

درمان افرایش چربی خون

«هیپر لیپیدمی»

مجله نظام پزشکی

سال پنجم، شماره ۳، صفحه ۲۰۰، ۲۵۳۵

*دکتر منوچهر جزایری

مقدمه :

طی ده سال گذشته، اطلاعات ما درمورد نحوه عمل داروهای کاهش دهنده چربی خون، توسعه قابل ملاحظه یافته و اکنون برای ما روشن است که هیپر لیپیدمی نشانایست از گروهی از اختلالات ارثی که هم از جهت نشانه‌ها وهم از نظر پیش‌آگاهی درمان؛ بایکدیگر فرق کلی دارند. هیچ نوع رژیم غذائی خاصی نیست که بر کلیه چربی‌ها مؤثر باشد، همچنان هیچیک از داروهای حاضر به تنهایی قادر نیست بر تمام انواع «هیپر لیپیدمی» کار گر باشد. چربی‌های اصلی پلاسمای «کلسترول» و «تری‌گلیسریدها» هستند که بصورت ترکیب با پروتئین‌ها، در گردش می‌باشند: (۱)

لیپوپروتئین‌های بسیار سبک در کبد ساخته می‌شوند (۲) و از تبدیل آنها لیپوپروتئین‌های متوسط سپس لیپوپروتئین‌های سبک بوجود می‌آیند. (۲) رده بندی لیپوپروتئین‌های مختلف در جدول (۱) خلاصه شده است: (۲)

مقدار طبیعی لیپیدهای پلاسمای ۴۰۰-۷۰۰ میلی گرم و بطور متوسط ۵۳۰ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر است که بر ترتیب ذیرین تقسیم

* بیمارستان شهربانی - خیابان بهادر.

شده‌اند: (۳)				
کلسترول‌تمام	۲۰۰	میلی گرم در ۱۰۰		
تری‌گلیسریدها	۱۴۰	د		
فسفولیپیدها	۱۶۵	د		
اسیدهای چرب‌آزاد	۲۵	د		
	۵۳۰	د		
جمع				
جدول (۱)				

ففو لیپید	کلسترول	تری‌گلیسرید	بروتئین	لیپوپروتئین‌ها
%۳	%۵	%۹۰	%۲	شیلومیکرون‌ها
%۱۸	%۱۲	%۶۰	%۱۰	VLDL
%۲	%۳۰	%۴۰	%۱۰	IDL
%۱۵	%۵۰	%۱۰	%۲۵	LDL سبک
%۲۵	%۲۰	%۵۰	%۵۰	HDL سنگین

HDL = High-density lipoproteins: (لیپوپروتئین‌های سنگین)

IDL = Intermediate low-density lipoproteins: (متوسط)

LDL = Low-density lipoproteins: (سبک)

VLDL = Very low-density lipoproteins: (خیلی سبک)

نقش درمان داروئی، بر امر این کورونر و احتمالاً جلوگیری از بروز آن مشکوک است و از حفظ ضمیمه تجاوز نکرده است^(۴). با وجودیکه از جهت آمار و اپیدمیولوژی تأیید شده است، دلائل تجربی و مستدل لاین فرضیه در دست نیست^(۵).

رزیم غذائی:

یک رزیم غذائی مطلوب آنست که اولاً زیر نظر مستقیم متخصص تغذیه صورت پذیرد و ثانیاً قبل از درمان، نوع هیپرلیپیدمی مشخص شده باشد. در اکثریت بیماران مبتلا به «هیپرلیپیدمی اولیه»؛ چنانچه رزیم غذائی بدقت مراعات شود، نیازی به درمان داروئی نخواهد بود^(۶).

افزایش شیلومیکرونها :

شیلومیکرونها علی الاصول، از طریق اغذیه چرب وارد بدن می‌شوند بنابراین با تحروردن غذاهای چرب، کاهش خواهد یافت. رزیم غذائی باید از روزی ۳۵-۲۵ گرم چربی (اشباع شده و اشباع نشده)، تجاوز نکند. بعنوان جانشین و بمنظور تأمین کالری کافی میتوان از تری گلیسریدها، روزانه ۴۰-۲۰ گرم، استفاده کرد^(۷). (ترمی گلیسریدها شیلومیکرونها را افزایش نمی‌دهند).

افزایش لیپوپروتئین‌های بسیار سبک:

این حالت مرضی، معمولاً با چاقی، حساسیت در برابر استرس «Stress»، عدم تحمل بقدنهای همراه است و واضح است که اولین گام در درمان، رساندن بیمار یک وزن متعادل و احتراز از مصرف قندها والکل (مواد پیشگام VLDL) می‌باشد.

افزایش ILDL :

همانطوریکه قبلاً اشاره شد، ILDL، ماحصل کاتابولیسم لیپوپروتئین‌های بسیار سبک است ولهذا همان تدایر درمانی که برای کاهش VLDL بکار میرفت، در این مورد نیز باید منظور شود^(۲).

افزایش لیپوپروتئین‌های سبک:

متتجاوز از ۵۰٪ ترکیب LDL را، کلسترول تشکیل میدهد. افزودن ۲ گرم اسید چرب اشباع نشده به رزیم غذائی و یا حذف ۱ گرم اسید چرب اشباع شده قادرند یک میزان، کلسترول خون را پائین آورند. در این مورد برخلاف دونوع قبلی، هیچ نسبت مستقیمی بین وزن بدن و مقدار LDL برقرار نیست. بنابراین در «هیپرکلسترولمی»، کاهش وزن اثری در مقدار کلسترول خون ندارد^(۲).

«هیپرلیپیدمی» از جهت منشأ دو نوع است: اولیه که خانوادگی است و ثانویه که معلول یکی از حالات مرضی زیر است: میکرودم، الکلیسم، بیماری کبد، بیماری کلیه و دیابت شیرین^(۴-۱).

هنگام اندازه گیری چربی‌های پلاسمای شایسته است بچند نکته زیر توجه کافی شود:

اول - اندازه گیری چربی‌های خون کاریست دقیق که در همه آزمایشگاهها، امکان پذیر نیست و بر حسب روش آزمایش؛ پاسخ‌های متفاوتی بدست می‌آید.

دوم - مقادیر طبیعی چربی‌های پلاسمای با سن تغییر می‌یابند و عواملی چون نوع تغذیه بر آنها اثر می‌گذارد.

سوم - شیلومیکرونها ۱۰-۲ ساعت پس از صرف غذا، افزایش می‌یابند و هنگام اندازه گیری آنها باید بین نکته توجه شود.

چهارم - اساساً عاظلت چربی‌های پلاسمای تابع تغییرات سوخت و ساز «متابولیک» می‌باشد و مقدار آنها بر حسب نوع تغذیه، بیماری‌های مختلف، داروها، لاغری و چاقی تغییر پیدا می‌کند. بلاfaciale پس از وقوع اتفاقات کتوس میوکاردو تا ۶ هفته پس از آن، تغییر واضحی در میزان چربی‌ها بچشم می‌خورد.

پنجم : نمونه‌های خون، باید در حالتی متعادل و بارزیمی منظم گرفته شود و هر گز بدیک نمونه خون نباید اکتفا کرد.

ششم : بدیهی است در هیپرلیپیدمی ثانویه، درمان بیماری اصلی، قدم اساسی است^(۲-۱).

درمان تاچه حد مؤثر است؟

درمان داروئی و رزیم غذائی، در انواعی که «شیلومیکرونها» افزایش یافته باشند، (نوع I و II). (جدول ۲) از حملات پانکر آتیت و شکم دردهای عود کننده، می‌گاهد^(۲). هم‌چنین گزانتوم‌ها «Xanthomas» بخصوص نوع سطحی آن بادرمان مناسب، سیر قدرایی می‌یابند.

جدول (۲) طبقه‌بندی «هیپربروتنینی‌ها»

نوع	افزایش یافته	مثالی از کلینیک انسانی
I	شیلومیکرونها	صرف اغذیه چرب
IIa	سبک	ماکروگلوبولین امی (LDL-globulins)
IIb	سبک + خیلی سبک	میکرودم + سندروم نفووتیک
III	سبک	همان مواد دیگر که خیلی سبک افزایش می‌یابد (IDL)
IV	سبک	Von Gierke بیماری
V	سبک	شیلومیکرونها + خیلی سبک دیابت + پانکراتیت + الکلیسم

تاسطح کلسترول بهیزان دلخواه برسد . تهوع ، اسهال ، افزایش وزن از اثرات جانبی زود گذر محسوب میشوند . ولی میوزیت ، بشورات جلدی ، مختلف شدن آزمایش های کبد و بی تنفسی های قلب جزو عوارض نادر و شدید دارو هستند . کلوفیرات اثر ترکیبات وارفارین و دیفنیل هیدانتوئین را تقویت میکند (۱۰-۲).

- کولستیرامین (Cholestyramine) :

کولستیرامین یک رزین مبادله کننده آنیونی غیر قابل جذب و غیر محلول در آب است که بالمالح صفر اوی در محیط روده پیوند میباشد و مانع جذب آنها میشود . بدین ترتیب املاح صفر اوی بیشتری از طریق مدفوع بخارج راه یافته وارد دوره کبدی . روده ای نمیگردد . بدین سان ، کلسترول به اسیدهای صفر اوی تجزیه می شود و کلسترول خون پائین می آید . علاوه بر این ، کولستیرامین لیپوپروتئین های سبک را در پلاسمما کاهش میدهد . در پاره ای موارد کتابولیسم کلسترول ، بالافراش ترکیب آن در کبد ، خنثی میشود در این گونه موارد ، همراه کردن آن با یکی از داروهای جلو گیری کننده از ترکیب کلسترول ، مثل کلوفیرات و اسیدنیکوتینیک ، تنازع نیکوتینیک بیار می آورد . کولستیرامین منحصر در مواردی بکاربرید و که لیپوپروتئین های سبک افزایش یافته باشند و کاربرد اصلی آن در نوع II است . کولستیرامین بصورت گرد در بسته های ۹ گرمی که حاوی ۴ گرم ماده موثر است ، در بازار موجود است و بشکل سوپاپانیون در آب میوه قابل مصرف است . مقدار دارو در آغاز ۱۶ گرم و مقدار نگهدارنده آن تا ۳۲ گرم قابل افزایش است . بندت نفع ، بیوست ، استثنای ترمه و سو جذب مشاهده میشود . اسیدوز هیپر کلریمیک و کلسلیق کلسیون های مجاری صفر اوی از عوارض بسیار نادر دارو هستند . کولستیرامین جذب داروهای چون فنیل بوتاژون ، تیازیدها ، تتراسیکلین ، فنوباربیتال ، عصاره تیر و یید ، دیزیتال و وارفارین را کاهش میدهد (۱۲-۱۱-۲).

- ۵- تیروکسین (D-Thyroxine) :

این دارو ایزومر راست بر تیر و کسین است که قادرست باتشدید کتابولیسم LDL ، کلسترول خون را پائین آورد . کاربرد اصلی آن در نوع II است . صلاح در این است که همراه با تیر و کسین یک بلوک کننده گیرنده بتاتجویز شود تا از بر وزع عوارض تیر و کسین (مثل تاکیکاردی) جلو گیری بعمل آید . بدیهی است در بیماران قلبی تجویز بهیچو جروا نیست . دارورا با ۲ میلی گرم در روز شروع کرده هر ماه آن ۲-۱ میلی گرم با ان اضافه میکنیم تا بمقدار نگهدارنده ۴-۸ میلی گرم برسد . تیر و کسین اثرات وارفارین را تقویت میکند (۲) (۱۴ و ۱۵).

افزایش توأم لیپوپروتئین ها :

در این گونه موارد ، رژیم غذایی شامل کلیه اقداماتی میشود که برای هر یک جدا گانه توصیه شده است . مثلا در بیماران مبتلا به نوع IIb) . درمان شامل کاهش وزن ، احتراز از مصرف کلسترول و استفاده از چربی های غیر اشباعی خواهد بود (۲).

داروهای کاهش دهنده چربی خون :

فرآورده های داروئی مختلفی را که در حال حاضر در دسترس می باشند ، میتوان در وحله اول بد و گروه تقسیم کرد : (۸)

اول - داروهای کاهنده ترکیب «Synthese» چربی ها .

دوم - داروهای افزاینده کتابولیسم چربی ها .

از داروهای گروه اول ، میتوان Clofibrate Nicotinic Acid و Sitostrol و D-Thyroxine و Cholestyramine را نام برد : جدول شماره (۳)

الف - داروهای کاهش دهنده ترکیب چربی :

- اسیدنیکوتینیک :

این دارو یکی از ویتامین های گروه B است که نخستین بار در معالجه پلاگر بکاربرده شد . اسیدنیکوتینیک قادر است ظرف چند روز ، لیپوپروتئین های سبک را در خون پائین بیاورد . کاربرد اصلی آن در انواع III و IV و V و کاربرد فرعی آن در نوع II است . این دارو بصورت قرص های ۱۰۰، ۱۰۰ و ۵۰۰ میلی گرم در بازار موجود است . مقدار اولیه ۱۰۰ میلیگرم سه بار در روز است که هر هفتگه ، ۳۰۰ میلی گرم بمقدار قبلی اضافه میشود تا به مقدار نگهدارنده ۹-۳ گرم در روز برسد . بر افراد خنکی چهره ، خارش و تهوع از عوارض شایع دارو هستند و گاه در اثر تجویز مقادیر هنگفت آن و بعد از طولانی ، آسیبهای (نکروز) شدید کبد هیپر اوریسمی ، عدم تحمل بقدنهای و پیکمانتاسیون پوست دیده شده است . اسیدنیکوتینیک اگر همراه با داروهای ضد فشار خون مصرف شود ، میتواند واز و دیلاتاسیون و سقوط فشارخون را تشدید کند . (۹-۲)

- کلوفیرات (Clofibrate) :

همانند اسید نیکوتینیک ، ترکیب کلسترول را در کبد مختلف می ازد . صریحت از اثرات کلوفیرات بر انقاد خون و ایجاد فیرینولیز ، بر متابولیسم لیپوپروتئین های بسیار سبک اثر گذاشته این لیپوپروتئین های را در خون کاهش میدهد . کاربرد اصلی کلوفیرات در نوع III است و در انواع IV و V نیز قابل تجویز است . درمان را باروزی ۲-۱ گرم شروع کرده همین مقدار را ادامه میدهد

کاربرد و سایر خصوصیات آن مشابه کولستیرامین است. (۱۱) و (۱۲)

-**نومايسین (Neomycine):**
نومايسین باعث کاتابولیسم لیپوپروتئین های سبک می شود. این اثر دارو ارتباطی با خاصیت آتش بیکوتیکی آن برفلورمیکرین، ندارد. راه مصرف آن فقط خوراکی است و بمقدار ۵-۲۰ گرم در روز تجویز می شود (۱۱ و ۱۲).

سایر تداير درمانی:

استروژن نه تنها موجب بروز پدیده های ترموبوآمبولیک می شود بلکه غلظت لیپوپروتئین های بسیار سبک را افزایش میدهد و لهذا جائی در درمان ندارد. پروژترون در تقلیل شیلومیکرونها و چربی های بسیار سبک مؤثر است (نوع ۷). (۱۲) و (۱۳).

جدول شماره ۳ - داروهای کاهش دهنده چربی خون

افزایش دهنده کاتابولیسم چربی			کاهش دهنده ترکیب چربی		
سیتوسترون	د - تیروکسین	کولستیرامین	کلوفیبرات	اسیدنیکوتینیک	دارو
II	II	II	III	V-IV-III	کاربرد
۶۰ میلی لیتر	۸ میلی گرم	۱۶ گرم	۲ گرم	۳۰۰ میلی گرم	مقدار اولیه (روزانه)
۱۲۰ میلی لیتر	۸-۴ میلی گرم	۳۲-۱۶ گرم	۲ گرم	۹-۳ گرم	مقدار تکه دارند (روزانه)
تهوع - اسهال	هیپرمتابولیسم خفیف دردهای آنژینی هیپر گلسبیمی - نوتروپنی	پیوست - استشاتوره تهوع - اسیدوز هیپر کلریمیک	تهوع - اسهال - میوژیت اگستراسیتول بطنی - مختل شدن آزمایش های کبد	برافروختگی صورت - خارش - تهوع - اسهال نکروز کبد - هیپراوریسمی	اثرات جانبی
-	تفویت اثر وارفارین	کاهش جذب: فنیل بوتا زون تراسپلکلین - فنوباربیتال - دیپیتال - وارفارین ...	تفویت اثر وارفارین	اتسع عروق سقوط فشارخون	اثر متقابل بر داروها
Cytellin	Choloxin	Questran Quemid	Atromid-S	Lipo-Nicin	اسم تجاری

مورد بررسی قرار گرفته است و اثری گذران و ناپایدار داشته است (۱۱ و ۱۵).

خلاصه و نتیجه:

در این مقاله ، درمان دارویی و غذایی در «هیپر لیپیدمی» مورد تجزیه و تحلیل اجمالی قرار گرفته و به نحوه و محل عمل داروها ، مقدار مصرف و عوارض آنها اشاره شده است و از سایر تداير درمانی جاری و مقایسه این روش ها با یکدیگر ، ذکری بیان آمده است و از لیپوپروتئین های پلاسما و رده بندی آنها نیز گفتگو شده است.

-**سیتوسترون (Sitosterol):**
این دارو با برخورداری از ساختمان شبیه ای مشابه کلسترول: از نظر جذب در روده با کلسترول بر قابت بر می خیزد و بدینسان مانع جذب آن می شود . تجویز آن در نوع II توصیه می شود. سیتوسترون بشکل محلول تهیه شده است و هر ۳۰ میلی لیتر آن حاوی ۶ گرم ماده مؤثر است و به مرأه چای ، قهوه و آب میوه قابل مصرف است. دارو را با روزی ۶۰ میلی لیتر شروع کرده و بتدريج به ۱۲۰ میلی لیتر میرسانند. عارضه مهمی از اين دارو دیده نشده است (۲).

داروهایی که در دست تحقیق و تجریب هستند.
(Cholestipol)

-**کولستیپول (Cholestipol):**
این دارو ترکیبی است مشابه کولستیرامین که موجب کاتابولیسم LDL می شود . مقدار آن ۱۲۰-۳۰ گرم در روز است . عوارض جدول شماره ۳ - داروهای کاهش دهنده چربی خون

- اختلاط چند دارو باهم :

کولستیرامین و اسیدنیکوتینیک را در نوع II ، توأم مصرف کرده اند و تابع نیکوتینی گرفته اند . هم چنین اختلاط کولستیرامین - کلوفیبرات و کولستیرامین - نومايسین و کولستیرامین - سیتوسترون تابع کم و بیش مفیدی داده است (۲).

- بر کنار گردن ایلئوم (Ileal by pass):

بر کنار گردن ایلئوم و جلو گیری از جذب مجدد اسیدهای صفر اوی

REFERENCES:

- 1- Fredrickson Ds. Levy RI. Fat transport in lipoproteins—an integrated approach to mechanisms and disorders. *N. Engl. J. Med.* 276: 34-44, 148-156, 273-281, 1967.
- 2- Levy RI. Treatment of hyperlipidemia. *N. Engl. J. Med.* 290: 1295-1301, 1974.
- 3- EDER H.A, Beeson and McDermott : Text book of Medicine. 1196, 1967.
- 4- GOLDSTEIN JL. et al: Hyperlipidemia in Coronary heart disease. Combined hyperlipidemia. *J. Clin. Inv.* 52: 1544-1568, 1973.
- 5- Primary prevention of the atherosclerotic disease. *Circulation* 42: A 53-95, 1970.
- 6- Levy RI. Dietary management of hyperlipidemia. *J. Am. Diet Assoc.* 58: 405-416, 1971.
- 7- Greenberger NJ. Medium-chain Triglycerides: Physiologic Consideration and Clinical Implications. *N. Engl. J. Med.* 280: 1045-1058, 1969.
- 8- LEERS. The treatment of hyperlipidemia. *N. Engl J. Med.* 284: 186-195, 1971.
- 9- Altschul R., Arch. Bioch. and Biophys. 54: 558, 1955.
- 10- Trial of clofibrate in the treatment of I.H.D. *Br. Med. J.* 4: 767-775, 1971.
- 11- سعادت (هوشنگ)، پناهی (فروز). مجله دانشکده پزشکی تهران - شماره دوم - صفحه ۱۳۵۲-۸۰
- 12- HASKIN S. Resin Therapy for hypercholesterolemia. *JAMA*, 192: 289-1960.
- 13- STAMIER J. Effectiveness of Estrogens for therapy of myocardial infarction in middle aged men. *JAMA* 183, 632, 1963.
- 14- Coronary Drug Project. *J.A.M.A* 7: 996, 1972.
- 15- Buchwald H. *Circulation* 29: 713-720, 1962.