ezetimibe) عند الضرورة





### معالجة اضطراب الشحوم عند المرأة الحامل

- تزداد نسبة الكوليسترول والتري غليسيريده بشكل تدريجي خلال الحمل (زياد حتى 1 mmol/L في الشهر الأخير)
- عادة لا يتم بدء أو استمرار المعالجة الدوائية خلال الحمل
- تفضيل المعالجة غير الدوائية مع نظام غذائي متوازن يلبي حاجات الحمل
- في حال فرط الكوليسترول الشديد: إمكانية استعمال راتنج رابط للحموض الصفراوية مع نظام غذائي غني بالألياف لمنع حدوث الإمساك

### معالجة اضطراب الشحوم عند المرضع

- يمنع استعمال الستاتينات، الفيبرات، البينفلوريكس والتيادينول (مضاد استطباب)
- يفضل إيقاف المعالجة أو إيقاف الرضاعة

### التحسين العلاجي

#### ■ كيفية أخذ الدواء:

- الستاتينات: قبل النوم باستثناء:
  - Lovastatine: مع وجبة العشاء (زيادة التوافر الحيوي)
  - Rosuvastatine + Atorvastatine: بأي وقت من اليوم مع أو بدون وجبة
- الفيبرات: مع الطعام لتحسين الامتصاص
  - gemfibrozil: 30 دقيقة قبل وجبة الصباح و المساء
  - ال راتنجات الرابطة للحموض الصفراوية: قبل الوجبة مع كمية كبيرة من الماء
- النياسين: قبل النوم وبعد وجبة طعام خفيفة المحتوى بالمواد الدسمة لتخفيف التأثيرات الجانبية في بداية المعالجة (تخفيف التأثير الممدد للأوعية)
- الأدوية الأخرى:
  - ezitimibe وال Tadenol: بغض النظر عن الوجبات

#### ■ كيفية تطبيق المعالجة:

- إجراء معايرة لليبيدات (lipid Profile الصيغة الليبيدية)
- قبل بدء المعالجة (خلال 24 ساعة الأولى في حال مريض مشفى (هبوط الشحوم نتيجة ال Stress بعد هذه الفترة)
- بعد 6 إلى 8 أسابيع (زيادة الجرعة في حال عدم الحصول على تأثير)
- بعد 3 أشهر من بدء المعالجة: في حال:
  - ✓ عدم الوصول إلى المستوى المطلوب مع خفض 15% على الأقل: المتابعة بالدواء نفسه وإضافة دواء آخر
  - ✓ عدم انخفاض 15% أو وجود آثار جانبية: إيقاف الدواء واستبداله بدواء خيار ثاني
  - ✓ وصول إلى التراكيز البلاسمية المطلوبة: إجراء صيغة ليبيدية سنوياً



ملاحظة: مشاركة الستاتينات مع الفيبرت أو النياسين تؤدي إلى زيادة خطورة الإصابة العضلية وبالتالي يجب عدم المشاركة إلا في حال اضطراب شحوم شديد غير مسيطر عليه بالأدوية الأخرى

#### ■ التأثيرات الجانبية:

##### الستاتينات:

- ارتفاع خمائر الكبد بعد 3 إلى 12 شهر من بدء المعالجة: يجب إجراء اختبار لوظائف الكبد قبل بدء المعالجة وبشكل دوري خلالها /لم يعد الزاميا عند جميع المرضى/

- إصابات عضلية نادرة (ألم عضلي، حساسية ألمية أو ضعف عضلي، ارتفاع ال creatine phosphokinase CPK من أصل عضلي)

##### الفيبرات:

- إصابات عضلية نادرة (ألم عضلي، حساسية ألمية عضلية أو ضعف عضلي، ارتفاع ال creatine phosphokinase CPK من أصل عضلي)

##### الراتنجات الرابطة للحموض الصفراوية:

- اضطرابات معدية معوية: إمساك و انتفاخ بطن: يجب زيادة شرب السوائل والنشاط الفيزيائي

- سوء امتصاص للفيتامينات المنحلة بالدهن A, D, E, K

##### النياسين:

- تمدد وعائي: هبات حرارة، هبوط ضغط، صداع: يجب أخذه قبل النوم وأخذ الاسبرين قبله بنصف ساعة

#### ■ التداخلات الدوائية:

- الستاتينات مع مثبطات المناعة (سيكلوسبورين): خطورة إصابات عضلية ← خفض جرعة الستاتين

- الفيبرات مع مضادات فيتامين K: خطورة النزف (إزاحة من الارتباط بالبروتين) ← مراقبة ال INR بشكل متكرر وخاصة عند بدء وإيقاف المعالجة بالفيبرات

- الراتنجات الرابطة للحموض الصفراوية: تنقص امتصاص معظم الادوية (مضادات فيتامين K، الديدجوكسين، الهرمونات الدرقية، الفيتامينات المنحلة بالدهن) ← إعطاء الكوليستيرامين بعيداً عن هذه الأدوية (4 ساعات قبل أو ساعتين بعد)

■ النياسين مع الكحول والمشروبات الساخنة: زيادة الهبات الحرارية والحكة ← عدم أخذها بالوقت نفسه

#### ■ مضادات الاستطباب

الستاتينات: - فرط الحساسية تجاه هذه المركبات

- إصابة كبدية مزمنة

- وجود اعتلال عضلي



الفيبيرات: - فرط الحساسية تجاه هذه المركبات

- القصور الكبدي

- القصور الكلوي (باستثناء الـ Bezafibrate مع ضبط الجرعة، والـ gemfibrozil)

الراتنجات الرابطة للحموض الصفراوية:

الـ cholestasis الكامل (غياب الحموض الصفراوية في الأنبوب الهضمي) نظراً لعدم فعالية الدواء

### نصائح للمريض

- إفهام المريض أن اضطراب شحوم الدم مرض غير عرضي غالباً لكن معالجته ضرورية نظراً لخطورة الأمراض التي يمكن أن تنتج عنه (الأمراض القلبية الوعائية، الحوادث الوعائية الدماغية، التهاب البنكرياس)
- ضرورة الانتباه إلى النظام الغذائي بالإضافة إلى تناول الأدوية التي تعتبر معالجة عرضية طويلة الأمد يجب مراقبتها دورياً
  - بخصوص الستاتينات والفيبرات
- ضرورة الالتزام بكيفية أخذ الدواء
- في حال نسيان جرعة، أخذها أبكر ما يمكن إلا إذا كانت قريبة جداً من الجرعة التالية
- لا يجوز أبداً أخذ جرعة مضاعفة
- تجنب تناول المفرط للكحول
- ضرورة استشارة الطبيب في حال ظهور أحد التأثيرات الجانبية التالية: آلام أو تشنجات عضلية هامة، حرارة، ضعف وتعب عام، رؤية ضبابية
- التأثيرات الجانبية الأخرى (الآلام البطنية، الإمساك، الاسهال، الغثيان، الإقياء، الصداع، الدوار، والاندفاعات الجلدية) يمكن أن تظهر وتختفي أثناء المعالجة ولا تتطلب عادة استشارة الطبيب إلا في حال استمرارها أو تفاقمها
  - بخصوص الراتنجات الرابطة للحموض الصفراوية:
- يمكن أخذ الكوليستيرامين قبل، خلال، أو بعد الوجبة لكن لا يجوز أخذه جافاً ويفضل مزجه مع فواكه مطحونة، أو عصير الفواكه أو أي سائل آخر لتحسين تقبل الطعام (إمكانية استخدام الحبوب الساخنة أو الباردة، اللبن، كريم الحلويات)
- في حال استعمال السوائل، ترك البودرة على السطح حوالي 1-2 دقيقة لمنع حدوث التجمع ومن ثم خلط الدواء جيداً، مع ضرورة غسل الكاس وشرب المحتوى لعدم فقدان المسحوق العالق على جدران الكأس
- إمكانية وضع المسحوق الممدد في البراد حتى المساء لتقليل التجمع وتحسين الطعام مع ضرورة التحريك قبل تناول مباشرة
- في حال نسيان جرعة أخذها أبكر ما يمكن وتؤخذ الجرعة التالية في وقتها ويجب عدم أخذ جرعة مضاعفة
- أي دواء آخر يجب أخذه قبل ساعتين أو بعد أربع ساعات من الكوليستيرامين
- تناول كمية كافية من الألياف يخفف الإمساك بنسبة هامة
- ضرورة حفظ البودرة الجافة في مكان جاف