

## درمان افزایش چربی خون «هیپر لیپیدمی»

دکتر منوچهر جزایری \*

مجله نظام پزشکی

سال پنجم، شماره ۳، صفحه ۲۰۰، ۲۵۳۵

مقدمه:

شده اند: (۳)

۲۰۰ میلی گرم در ۱۰۰	کلسترول تام
۱۴۰	تری گلیسریدها
۱۶۵	فسفولیپیدها
۲۵	اسیدهای چرب آزاد
۵۳۰	جمع

جدول (۱)

لیپوپروتئینها	پروتئین	تری گلیسرید	کلسترول	فسفو لیپید
شیلومیکرونها	۲٪	۹۰٪	۵٪	۳٪
بسیار سبک VLDL	۱۰٪	۴۰٪	۱۲٪	۱۸٪
متوسط ILDL	۱۰٪	۴۰٪	۳۰٪	۲۰٪
سبک LDL	۲۵٪	۱۰٪	۵۰٪	۱۵٪
سنگین HDL	۵۰٪	۵۰٪	۲۰٪	۲۵٪

طی ده سال گذشته، اطلاعات ما در مورد نحوه عمل داروهای کاهش دهنده چربی خون، توسعه قابل ملاحظه یافته و اکنون برای ما روشن است که هیپر لیپیدمی نشانه ایست از گروهی از اختلالات ارثی که هم از جهت نشانه ها و هم از نظر پیش آگاهی و درمان؛ بایکدیگر فرق کلی دارند. هیچ نوع رژیم غذایی خاصی نیست که بر کلیه چربی ها مؤثر باشد، هم چنین هیچیک از داروهای حاضر به تنهایی قادر نیست بر تمام انواع «هیپر لیپیدمی» کارگر باشد. چربی های اصلی پلاسما، «کلسترول» و «تری گلیسریدها» هستند که بصورت ترکیب با پروتئین ها، در گردش می باشند: (۱)

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

مقدار طبیعی لیپیدهای پلاسما ۴۰۰-۷۰۰ میلی گرم و بطور متوسط ۵۳۰ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر است که بترتیب زیرین تقسیم

\* بیمارستان شهر بانی - خیابان بهار.

HDL = High-density lipoproteins: (لیپوپروتئین های سنگین)  
 ILDL = Intermediate low-density lipoproteins: (متوسط)  
 LDL = Low-density lipoproteins: (سبک)  
 VLDL = Very low-density lipoproteins: (خیلی سبک)

نقش درمان دارویی، بر امراض کورونر و احتمالاً جلوگیری از بروز آن مشکوک است و از حذف ریزه تجاوز نکرده است (۴). با وجودیکه از جهت آمار و اپیدمیولوژی تأیید شده است، دلائل تجربی و مستدل له این فرضیه در دست نیست (۵).

#### رژیم غذایی:

یک رژیم غذایی 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 رژیم غذایی بدقت مراعات شود، نیازی به درمان دارویی نخواهد بود (۶).

#### افزایش شیلومیکرونها:

شیلومیکرونها علی‌الاصول، از طریق اغذیه چرب وارد بدن میشوند بنابراین با نخوردن غذاهای چرب، کاهش خواهند یافت. رژیم غذایی باید از روزی ۲۵-۳۵ گرم چربی (اشباع شده و اشباع نشده)، تجاوز نکند. بعنوان جانشین و بمنظور تأمین کالری کافی میتوان از تری گلیسریدها، روزانه ۲۰-۴۰ 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 به قندها همراه است و واضح است که اولین گام در درمان، رساندن بیمار بیک وزن متعادل و احتراز از مصرف قندها و الکل (مواد پیشگام VLDL) میباشد.

#### افزایش LDL:

همانطوریکه قبلاً اشاره شد، LDL، ماحصل کاتابولیس لیپوپروتئین‌های بسیار سبک است و لهذا همان تدابیر درمانی که برای کاهش VLDL بکار میرفت، در این مورد نیز باید منظور شود (۲).

#### افزایش لیپوپروتئین‌های سبک:

متجاوز از ۵۰٪ ترکیب LDL را، کلسترول تشکیل میدهد. افزودن ۲ گرم اسید چرب اشباع نشده به رژیم غذایی و یا حذف ۱ گرم اسید چرب اشباع شده قادرند بیک میزان، کلسترول خون را پائین آورند. در این مورد برخلاف دو نوع قبلی، هیچ نسبت مستقیمی بین وزن بدن و مقدار LDL برقرار نیست. بنابراین در «هیپر کلسترولمی»، 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: میکزودم، الکلیسم، بیماری کبد، بیماری کلیه و دیابت شیرین (۱-۴). هنگام اندازه‌گیری چربی‌های پلاسما شایسته است بچند نکته زیر توجه کافی شود:

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

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

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

چهارم - اساساً غلظت چربی‌های پلاسما، تابع تغییرات سوخت و ساز متابولیک می‌باشد و مقدار آنها بر حسب نوع تغذیه، بیماریهای مختلف، داروها، لاغری و چاقی تغییر پیدا میکند. بلافاصله پس از وقوع انفارکتوس میو کاردو تا ۶ هفته پس از آن، تغییر واضحی در میزان چربی‌ها بچشم می‌خورد.

پنجم: نمونه‌های خون، باید در حالتی متعادل و بارژی می منظم گرفته شود و هرگز به یک نمونه خون نباید اکتفا کرد.

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

#### درمان تا چه حد مؤثر است؟

درمان دارویی و رژیم غذایی، در انواعی که «شیلومیکرونها» افزایش یافته باشند، (نوع I و V). (جدول ۲) از حملات پانکر آتیت و شکم دردهای عود کننده، میکاهد (۲). هم چنین گزاتومها «Xanthomas» بخصوص نوع سطحی آن با درمان مناسب، سیر قهقرائی می‌یابند.

جدول (۲) طبقه بندی «هیپر پروتئینی‌ها»

نوع	افزایش یافته	مثالی از کلینیک انسانی
I	شیلومیکرونها	مصرف اغذیه چرب
IIa	سبک	ماکروگلوبولین‌امی (LDL-globulins)
IIb	سبک + خیلی سبک	میکزودم + سندرم نفرروتیک
III	متوسط (LDL)	همان مواردیکه خیلی سبک افزایش می‌یابد
IV	خیلی سبک	بیماری Von Gierke
V	شیلومیکرونها + خیلی سبک	دیابت + پانکر آتیت + الکلیسم

## افزایش توأم لیپوپروتئین‌ها :

در این گونه موارد، رژیم غذایی شامل کلیه اقداماتی میشود که برای هر یک جداگانه توصیه شده است. مثلاً در بیماران مبتلابه نوع (IIb). درمان شامل کاهش وزن، احتراز از مصرف کلسترول و استفاده از چربی‌های غیر اشباعی خواهد بود (۲).

## داروهای کاهش دهنده چربی خون:

فراورده‌های دارویی مختلفی را که در حال حاضر در دسترس می‌باشند، میتوان در وهله اول بدو گروه تقسیم کرد: (۸)

اول - داروهای کاهش دهنده ترکیب «Synthese» چربی‌ها.

دوم - داروهای افزایش دهنده کاتابولیس چربی‌ها.

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

## الف - داروهای کاهش دهنده ترکیب چربی :

- اسیدنیکوتینیک :

این دارو یکی از ویتامین‌های گروه B است که نخستین بار در معالجه پلاگر بکار برده شد. اسیدنیکوتینیک قادر است ظرف چند روز، لیپوپروتئین‌های 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 قرص‌های ۱۰۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرمی در بازار موجود است. مقدار اولیه، ۱۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز است که هر هفته، ۳۰۰ میلی‌گرم بمقدار قبلی اضافه میشود تا به مقدار نگهدارنده ۳-۹ گرم در روز برسد. برافروختگی چهره، خارش و تهوع از عوارض شایع دارو هستند و گاه در اثر تجویز مقادیر هنگفت آن و بمدت طولانی، آسیب‌های (نکروز) شدید کبد هیپراوریسمی، عدم تحمل بقندها و پیگمانتاسیون پوست دیده شده است. اسیدنیکوتینیک اگر همراه با داروهای ضد فشار خون مصرف شود، میتواند واز و دیلاتاسیون و سقوط فشار خون را تشدید کند. (۲-۹)

## - کلوفیبرات (Clofibrate):

همانند اسیدنیکوتینیک، ترکیب کلسترول را در کبد مختل می‌سازد. صرف نظر از اثرات کلوفیبرات بر انعقاد خون و ایجاد فیبریولیز، بر متابولیسم لیپوپروتئین‌های بسیار سبک اثر گذاشته این لیپوپروتئین‌ها را در خون کاهش میدهد. کاربرد اصلی کلوفیبرات در نوع III است و در انواع IV و V نیز قابل تجویز است. درمان را با دوز ۱/۵-۲ گرم شروع کرده همین مقدار را ادامه میدهند

تا سطح کلسترول بمیزان دلخواه برسد. تهوع، اسهال، افزایش وزن از اثرات جانبی زودگذر محسوب میشوند. ولی میوزیت، بشورات جلدی، مختل شدن آزمایش‌های کبد و بی‌نظمی‌های قلب جزو عوارض نادر و شدید دارو هستند. کلوفیبرات اثر ترکیبات وارفارین و دی‌فنیل‌هیدانتوئین را تقویت میکند (۲-۱۰).

## - کولستیرامین (Cholestyramine):

کولستیرامین یک رزین مبادله کننده آنیونی غیر قابل جذب و غیر محلول در آب است که با املاح صفراوی در محیط روده پیوند مییابد و مانع جذب آنها میشود. بدین ترتیب املاح صفراوی بیشتری از طریق مدفوع بخارج راه یافته وارد دوره کبدی - روده‌ای نمیگردند. بدین‌سان، کلسترول به اسیدهای صفراوی تجزیه می‌شود و کلسترول خون پائین می‌آید. علاوه بر این، کولستیرامین لیپوپروتئین‌های سبک را در پلاسما کاهش میدهد. در پاره‌ای موارد کاتابولیس کلسترول، با افزایش ترکیب آن در کبد، خنثی میشود در این گونه موارد، همراه کردن آن با یکی از داروهای جلوگیری کننده از ترکیب کلسترول، مثل کلوفیبرات و اسیدنیکوتینیک، نتایج نیکویی بیار می‌آورد. کولستیرامین منحصرأ در مواردی بکار میرود که لیپوپروتئین‌های سبک افزایش یافته باشند و کاربرد اصلی آن در نوع II است. کولستیرامین بصورت گرده بسته‌های ۹ گرمی که حاوی ۴ گرم ماده مؤثر است، در بازار موجود است و بشکل سوسپانسیون در آب میوه قابل مصرف است. مقدار دارو در آغاز ۱۶ گرم و مقدار نگهدارنده آن تا ۳۲ گرم قابل افزایش است. بندرت نفخ، یبوست، استئاتوره و سوزجذب مشاهده میشود. اسیدوز هیپر کلریمیک و کلسیفکاسیون‌های مجاری صفراوی از عوارض بسیار نادر دارو هستند. کولستیرامین جذب داروهایی چون فنیل بوتازون، تیاژیدها، تراسیکلین، فنوباریتال، عصاره تیروئید، دی‌تیال و وارفارین را کاهش میدهد (۲-۱۱-۱۲).

## - د - تیروکسین (D-Thyroxine)

این دارو ایزومر راست بر تیروکسین است که قادر است با تشدید کاتابولیس LDL، کلسترول خون را پائین آورد. کاربرد اصلی آن در نوع II است. صلاح در این است که همراه با تیروکسین یک بلوک کننده گیرنده بتا تجویز شود تا از بروز عوارض تیروکسین (مثل تاکیکاردی) جلوگیری بعمل آید. بدیهی است در بیماران قلبی تجویز بهیچوجه روا نیست. دارو را با ۲ میلی‌گرم در روز شروع کرده هر ماه آن ۱-۲ میلی‌گرم با آن اضافه میکنیم تا بمقدار نگهدارنده ۴-۸ میلی‌گرم برسد. تیروکسین اثرات وارفارین را تقویت میکند (۲ و ۱۴).

## - سیتوسترول (Sitosterol):

این دارو با برخورداری از ساختمان شیمیایی مشابه کلسترول: از نظر جذب در روده با کلسترول بر رقابت بر میخیزد و بدینسان مانع جذب آن میشود. تجویز آن در نوع II توصیه میشود. سیتوسترول بشکل محلول تهیه شده است و هر ۳۰ میلی لیتر آن حاوی ۶ گرم ماده مؤثر است و به همراه چای، قهوه و آب میوه قابل مصرف است. دارو را با روزی ۶۰ میلی لیتر شروع کرده و بتدریج به ۱۲۰ میلی لیتر میرسانند. عارضه مهمی از این دارو دیده نشده است (۲).  
داروهائی که در دست تحقیق و تجربه هستند.

## - کولستپول (Cholestipol)

این دارو ترکیبی است مشابه کولستیرامین که موجب کاتابولیسیم LDL میشود. مقدار آن ۱۲-۳۰ گرم در روز است. عوارض،

کاربرد و سایر خصوصیات آن مشابه کولستیرامین است. (۲) و (۱۱)

## - نئومایسین (Neomycine):

نئومایسین باعث کاتابولیسیم لیپوپروتئین های سبک میشود. این اثر دارو ارتباطی با خاصیت آنتی بیوتیکی آن بر فلور میکروبی، ندارد. راه مصرف آن فقط خوراکی است و بمقدار ۰/۵-۲ گرم در روز تجویز میشود (۱۱ و ۲).

## سایر تدابیر درمانی:

استروژن نه تنها موجب بروز پدیده های ترومبوآمبولیک میشود بلکه غلظت لیپوپروتئین های بسیار سبک را افزایش میدهد و لهذا جایی در درمان ندارد. پروتسترون در تقلیل شیلومیکرونها و چربی های بسیار سبک مؤثر است (نوع ۷). (۲) و (۱۳).

جدول شماره ۳- داروهای کاهش دهنده چربی خون

افزایش دهنده کاتابولیسیم چربی			کاهش دهنده ترکیب چربی		
سیتوسترول	د - تیروکسین	کولستیرامین	کلوفیبرات	اسید نیکو تینیک	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	۴-۸ میلی گرم	۱۶-۳۲ گرم	۲ گرم	۳-۹ گرم	مقدار نگهدارنده (روزانه)
تهوع - اسهال	هیپر متابولیسیم خفیف دردهای آنژیونی هیپر گلسمی - نوتروپنی	یبوست - استئاتوره تهوع - اسیدوز هیپر کلر میک	تهوع - اسهال - میوزیت اگستراسیستول بطنی - مختل شدن آزمایش های کبد	بر افر و خستگی سوزت - خارش - تهوع - اسهال نکروز کبد - هیپر اورسمی	اثرات جانبی
-	تقویت اثر وارفارین	کاهش جذب: فنیل بوتازون تترا سیکلین - فنوباریتال - دی پیتال - وارفارین...	تقویت اثر وارفارین	اتساع عروق سقوط فشار خون	اثر متقابل بر داروها
Cytellin	Choloxin	Questran Quemid	Atromid_S	Lipo-Nicin	اسم تجاری

## - اختلاط چند دارو باهم:

کولستیرامین و اسید نیکو تینیک را در نوع II، توأماً مصرف کرده اند و نتایج نیکویی گرفته اند. هم چنین اختلاط کولستیرامین - کلوفیبرات و کولستیرامین - نئومایسین و کولستیرامین - سیتوسترول نتایج کم و بیش مفیدی داده است (۲).

## - برکنار کردن ایلتوم (Ileal by pass):

برکنار کردن ایلتوم و جلوگیری از جذب مجدد اسیدهای صفرای

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

## خلاصه و نتیجه:

در این مقاله، درمان دارویی و غذائی در «هیپرلیپیدمی» 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 تدابیر درمانی جاری و مقایسه این روش ها بایکدیگر، ذکری به میان آمده است. وازلیپوپروتئینی های پلاسما ورده بندی آنها نیز گفته شده است.

## 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. etal: 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.
- ۱۱- سعادت (هوشنگ)، پناهی (فیروز). مجله دانشکده پزشکی تهران - شماره دوم - صفحه ۸۰-۱۳۵۲
- 12- HASKIN S. Resin Therapy for hypercholestrolemia. 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.