# تدبير فرط شحوم الدم

تتمثل الشحوم الدموية بما يلي:

1- الكوليستيرول

2- الغليسيريدات الثلاثية (TG)

3- الفوسفوليبيدات

وباعتبار أن هذه الشحوم غير منحلة في الماء فإنها تجول في الدوران الدموي بشكل بروتينات شحمية Lipoproteins، ناجمة من ارتباط الشحوم مع البروتينات الصميمية Apoproteins.

## أنواع البروتينات الشحمية:

1- الدقائق الكيلوسية: Chylomicron (C.M)

تقوم بنقل الشحوم الثلاثية الواردة من الغذاء من جهاز الهضم الى النسيج الشحمي والكبد

2- الليبوبروتينات المنخفضة الكثافة جدا (Very-Low-Density-Lipoproteins) VLDL

تقوم بنقل الشحوم الثلاثية داخلية المنشأ الى النسيج الشحمي

3- الليبوبروتينات المنخفضة الكثافة (Low-Density- lipoproteins) LDL

تقوم بنقل الكوليستيرول داخلي المنشأ الى النسج المحيطية (يوصل الكوليستيرول الى اللوحات العصيدية)

4- الليبوبروتينات المتوسطة الكثافة (Intermediate-Density-lipoproteins) IDL.

5- الليبوبروتينات عالية الكثافة (High-Density-Lipoproteins) HDL

تقوم بنقل الكوليستيرول من أنسجة الجسم (اللوحة العصيدية) الى الكبد

| القيم الطبيعية للشحوم في الدم (ملغ/ 100مل) | |
|---|---|
| <200 | Total Cholesterol |
| < 150 | TG |
| <100 | LDL |
| >50 | HDL |
| <30 | VLDL |

يعرف فرط شحوم الدم بأنه ارتفاع في تركيز الدسم والليبوبروتينات وتكون على حساب الكوليستيرول أو الـ TG:

- **فرط كوليستيرول الدم:** يؤدي الى التصلب العصيدي وأمراض الأوعية الاكليلية (قصور تروية، احتشاء) والسكتة الدماغية

- **فرط ثلاثي الغليسيريد:** يؤدي الى التهاب البنكرياس وأمراض الشرايين القلبية

## أسباب اضطراب شحوم الدم:

### 1- اضطراب شحوم الدم البدئي:

- ناجم عن طفرة جينية وحيدة أو عدة طفرات تؤثر في اصطناع LDL و HDL و TG أو تصفيتها من الدوران

- يشك به عند المصابين بداء قلبي في الأعمار المبكرة، أو وجود قصة عائلية للتصلب العصيدي

**2- اضطراب شحوم الدم الثانوي:**

- عوامل غذائية: الافراط بتناول الأطعمة الغنية بالكوليسترول والشحوم المشبعة، تناول الكحول، التدخين...

- عوامل مرضية: الداء السكري، قصور الدرق، المتلازمة النفروزية، أمراض الكبد الصفراوية، كوشينغ...

- عوامل دوائية: العوامل الهرمونية، المدرات التيازيدية، حاصرات بيتا، مضادات الفيروسات ...

## انماط فرط شحوم الدم:

❖ **النمط I: فرط الكيلوميكرون العائلي:**

✓ فرط كيلوميكرون الدم الصيامي الشديد، حتى بعد اتباع نظام غذائي طبيعي في محتواه من الدهون

✓ ارتفاع شديد في تركيز TG المصل

✓ عوز ليبوبروتيين ليباز

✓ لا يترافق مع زيادة خطورة الإصابة بالداء الاكليلي

✓ العلاج حمية فقيرة بالدسم، لا يوجد دواء فعال.

❖ **النمط IIA: فرط كوليستيرول الدم العائلي:**

✓ ارتفاع تركيز LDL مع بقاء تركيز VLDL طبيعي

✓ ارتفاع كوليسترول الدم مع بقاء تركيز الـ TG طبيعي

✓ اضطراب وراثي صبغي جسدي سائد ناجم عن خلل في الجين المسؤول عن انتاج مستقبلات LDL:

**- متغاير اللو اقح: (1: 500):**

- كوليسترول أعلى بـ 2-3 أضعاف.
- تتميز بظهور أورام صفراوية في الأوتار، أقواس شيخية

- يتطور الداء القلبي الإقفاري في العقد الثالث عادة
- يعالج بالحمية والأدوية: كوليستيرامين مع نياسين أو ستاتينات

**- متماثل اللو اقح: نادر جداً:**

- كوليسترول أعلى بـ 4-6 أضعاف
- تتميز بظهور أورام صفراوية في أماكن مختلفة من الجلد، لويحات صفر وأقواس شيخية
- يتطور الداء القلبي الإقفاري في العقد الثاني عادة
- يعالج بالحمية، فصادة البلازما كل 3-4 أسابيع، العلاج الدوائي غير فعال (فعالية طفيفة لبعض الستاتينات)

❖ **النمط IIB: فرط شحوم الدم العائلي المختلط:**

✓ ارتفاع تركيز LDL و VLDL

✓ ارتفاع الكوليسترول والـ TG في الدم

✓ ينجم عن فرط انتاج VLDL في الكبد

✓ شائع نسبياً 1-2 %

✓ العلاج: حمية، العلاج الدوائي مشابه للنمط IIa

❖ **النمط III: شذوذ البروتين الشحمي بيتا في الدم العائلي:**

✓ ارتفاع تركيز IDL مما يؤدي لارتفاع تراكيز الكوليسترول والـ TG في الدم

✓ ينجم عن فرط انتاج أو نقص استهلاك الـ IDL بسبب طفرة في صميم البروتين E

✓ تظهر الأورام الصفراوية ويتسارع تطور الأمراض القلبية الاكليلية في منتصف العمر

✓ العلاج: حمية، العلاج الدوائي النياسين وفينوفيبرات أو الستاتينات

❖ **النمط IV: فرط ثلاثي غليسيريد الدم العائلي:**

✓ ارتفاع تركيز VLDL بينما تركيز LDL طبيعي أو منخفض

✓ تركيز الكوليسترول طبيعي أو مرتفع بشكل طفيف مع ارتفاع ملحوظ في تركيز الـ TG في الدم

✓ ينجم عن فرط انتاج و/أو نقص تصفية الـ VLDL في الدم.

✓ شائع نسبياً (1%) يكون المريض عادةً بدين وسكري ولديه فرط حمض البول في الدم

✓ يؤدي لتسارع الداء الاكليلي

✓ العلاج: حمية، قد يستطب استعمال النياسين و/ أو الفينوفيبرات.

❖ **النمط V: فرط ثلاثي غليسيريد الدم العائلي المختلط:**

✓ ارتفاع تركيز VLDL والكيلوميكرون بينما تركيز LDL طبيعي أو منخفض

✓ تركيز الكوليسترول مرتفع بشكل طفيف مع ارتفاع شديد في تركيز الـ TG في الدم

✓ ينجم عن فرط انتاج أو نقص تصفية الـ VLDL والكيلوميكرونات في الدم.

✓ يشاهد غالباً عند البالغين البدينين و/أو السكريين

✓ العلاج: حمية، قد يستطب أحياناً استعمال النياسين و/ أو الفينوفيبرات أو الستاتينات.

**ملاحظة :**

1- يصنع الكوليستيرول في الكبد انطلاقاً من Acetyl-CoA الذي يتحول إلى HMG-CoA والذي يتحول بفعل الـــ HMG-CoA-Reductase إلى حمض Mevalonic الذي يتحول بدوره إلى كوليستيرول.

2- يتحول الكوليستيرول في الكبد إلى حموض صفراوية تنطرح في الصفراء ثم يعاد امتصاصها في الأمعاء لتصل مرة أخرى إلى الكبد (حلقة معوية كبدية)

3- الحموض الدسمة الحرة التي تصل إلى الكبد نتيجة تحلل الشحوم في النسج الشحمية المحيطية تتحول إلى TG ضروري لتشكل VLDL في الكبد

4- يتحول الـ VLDL بفعل Lipoprotein-Lipase إلى IDL ثم إلى LDL غني بالكوليستيرول. يرتبط الـ LDL مع مستقبلاته على سطح الخلايا الكبدية ويؤخذ منه الكوليستيرول (تصفية أو تقويض LDL).

**علاج فرط شحوم الدم:**

❖ **تبديل نمط الحياة:**

- ✓ ارتفاع الكوليسترول: إنقاص تناول الحموض الدسمة المشبعة
- ✓ ارتفاع الـ TG: اتباع حمية لتخفيض الوزن مع الاقلال من الكحول
- ✓ انخفاض الـــ HDL: إيقاف التدخين، تمارين رياضية، إيقاف تناول الكحول، تناول زيوت وحيدة عديمة الاشباع (زيت الزيتون).
- ✓ تناول مضادات الأكسدة والفيتامينات: من منشأ غذائي مثل الثوم والفليفلة والكريفون، أو دوائي
- ✓ تناول حموض دسمة عديدة عدم الاشباع: زيوت أوميغا 3 (السمك، الجوز، فول الصويا، بذر الكتان...)

**الأدوية المستخدمة لخفض شحوم الدم:**

أدوية الهدف من استعمالها خفض قيمة الشحوم الدموية المرتفعة وإعادتها إلى قيمها الطبيعية بهدف الوقاية من حدوث التصلب العصيدي والامراض القلبية الوعائية. تضم:

1- مثبطات اصطناع الكولسترول أو مثبطات الـ HMG-CoA-Reductase

2- مشتقات حمض الـ FIBRIC

3- الراتينات (الراتنجات) الرابطة للحموض الصفراوية

4- الـ Niacin (Nicotinic-Acid)

5- مثبطات امتصاص الكولسترول

**1- مثبطات اصطناع الكوليستيرول أو مثبطات HMG-CoA-Reductase:**

تعرف هذه الأدوية أيضا باسم الستاتينات وتضم عدة مركبات هي Simvastatin، Fluvastatin، Pravastatin، Lovastatin، Rosuvastatin، Atorvastatin.

**آلية تأثيرها:**

تثبط اصطناع الكولسترول في الكبد بتثبيطها انزيم HMG-CoA-Reductase الذي يحول الـــ HMG-CoA إلى حمض الميفالوني Mevalonic-Acid الذي يتحول إلى كوليستيرول. إضافة لذلك فإن هذه الأدوية بانقاصها اصطناع الكولسترول تؤدي لزيادة عدد مستقبلات LDL على سطح الخلايا الكبدية والتي ترتبط بالـ LDL الجائل في الدوران وتخلصه من الكولسترول (تقويض LDL) وتكون النتيجة النهائية لتأثير هذه الأدوية نقص الكوليستيرول في البلاسما ونقص الـ LDL (20 – 50 %) والـ VLDL وزيادة الـ HDL.

**التأثيرات:**

- ✓ انخفاض شديد في الحوادث الوعائية الاكليلية والموت بسبب الداء القلبي الاكليلي
- ✓ ثبات الصفائح العصيدية
- ✓ تحسين وظيفة البطانة الاكليلية
- ✓ فعالية مضادة للالتهاب ولتكدس الصفيحات
- ✓ تأثير مثبط لتشكل الخثرات

**استعمالها:**

- ✓ خفض تراكيز كوليستيرول المصل في جميع أنواع فرط شحوم الدم:

  - الخط العلاجي الأول لتدبير ارتفاع كوليستيرول LDL الدم

  - فعالية طفيفة (Atorvastatin خاصة) في علاج فرط كوليستيرول الدم متماثل اللواقح

- ✓ الوقاية الأولية والثانوية للأمراض القلبية الوعائية

**الجرعات:**

| Statin | Dose Range |
|---|---|
| Atorvastatin | 10-80 mg |
| Rosuvastatin | 5-20 mg |
| Lovastatin | 20-80 mg |
| Pravastatin | 20-40 mg |
| Fluvastatin | 20-80 mg |
| Simvastatin | 20-80 mg |

**آثارها الجانبية :**

1- اضطرابات هضمية كالغثيان والإسهال

2- اضـطراب في وظائف الكبد (0,5 – 2 %): إذ يحدث ارتفاع في قيم الترانس أميناز و CPK (كرياتين فوسـفوكيناز) لذلك يجب مراقبة وظائف الكبد بشكل دوري خلال استعمالها.

3- التهاب عضلات مخططة وآلام عضلية (اعتلال عضلي): (0,2 – 0,4 %)

يمكن الحد من هذه الآثار الجانبية من خلال:

1- استعمالها بحذر عند مرضى القصور الكلوي

2- استعمال المقدار الأدنى الفعال

3- اشراكها بحذر مع مشتقات حمض الفيبريك

**مضادات الاستطباب:**

1- الحمل والإرضاع

2- الأمراض الكبدية

3- الاعتلال العضلي

**2- مشتقات حمض الـ FIBRIC:**

ومنها الـ Clofibrate، الـ Fenofibrate، الـ Gemfibrozil، والـ Benzafebrate

**آلية التأثير:**

1- تزيد تقويض الـ VLDL في الأوعية الدموية بتفعيل انزيم Lipoprotein – Lipase

2- تنقص الاصطناع الكبدي للكوليسترول بتثبيطها انزيم HMG-CoA-Reductase

3- تزيد إفراز الكولسترول إلى الصفراء وتزيد طرحه في البراز

4- تثبط اصطناع الحموض الدسمة اللازمة لتشكل الـ TGعلى مستوى الكبد مما ينقص من تشكل VLDL.

**استعمالها:**

- ✓ علاج ارتفاع TG الدم، علاج ارتفاع شحوم الدم المختلط (ارتفاع الـ TG والكوليسترول): علاج فرط شحوم الدم نمط III و IV و V
- ✓ علاج المرضى ذوي HDL المنخفض ( زيادة 10-20%) وذوي الخطورة العالية للإصابة بالتصلب العصيدي
- ✓ المرضى الذين لا يستجيبون للمعالجة بالأدوية الأخرى الخافضة لشحوم الدم

**آثارها الجانبية:**

1- اضطرابات هضمية كالغثيان والإسهال

2- تشكل حصيات مرارية

3- التهاب عضلات مخططة وآلام عضلية.

4- نقص كريات بيض

5- حوادث تحسس جلدية

**مضادات الاستطباب:**

1- القصور الكبدي والكلوي الشديدين

2- الاعتلال العضلي

3- الحمل والارضاع

4- امراض المرارة

**3- الراتينات الرابطة للحموض الصفراوية وتضم:**

الـ Cholestyramine، الـ Colestipol، والـ Colesevlam

عبارة عن مواد راتينية لا تمتص في الامعاء ولا تستقلب.

**آلية تأثيرها:**

ترتبط مع الحموض الصفراوية في الأمعاء الدقيقة وتشكل معها معقدات غير ممتصة تنطرح في البراز وبذلك تمنع عودة امتصاص الحموض الصفراوية إلى الكبد مما يؤدي لنقص تركيز الحموض الصفراوية في الكبد، وهذا يؤدي لزيادة تحول الكوليستيرول إلى حموض صفراوية في الخلايا الكبدية والتي بدورها تذهب إلى الصفراء وبالنتيجة ينخفض تركيز الكوليستيرول في الخلايا الكبدية مما يؤدي لزيادة عدد مستقبلات LDLعلى سطح الخلايا الكبدية فيزداد التقاط LDL الغني بالكوليسترول أي زيادة تقويض LDL وبالتالي يحدث انخفاض في قيمة الـ LDL والـ VLDL والكولسترول في الدم وزيادة طفيفة في الـ HDL.

**استعمالها:**

- ✓ الأدوية المنتخبة (مع الحمية والنياسين أو الستاتينات) لعلاج فرط شحوم الدم نمط IIa و IIb (تأثير طفيف على تركيز LDL المصل عند مرضى فرط شحوم الدم نمط IIa متماثلي اللواقح).
- ✓ علاج فرط كوليسترول الدم عندما تكون الستاتينات مضاد استطباب
- ✓ استعمالات أخرى (لا علاقة لها بالتصلب العصيدي):

- الحكة عند المصابين بانسداد صفراوي جزئي

- اسهال الحموض الصفراوية (اعتلال الأعصاب السكري)

**اثارها الجانبية:**

1- آثار هضمية وخاصة الإمساك والغثيان وتطبل البطن

2- نقص امتصـاص الفيتامينات المنحلة في الدسـم وذلك بالجرعات العالية ويمكن أن ينقص امتصـاص حمض الفوليك والفيتامين C أيضـاً (Colesevlam لا يسبب نقص امتصاص الفيتامينات المنحلة في الدسم)

**التداخلات الدوائية:**

يشـكل كل من Cholestyramine و Colestipol معقدات غير ممتصـة مع الكثير من الادوية بحيث تنقص من امتصـاص تلك الادوية وتؤدي لنقص فعاليتها حيث تنقص امتصاص كل من الـ Tetracycline، الـ Digoxin، الـ Warfarin، الـ Aspirin، المدرات البولية من التيازيدات، والهورمونات الدرقية. لذلك ينبغي تناول الأدوية سابقة الذكر قبل 1-2 ساعة من تناول الراتينات الرابطة للحموض الصفراوية أو بعدها بحوالي 4-6 ساعات.

**4- الـ Niacin (Nicotinic-Acid):**

**آلية تأثيره وتأثيراته:**

1- يثبط اصطناع الـ TG الضروري لتشكل الـ VLDL في الكبد عن طريق تثبيطه تحلل الشحوم إلى حموض دسمة حرة مما يؤدي لنقص VLDL ومن ثم LDL.

2- يزيد تقويض الدقائق الكيلوسية (CM) و VLDL وذلك بتفعيله لأنزيم Lipoprotein-Lipase، بالنتيجة ينقص قيم الـ VLDL والـ LDL والـ TGوالكوليسترول في الدوران ويؤدي لزيادة الـ HDL (أفضل دواء رافع لـ HDL).

3- إضافة لما سبق يزيد الـ Niacin افراز مفعل مولد البلاسمين (البلاسمينوجين) النسجي، وينقص تركيز مولد الليفين (الفيبرينوجين) المصلي مما يجعله مفيدا في منع تشكل الخثرات والتصلب العصيدي.

**استعماله:**

- ✓ علاج فرط شحوم الدم العائلي
- ✓ الأشكال الشديدة من فرط كوليستيرول الدم (بالمشاركة)
- ✓ علاج المرضى ذوي HDL المنخفض (أشيع استطباب)

**آثاره الجانبية:**

يحدث عدد من الآثار الجانبية التي تحد من استعماله ومنها:

1- توهج جلدي شديد بسبب احداثه توسع وعائي مترافق مع حكة وشعور مزعج بالحرارة

2- اضطرابات هضمية كالغثيان والآلام البطنية

3- ارتفاع في قيم الترانس أميناز (الخمائر الكبدية)

4- اضطرابات استقلابية منها: عدم تحمل السكر وارتفاع حمض البول في الدم (يثبط الإفراز الانبوبي لحمض البول).

**5- مثبطات امتصاص الكوليستيرول:**

وتضم الـ **Ezetimibe**: ينقص امتصاص الكوليستيرول على مستوى الأمعاء، مؤديا لنقص الكوليستيرول في الكبد مما يؤدي لزيادة التقاط LDL الغني بالكوليسترول من قبل الخلايا الكبدية (زيادة تقويض LDL) وبالنتيجة يؤدي لنقص LDL و VLDL والكولسترول في الدم.

**استعماله:**

يستعمل بالمشاركة مع الستاتينات من أجل خفض الكوليستيرول الكلي المرتفع

**آثاره الجانبية:** اسهال، الم بطني، صداع

**مضادات استطبابه:** القصور الكبدي، الحمل والإرضاع.

**6- زيت السمك:**

- ✓ غني بالحموض الدسمة غير المشبعة وبالـ Omega-3
- ✓ يخفض TG البلاسما لكنه يزيد الكوليستيرول
- ✓ تأثيراته على المراضة والوفيات القلبية غير مثبتة

| الدواء | التأثير على LDL | التأثير على HDL | التأثير على TG |
|---|---|---|---|
| الستاتينات | ↓↓↓↓ | ↑↑ | ↓↓ |
| الفيبرات | ↓ | ↑↑↑ | ↓↓↓↓ |
| النياسين | ↓↓ | ↑↑↑↑ | ↓↓↓ |
| الراتينات الرابطة للحمض الصفراوي | ↓↓↓ | ↑ | طفيف |
| مثبطات امتصاص الكوليستيرول | ↓ | ↑ | ↓ |

**خطط علاجية:**

❖ **علاج ارتفاع LDL:**

✓ تغيير نمط الحياة ثم العلاج الدوائي

✓ الخيار الأول هو الستاتينات

✓ يمكن إضافة الراتينات الرابطة للحموض الصفراوية، النياسين، الـ Ezetimibe

❖ **علاج انخفاض HDL:**

✓ تغيير نمط الحياة

✓ الدواء المختار هو النياسين

✓ يمكن إضافة الفيبرات (Fenofibrate)

تغيير نمط الحياة هام جداً لأن أهم أسباب انخفاض HDL هي: البدانة، نقص النشاط الفيزيائي، التدخين، حمية غنية بالكربوهيدرات، الداء السكري نمط II، فرط الـ TG، بعض الأدوية (حاصرات بيتا، الستيروئيدات الجنسية)

❖ **علاج ارتفاع TG:**

✓ تغيير نمط الحياة (حمية فقيرة بالدسم والسكريات، الامتناع عن الكحول)

✓ الدواء المختار هو الفيبرات

✓ يمكن إضافة النياسين، الستاتينات

❖ **علاج ارتفاع LDL و TG:**

✓ تغيير نمط الحياة

✓ العلاج الدوائي الستاتينات والفيبرات

✓ يمكن إضافة الراتينات أو النياسين

❖ **عند مشاركة الستاتينات مع الفيبرات ينصح بما يلي:**

✓ المحافظة على جرعة منخفضة من الستاتين والفيبرات

✓ إعطاء الفيبرات قبل الظهر وإعطاء الستاتين بعد الظهر

✓ تنبيه المريض نحو المراجعة عند ملاحظة أي أعراض عضلية

✓ إيقاف المعالجة عند بدء الأعراض العضلية وارتفاع الـ CK

✓ تجنب المشاركة عند مرضى القصور الكلوي