الفصل الأول

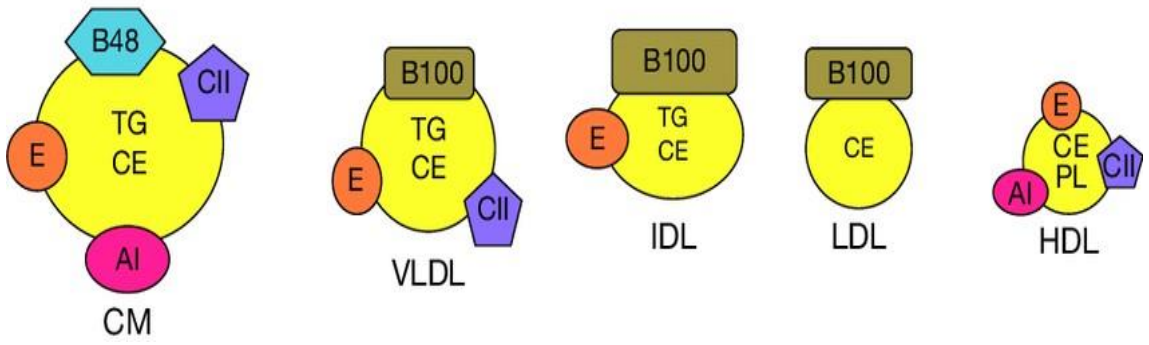
اضطرابات شحوم الدم وعلاجاتها التقليدية

1.1 البروتينات الشحمية واستقلابها:

1.1.1 التعريف بالبروتينات الشحمية:

بما أن الشحوم غير منحلة بالماء، يتم نقلها في الدم عن طريق ارتباطها ضمن البروتينات الشحمية (الليبوبروتينات) حيث يوجد ستة أنواع رئيسية:

- الكيلوميكرونات (الدقائق الكيلوسية) تقوم بنقل TG والكولسيترول غير المؤستر من الأمعاء إلى الكبد والعضلات الهيكلية والنسج الشحمية.
- الجسيمات المتبقية من الدقائق الكيلوسية.
- البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة جد اً VLDL: طريقة لنقل TG المصنعة حديثاً من الكبد إلى النسج المحيطية حيث يصطنع الكبد الكولسترول ويفرزه بشكل VLDL الذي يتحول إلى IDL ثم LDL
- البروتينات الشحمية متوسطة الكثافة (IDL): وهو مرحلة وسيطية بين LDL-VLDL.
- البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة (LDL): يسمى الكولسترول السيء لأن ارتفاع مستوياته يترافق بشكل رئيسي مع التصلب العصيدي وأمراض الشرايين.
- البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة (HDL): يسمى الكولسترول الجيد لأن تراكيزه العالية تترافق مع انخفاض خطر الإصابة بالتصلب العصيدي.



الشكل 1: أنواع البروتينات الشحمية

1.1.2 استقلاب الشحوم:

يوجد مصدرين رئيسين للشحوم وهي الشحوم خارجية المنشأ تأتي من الطعام، والشحوم داخلية المنشأ التي تصطنع في الكبد.

1.1.2.1 السبيل الخارجي لاستقلاب الشحوم:

عند تناول وجبة بنية بالشحوم، تصل إلى الأمعاء حيث تكون الشحوم مستحلبة ضمن الحموض الصفراوية، تتم حلمهتها بواسطة أنزيم الليباز إلى حموض دسمة حرة. يتم امتصاص الحموض الدسمة والكولسترول من قبل الخلايا المعوية وعودة أسترتها الى ثلاثيات الغليسريد وأسترلت الكولسترول، ومن ثم يتم وضعها في الدوارن على شكل دقائق كيلوسية يحوي بشكل رئيسي Apo-B48 والصمائم A,C,E

وعندما تكون الدقائق الكيلوسية جائلة في الأوعية الدموية، يقوم الليبوبروتين ليباز الموجود في خلايا البطانة الوعائية بتفكيك أسترات الحموض الدسمة في الدقائق الكيلوسية ويحولها لحموض دسمة غير مؤسترة يتم قبطها من قبل الخلايا الشحمية والعضلات، ثم عودة أسترتها الى ثلاثيات الغليسريد وتخزينها على شكل شحوم. تفقد الدقائق الكيلوسية Apo-C و Apo-A وتتحول إلى بقايا دقائق كيلوسية يتم التقاطها من قبل مستقبلات على الخلايا الكبدية ذات الالفة العالية ل - Apo-E و Apo-B48، حيي يتم تحويل الكولسترول إلى حموض صفراوية أو توزيعه للنسج الأخرى. أما المكونات الأخرى الموجودة على سطح الدقائق الكيلوسية) الفوسفوليبيدات، الكولسترول الحر، Apo-A، Apo-C (يتم تحويلها الى HDL)

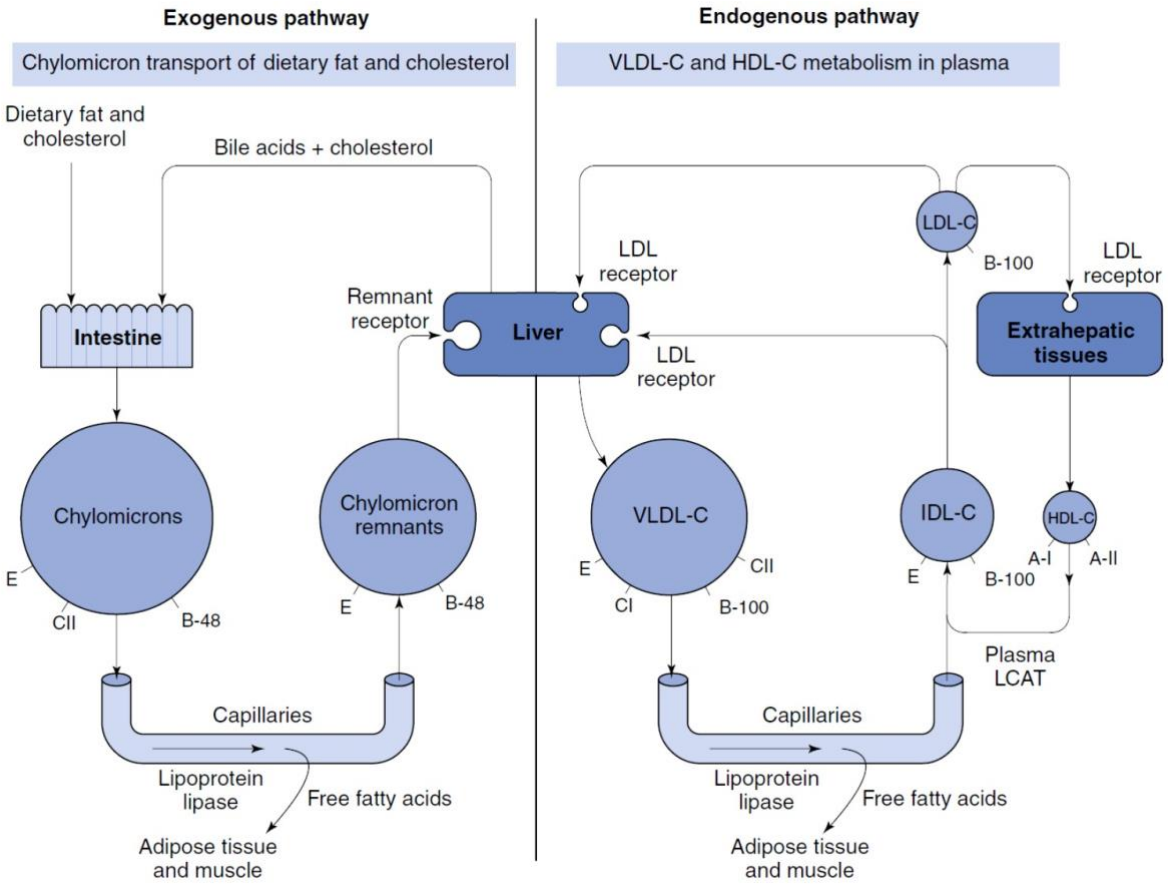
1.1.2.2 السبيل الداخلي لاستقلاب الشحوم:

يقوم الكبد بتصنيع ثلاثيات الغليسريد بدءاً من الغليسرول ومن الحموض الدسمة المحررة من النسيج الشحمي أو المنتجة محلياً أو القادمة من الأطعمة وتوضع في الدوران بشكل VLDL بعد ارتباطها مع Apo-B100 و E و C

عند مرور VLDL في الأوعية تتم حلمهة ثلاثيات الغليسريد بواسطة ليبوبروتين ليباز في بطانة الأوعية الدموية حيي يتم تحرير الحموض الدسمة وتوزع إلى النسج الشحمية والعضلات ويتم خسارة Apo-C. بقايا VLDL تسمى IDL وتكون أكثر بنى بالكولسترول حيث يتم التقاط جزء منه من المتواجد في الدوران عن طريق الكبد، و يقوم أنزيم الليباز بحلمهة ثلاثيات الغليسريد الموجودة في IDL المتبقي مما يؤدي الى انخفاض ثلاثيات الغليسريد ويتشكل LDL المرتبط مع -ApoB100. تتجه جزيئا تLDL إلى مستقبلاتها التي تتعرف على Apo-B100 والمتواجدة على الخلايا الكبدية خاصة والخلايا خارج الكبد مشكلة معقد مع LDL تتم بلعمته وإدخاله إلى الخلية حيث يتم انفصاله ونقل الكولسترول إلى داخل الخلية (تخزينه بشكل أستر أو استخدامه في صناعة الهرمونات الستيروئيدية أو الاغشية الخلوية) وعودة المستقبل إلى سطح الخلية.

1.1.2.3 السبيل العكسي لاستقلاب الشحوم (استقلاب HDL):

يتكون HDL من الكولسترول غير المؤستر والفوسفوليبيدات المزالة من الأنسجة المحيطية وسطح ثلاثيات الغليسريد الغني بالبروتينات. البروتين الرئيسي المتواجد فيه هو Apo-A-I يتواسط عودة الليبوبروتينات والكولسترول الحر في الانسجة المحيطية الى الكبد والكلى حيي يتم تقويضها، هذه العملية تدعى نقل الكولسترول العكسي.



الشكل 2: استقلاب البروتينات الشحمية

1.2 اضطرابات شحوم الدم:

1.2.1 تعريف اضطرابات الشحوم:

اضطراب الشحوم هو تغير في التراكيز البلاسمية للبروتينات الشحمية متضمنة ارتفاع في تراكيز LDLC- المرتبط بالتصلب العصيدي وانخفاض في تراكيز بروتينات أخرى مثل HDL-C النافع.

حيث تتراكم الشحوم الزائدة في الدم عندما يتعذر على الجسم إزالتها أو استخدامها، وفي الغالب لا تظهر أية أعراض عند ارتفاع الشحوم في الدم ويمكن أن يلاحظ المرء المصاب بارتفاع شحوم الدم العائلي الموروث نمو أكياس دهنية صفراء حول العينين أو المفاصل، وعادةً ما يتم الكشف عن فرط شحيمات الدم أثناء إجراء فحص روتيني للدم أو بعد الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية مثل السكتة الدماغية والنوبة القلبية وذلك نتيجة تراكم هذه الشحوم على شكل صفائح تترسب على جدران الشرايين والأوعية الدموية مما يتشكل ضغطاً شديداً على عمل القلب وضخه للدم إلى أنحاء الجسم، حيث يعتبر التهاب البنكرياس Pancreatitis والتصلب العصيدي Atherosclerosis من أهم النتائج السريرية الناجمة عن فرط شحوم الدم ويحدث خطر التصلب العصيدي إذا انخفض مستوى HDL40 mg/dl.

1.2.2 امراضية اضطرابات الشحوم:

تصنف اضطرابات فرط شحوم الدم إلى اضطرابات أولية (وارثية) واضطرابات ثانوية (ناتجة عن أمراض أخرى)

1.2.2.1 اضطرابات شحوم الدم الأولية:

تحدث بسبب وجود طفرات جينية وحيدة أو متعددة تؤدي إما لفرط إنتاج أو خلل في إزلة كل من TG وLDL أو قلة إنتاج أو إزلة HDL.

من الاضطرابات العائلية الشائعة:

- فرط كولسترول الدم العائلي (Familial Hypercholesterolaemia):

وهو ارتفاع في LDL-C نتيجة حدور طفرات على جينات المسار الذي يزيل LDL-C من الدم وتمثل الطفرة الأكثر شيوعاً تلك التي تصيب جين مستقبلات LDL. قد يكون FH متغاير اللواقح (HeFH) أو متماثل اللواقح (HoFH) وهو نادر الحدور ويرتبط بغياب مستقبلا ت LDL وعدم القدرة المطلقة تقريباً على إزالة LDL-C ويرتبط بحدور احتشاء العضلة القلبية حتى عند الأطفال أصغر من 5 سنوات

- فرط شحوم الدم المختلط – Familial Combined Hyperlipidemia

اضطراب يرتبط بالتصنيع المفرط لـ VLDL-C. بالإضافة إلى الزيادات في مستويات الدهون الثلاثية وLDL-C، عادةً ما يكون لدى المرضى أيضاً مستويات مرتفعة من ApoB ومستويات مرتفعة من جزيئات LDL الصغيرة والكثيفة. يرتبط بزيادة خطر الإصابة بتصلب الشرايين وهو ارتفاع في CH و TG.

- فرط البروتينات الشحمية العائلي النمط ٣ – Familial type III hyperlipoproteinaemia

يتميز بتراكم بقايا chylomicron وVLDL التي لا تتم تصفيتها بمعدل طبيعي بواسطة المستقبلات الكبدية. يرتفع فيه كل من ثلاثيات الغليسيريد والكوليسترول الكلي ويؤدي إلى الإصابة بتصلب الشرايين المبكر.

- العوز العائلي لليبوبروتين ليباز - Familial lipoprotein lipase deficiency:

يتميز بفرط الدقائق الكيلوسية وارتفاع ثلاثيات الغليسيريد بسبب عوز الليبوبروتين ليباز خارج الكبدي. لا يرتبط هذا الاضطراب بزيادة التعرض لتصلب الشرايين وتعتبر مضاعفاته الرئيسية هي حدوث التهاب البنكرياس الحاد.

- عوز Apo-C-II:

في الحالة متغايرة اللواقح، يرتبط نقص ApoC-II العائلي بمستويات منخفضة من ApoC-II الذي ينشط الليبوبروتين ليباز. عادةً ما تكون مستويات apoC-II من 50 إلى 80٪ من المستوى الطبيعي. يمكن لهذا المستوى من النشاط أن يحافم على مستويات الدهون الطبيعية. في الحالة متماثلة اللواقح النادرة، هناك نقص في صميم البروتين الشحمي C-II وعلى الرغم من المستويات الطبيعية لليبوبروتين ليباز إلا أنه لا يمكن تنشيطه. يترافق مع الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد.

الليبوبروتين Lp (a):

هو جسيم شبيه بـ LDL تم تصنيعه بواسطة الكبد وهو مشابه من الناحية الهيكلية والوظيفية للبلاسمينوجين وقد يرتبط تنافسياً بالفيبرين ويضعف انحلال الفيبرين. يترافق ارتفاعه مع زيادة خطر الإصابة بتصلب الشرايين التاجية والسكتة الدماغية.

هناك تصنيف بحسب Fredrickson مبين في الجدول التالي:

Phenotype	Lipoprotein(s) elevated	Serum cholesterol concentration	Serum triglyceride concentration	Relative frequency %
I	Chylomicrons	Normal to ↑	↑↑↑↑	<1
IIa	LDL	↑↑	Normal	10
IIb	LDL and VLDL	↑↑	↑↑	40
III	IDL	↑↑	↑↑↑	<1
IV	VLDL	Normal to ↑	↑↑	45
V	VLDL and chylomicrons	↑ to ↑↑	↑↑↑↑	6

الجدول 1: تصنيف اضطرابات شحوم الدم بحسب Fredrickson

1.2.2.2 اضطرابات شحوم الدم الثانوية:

تعتمد على نمط الحياة والوارد الغذائي المفرط من الدهون المشبعة وغير المشبعة والكولسترول، ووجود أمراض أخرى مثل قصور الدرق، المتلازمة النفروزية، المتلازمة الاستقلابية، اضطراب المناعة الذاتية، السكري، البدانة، التناول المفرط للكحول، قلة الفعالية الفيزيائية والقصور الكلوي المزمن، أو لتناول بعض الأدوية مثل السكلوسبورين، مانعات الحمل الفموية، الاندروجينات، حاصرات بيتا، المدرات التيازيدية والكورتيزونات.

1.2.3 تشخيص اضطرابات الشحوم:

يتم الكشف عن اضطرابات شحوم الدم عن طريق قياس مستويات الليبيدا ت في المصل بعد صيام لمدة 12 ساعة. حيث يرتفع خطر أمراض القلب وتصلب الشرايين مع ازدياد نسبة البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة بينما لها علاقة عكسية مع مستويات HDL يبين الجدول التالي القيم الطبيعية من الليبوبروتينات.

	Desirable	Borderline to High1	High
Total cholesterol	<200 mg/dl	200-239 mg/dl	>240 mg/dl
LDL cholesterol	<130 mg/dl	130-159 mg/dl	>160 mg/dl
HDL cholesterol Men	>40 mg/dl		>60 mg/dl
HD cholesterol women	>50 mg/dl		>60 mg/dl
Triglycerides	<120 mg/dl	120- 199 mg/dl	>200 mg/dl

الجدول 2: القيم الطبيعية والمرتفعة للشحوم

1.2.4 التصلب العصيدي:

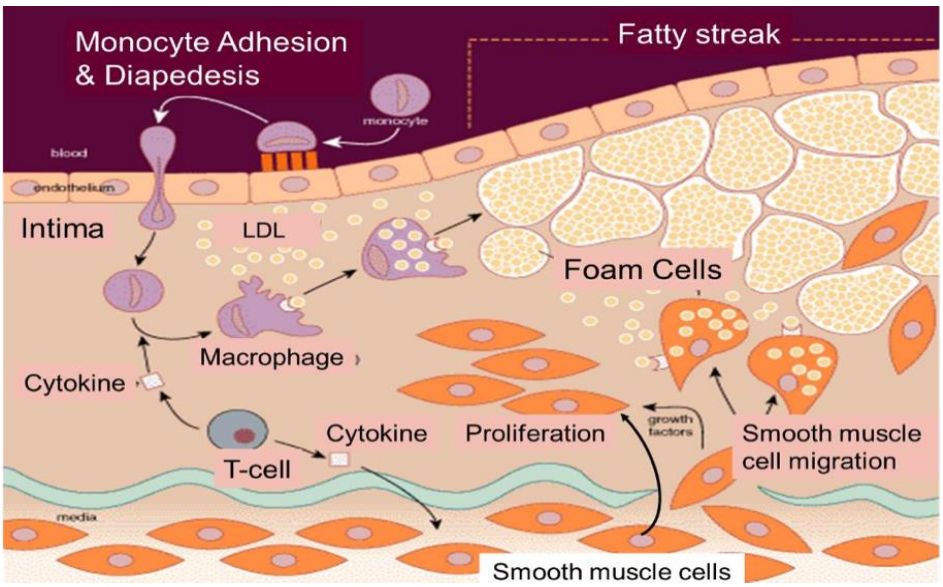
يعتبر التصلب العصيدي (تصلب الشرايين) من أكثر اضطاربات الشحوم شيوعاً والمؤدية إلى نسبة وفيات عالية والتصلب العصيدي هو حالة نجد فيها ترسبات المادة الدهنية (العصيدة) أو اللويحات التصلبية العصيدية في جدران الشرايين ذات الحجم المتوسط أو الكبير مما يؤدي إلى ضعف أو توقف التروية الدموية، وهناك العديد من العوامل التي تسهم في حدوثه وأهمها ارتفاع شحوم الدم ويعد انسداد الأوعية الدموية الناجم عن التصلب العصيدي من الأسباب الشائعة للنوبة القلبية والسكتة.

1.2.4.1 آلية تشكل اللويحة العصيدية:

يتضمن التصلب العصيدي حدوث ما يلي:

- خلل في وظيفة الخلايا البطانية الوعائية مما يؤدي إلى تغير الاصطناع الحيوي للبروستاسيكلين PGI2 وأول أوكسيد الآزوت NO الموسعين للأوعية.
- يقود هذا الخلل إلى التعبير عن جزيئات الالتصاق adhesion molecules مما يحفز التصاق الوحيدات وهجرتها من لمعة الوعاء الدموي إلى الجهة الداخلية لغشاء الخلايا البطانية. تميل الآفة للحدور عادة في المناطق التي يكون تدفق الدم فيها غير منتظم كبداية الفروع الأبهرية.
- تنقل جزيئات البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL إلى جدار الوعاء الدموي وهناك تقوم الخلايا البطانية والوحيدات والبالعات الكبيرة macrophages بأكسدته (oxLDL).
- يتم قبط جزيئات LDL المعدلة (oxLDL) من قبل البالعات الكبيرة من خلال ارتباطها بالمستقبلات الكانسة Scavenger receptors ويسبب ترلكم الشحوم داخل هذه الخلايا اعطائها مظهراً رغوياً وتسمى لذلك بالخلايا الرغوية foam cells. تحفز هذه العملية البالعات لإفراز السيتوكينات الالتهابية (proinflammatory cytokines) ويعتبر تشكل الخلايا الرغوية علامة مرضية مميزة في تصلب الشرايين الدموية.

- يسبب تجمع الخلايا الربوية والخلايا التائية تحت الخلايا البطانية تشكل طبقات أو خطوط شحمية ويؤدي تحرر عوامل النمو من الخلايا البطانية والبالعات والصفيحات إلى تكاثر الخلايا العضلية الملساء والتي تتحرك باتجاه الطبقة البطانية. تحاط هذه الكتلة من الخلايا المجتمعة بطبقة ليفية كثيفة وتتشكل لويحة تصلبية Atheromatous plaque داخل لمعة الوعاء وتسبب تضيقه. ويمكن لهذه اللويحة أن تتمزق وتتحرر من مكان التصاقها بتأثير أنزيمات الميتالوبروتياز التي تفرزها البالعات مشكلة ركازة لحدور خثرة دموية.



الشكل 3: آلية تشكل اللويحة العصيدية

1.3 . معالجة اضطرابات شحوم الدم

تهدف معالجة اضطرابات شحوم الدم إلى ضبط المستويات المرتفعة من الكوليسترول وثلاثيات الغليسريدات وإنقاص الخطورة القلبية الوعائية المترافقة مع هذه الاضطرابات. يتضمن التدبير تغيير نمط الحياة (المعالجة غير الدوائية) والمعالجة الدوائية.

1.3.1 المعالجة غير الدوائية:

يمكن تغيير نمط الحياة عن طريق:

- الحمية الغذائية الصحية: تقليل الدهون المشبعة، الابتعاد عن الدهون المتحولة، تناول المنتجات الغذائية الغنية بالأحماض الدهنية أوميغا 3 و6، زيادة كمية الالياف، تناول الكثير من الخضار والفواكه التي تحتوي على مضادات الأكسدة وتناول مكملات فيتامين E.
- ممارسة النشاط البدني بشكل منتظم، 30-60 دقيقة 4-7 مرات في الأسبوع.
- الإقلاع عن التدخين
- خفض الوزن والحفاظ على مؤشر كتلة الجسم BMI ضمن الطبيعي وكذلك قياس الخصر الذي يعتبر مؤشر عن السمنة المركزية يجب أن يكون محيط الخصر المستهدف أقل من 102 سم عند الرجال القوقازيين البيض ، وأقل من 88 سم عند النساء القوقازيات البيض ، وأقل من 90 سم عند الرجال الآسيويين وأقل من 80 سم عند النساء الآسيويات.
- الامتناع عن تناول الكحول

يساعد تغيير نمط الحياة على خفض TG، رفع HDL، خفض التوتر الشرياني، خفض خطر حدوث السكري وتحسين السيطرة عليه.

1.3.2 المعالجة الدوائية:

تتوفر خمس فئات معروفة ومدروسة جيداً من العوامل الخافضة للشحوم تتضمن الستاتينات ومثبطات امتصاص الكوليسترول والفيبرات والعوامل الرابطة للأحماض الصفراوية وحمض النيكوتين ومشتقاته. كما تم استخدام عوامل مثل الألياف المنحلة وزيوت السمك لتقليل مستويات الشحوم.

يعتمد اختيار العامل الخافض للشحوم على نمط اضطراب شحوم الدم الأساسي والاستجابة المطلوبة وتحمل المريض مجموعات الأدوية المختلفة المتاحة لها آليات عمل مختلفة وفعالية متغيرة اعتماداً على الصيغة الشحمية (lipid profile) للفرد.

تعد الستاتينات هي الأدوية المفضلة حالياً لدى غالبية المرضى الذين يعانون من اضطراب شحوم الدم بسبب الأدلة الساحقة على أن العلاج بهذه العوامل يقلل من الأمراض القلبية الوعائية.

1.3.2.1 الستاتينات أو مثبطات الأنزيم المرجع لـ HMG-CO A

تمتلك الستاتينات بنية مشابهة ل - HMG-COA وهي تثبط الاصطناع الجديد للكولسترول عن طريق تثبيط الأنزيم المرجع ل - HMG-COA حيث أنها تنافس مركب HMG-COA الذي يعتبر الركيزة الأساسية في اصطناع الكولسيترول بواسطة هذا الأنزيم.

يؤدي ذلك إلى نفاذ مخازن الكولسترول داخل الخلايا مما يحرض هذه الخلايا على زيادة عدد مستقبلات LDL النوعية عالية الألفة والتي ترتبط ب - LDL الجائل في الدوران وتنقص من كميته في البلازما. تخفض الستاتينات أيضاً من تراكيز ثلاثيات الغليسريد.

تضم هذه المجموعة عدداً من الأفراد هي atorvastatin، pravastatin، Fluvastatin، simvastatin، Lovastatin، rosuvastatin، وpitavastatin متفاوتة في الفعالية كما هو موضح في الجدول 3.

Table 24.3 Relative potency of statins

Dosage (mg/day)	% Reduction in low-density lipoprotein cholesterol				
	5	10	20	40	80
Fluvastatin	–	–	21	27	33
Pravastatin	–	20	24	29	–
Simvastatin	–	27	32	37	42[a]
Atorvastatin	–	37	43	49	55
Rosuvastatin	38	43	48	53	–

الجدول 3: الكفاءة النسبية للستاتينات

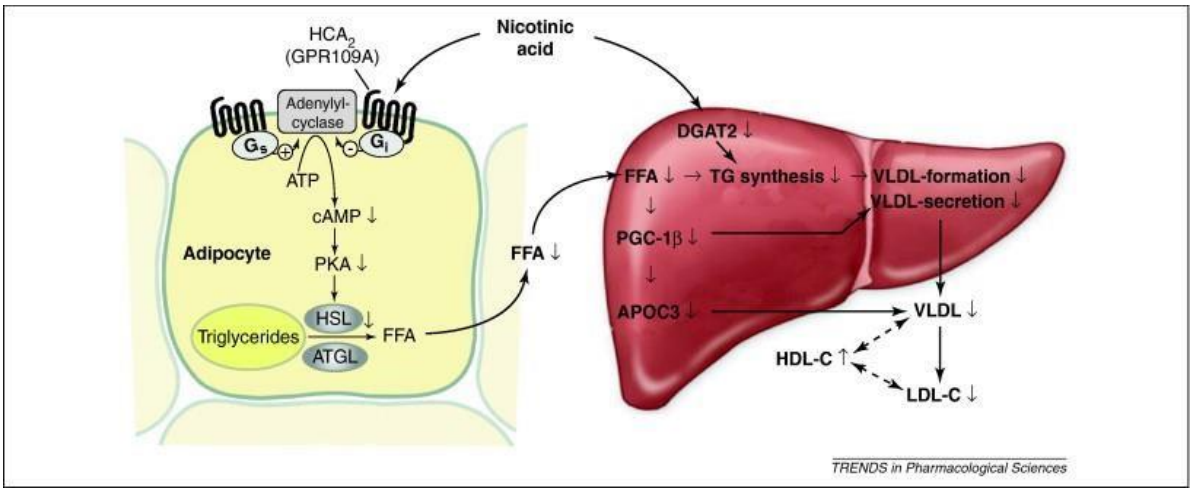
تخفض الستاتينات أيضاً من خطر الإصابة باحتشاء القلب والذبحة عند المرض ذوي الخطر العالي ولذلك تعطى هذه الأدوية وقائياً.

لا تعطى هذه الأدوية للحوامل والمرضعات (مولدة للطفرات) ويقتصر استخدامها عند الأطفال الذين يعانون من فرط كولسترول الدم العائلي. هنالك نسبة كبيرة من المرضى لا يمكنهم تحمل العلاج بالستاتينات. حيث أن أكثر الآثار الجانبية شيوعاً للستاتينات هي الاعتلال العضلي والذي يتراوح من ألم عضلي حتى تمزق العضلات أو الانحلال العضلي المهدد للحياة لكنه نادر الحدوث. يترافق استخدامها أيضاً مع ارتفاع الفعالية الكبدية بشكل مرتبط بالجرعة ولا يترافق عادة بأذية كبدية.

1.3.2.2 النياسين (Nicotinic Acid)

يستخدم النيكوتينيك أسيد (vitB3) كعامل خافض للشحوم حيث ينقص مستويات Lpa، LDL، VLDL عند معظم المرضى وغالباً ما يزيد مستويات HDL. يثبط النياسين إفرازVLDL مما يخفض بدوره من إنتاج LDL. يساهم في تخفيض TG عن طريق زيادة تصفية VLDL بواسطة LPL وليس له أي تأثير على إنتاج الحموض الصفراوية. يخفض معدل تقويض HDL ويزيد مستوياته عن طريق إنقاص تصفية Apo-1 في جزء HDL ويعتبر العامل الأكثر فعالية في زيادة HDL وخفض Lpa.

على الرغم من التأثيرات المفيدة للنياسين فقد سحب من الأسواق في بريطانيا بسبب مخاوف تتعلق بالسلامة. يشير التحليل التلوي إلى زيادة خطر الإصابة بمرض السكري والتهاب العضلات والعدوى. التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً للنيكوتينيك أسيد هو التورُّم الذي يظهر بشكل بارز في الأطراف والرقبة والجذع العلوي ويحدث عند أكثر من 90٪ من المرضى. ويعتبر السبب الرئيسي لوقف العلاج في 25 -40 ٪ من المرضى.

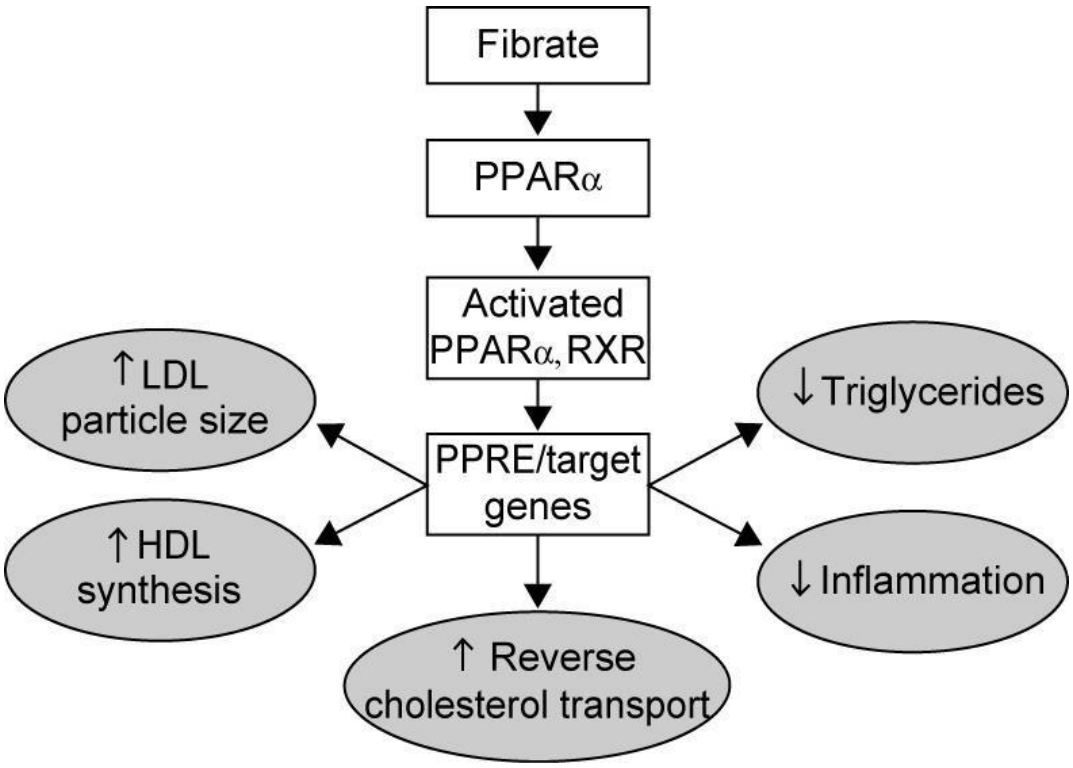


الشكل 4: آلية عمل النياسين

1.3.2.3 الفيبرات – Fibrates

وتضم fenofibrate, clofibrate، bezafibrate، gemfibrozil و ciproferatate

ترتبط الفيبرات بالمستقبلات النووية PPARα ويؤدي هذا الارتباط إلى زيادة التعبيرعن كل من الليبوبروتين ليباز LPL في الأوعية الدموية وApoA-II وApoAI- ونقص التعبير عن Apoc-III (مثبط لتصفية الشحوم المتواسط بالمستقبلات) وينتج عن ذلك نقص TG بنسبة 30-50 % ونقص VLDL وLDL وارتفاع معتدل مستويات HDL بسبب زيادة التعبير عن apo-AII, apoA-I .



الشكل 5: آلية وتأثيرات الفيبرات

من الأثار الجانبية لاستخدام الفيبرات حدوث أعراض معدية معوية واعتلال عضلي يزداد خطره عند مشاركة هذه الأدوية مع الستاتينات وقد يزداد خطر حدوث حصيات الكولسترول المرارية لذلك يجب استخدام الفيبرات بحذر لدى المرضى الذين يعانون من أمراض أو من يكون لديهم مستوى خطورة عالي كالنساء والذين يعانون من سمنة مفرطة.

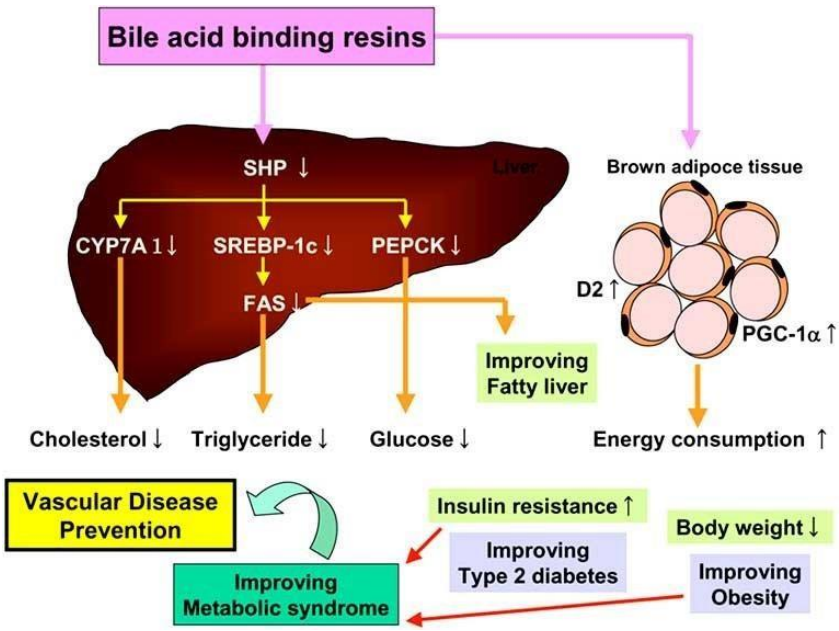
هناك فرد جديد من هذه المجموعة هو Pemafibrate وهو أكثر انتقائية لمستقبلات PPARα. أثبتت التجارب السريرية في اليابان تفوق Pemafibrate في التأثيرات على تقليل الشحوم الثلاثية في الدم (TG) وارتفاع HDL-C بالإضافة إلى السلامة. على الرغم من أن الفيبرات المتاحة أظهرت تدهوراً في قيم اختبار وظائف الكبد والكلى، إلا أن pemafibrate أشار إلى تحسن في قيم اختبار وظائف الكبد وكان أقل احتمالاً لزيادة الكرياتينين في الدم أو تقليل معدل الترشيح الكبيبي المقدر(eGFR). يتم استقلاب pemafibrate في الكبد ودف افرازه في الصفراء، بينما يتم إفراز العديد من الفيبرات المتاحة بشكل أساسي من الكلى. لذلك، يمكن استخدام pemafibrate بأمان حتى في المرضى الذين يعانون من اختلال وظائف الكلى. تتم دارسة pemafibrate في تجربة واسعة النطاق PROMINENT، لمرضى اضطرابات شحوم الدم المصابين بداء السكري من النوع 2.

1.3.2.4 الراتنجات الرابطة للحموض الصفراوية Bile Acid – Binding Resins

وتضم colesevelam , colestipol , cholesteramine وهي مركبات كبيرة الحجم غير منحلة في الماء. ترتبط هذه المركبات مع الأحماض الصفراوية (مستقلبات الكولسيترول) في الامعاء الدقيقة وتمنع عادة امتصاصها. يحرض انخفاض تراكيز الأحماض الصفراوية في الكبد الخلايا الكبدية على تحويل الكولسترول إلى أحماض صفروية مما يخفض تراكيز الكولسترول داخل الخلايا الكبدية ويحرض الكبد على زيادة التقاط جزئيات LDL وذلك بزيادة مستقبلات LDLعلى سطح الخلايا الكبدية وبالتالي انقاص تراكيز LDL الدموية. تحسن هذه الأدوية من استقلاب الغلوكوز بسبب زيادة إفراز glucan like peptide – مما يسبب افراز الإنسولين.

تستخدم الراتنجات في علاج المرضى الذين يعانون من ارتفاع كولسترول بدئي، وإذا استخدمت الراتنجات عند الأشخاص الذين يعانون من اضطراب شحوم الدم المختلط فإنها قد تسبب زيادة في VLDL (بسبب زيادة اصطناع TG) مما يتطلب إضافة عامل ثاني مثل النياسين، وتستخدم أيضاً بالمشاركة مع ادوية أخرى للحصول على تأثير إضافي في خفض كولسترول الدم. ويمكن أن تستعمل في معالجة الناجمة عن تراكم الحموض الصفراوية.

أهم تأثيراتها الجانبية حدوث اضطرابات معدية معوية وسوء امتصاص الفيتامينات المنحلة في الدسم K,E,D,A والتداخل في امتصاص العديد من الأدوية.



الشكل 5: آلية وتأثيرات الفيبرات

1.3.2.5 مثبطات امتصاص الكوليسترول

يعتبر Ezetimibe أول فرد في هذه المجموعة حيث يثبط بشكل انتقائي امتصاص الكولسترول (الغذائي والصفراوي) من الأمعاء من خلال تثبيط نواقل الكولسترول مما ينقص من الكمية المنقولة إلى الكبد ويسبب نقصان مخازن الكولسترول في الكبد وزيادة تصفية البلازما حيث ينخفض LDL بنسبة 17% وTG بنسبة 6%ويرتفع HDL بنسبة 3-1%.

يستخدم عند مرضى فرط الكولسترول وثلاثيات الغليسيريد ويعتبر جيد التحمل، ويزداد خطر السمية الكبدية عند مشاركة مع الستاتينات. تتضمن الأثار الجانبية حدوث اضطرابات هضمية استعمال والم بطني، ألام عضلية، صداع، شعور بالتعب، تفاعلات تحسسية.

1.3.2.6 فصادة LDL - Low-density lipoprotein apheresis:

فصادة LDL هو خيار علاجي يستخدم في المرضى الذين يعانون من فرط كوليسترول الدم المقاوم للعلاج الشديد. تزيل هذه العملية كل من LDL-C و(a) Lp والشحوم الثلاثية من البلازما. يمكن أن يخفض العلاج الـ LDL-C بنسبة تزيد عن 75٪، لكن التأثير عابر، وبالتالي يحتاج العلاج إلى التكرار على فترات منتظمة.

تم إثبات فعالية وتفوق فصادة البروتينات الشحمية مقارنة بالعلاجات القياسية لخفض الدهون؛ ولكن لا يزال هناك عدم يقين فيما يتعلق بقدرة فصادة البروتينات الشحمية على تعزيز تثبيط لويحات التصلب العصيدي، لأن آثاره عابرة فقط.

علاوة على ذلك، على الرغم من أن فصادة LDL هي علاج فعال للغاية، إلا أن تطبيقه مقيد إلى حد ما بسبب توفره المحدود في المراكز المتخصصة فقط والحاجة إلى العلاجات المتكررة على أسا أسبوعي أو مرتين في الأسبوع. يوصى بهذا الإجراء لتدبير الأشخاص الذين يعانون من HoFH وأيضاً لأولئك الذين يعانون من HeFH في ظروف استثنائية، على سبيل المثال، أمراض الشرايين التاجية المتقدمة المصحوبة بأعراض على الرغم من العلاج الأقصى الخافض للشحوم الفموي والتدخل الطبي الجراحي الأمثل.

الفصل الثاني

الأدوية الجديدة الخافضة لشحوم الدم

2 مقدمة:

تعد متلازمة الشريان التاجي الحاد ACS (Acute Coronary Syndrome) مرضاً يسبب الوفاة في جميع أنحاء العالم كما أنه يمتلك إمراضية معقدة جداً تحدث بسبب النقص المفاجئ في تروية العضلة القلبية وذلك إما بسبب تمزق في الأغشية أو بسبب الجلطات أو بسبب انسداد جزئي أو كامل في الشريان التاجي ناتج عن التصلب العصيدي.

وبما أن تخفيض مستويات LDL_C يعد العلاج والهدف الأساسي للوقاية من متلازمة الشريان التاجي الحاد (ACS) والستاتينات تعطي وقاية أولية وثانوية، يبقى احتمال حدوث هذه المتلازمة موجوداً.
80% من المرضى ذوي الخطورة العالية لا يصلون إلى المستوى الهدف من مستويات LDL والبالغة 1.8mmol/l حتى بالعلاج المكثف بالستاتينات وهذا الأمر مرتبط بشكل أساسي بفرط كولسترول العائلي FH ولذلك تقوم العديد من الدراسات على تطوير عوامل جديدة خافضة ل - LDL والتي تستخدم كبديل للستاتينات أو كعلاج مساعد لها عند مرضى متلازمة الشريان التاجي الحاد ACS ذوي الخطورة العالية والمرضى غير المضبوطين.

مع العلم أنه يوجد بعض اضطرابات الشحوم التي ليس لها أي خيار علاجي بالأدوية وإنما علاجها هو تغيير نمط الحياة والاعتماد على الحياة الصحية والأنظمة الغذائية أو فصادة البروتينات الشحمية. إن الطبيعة المعقدة لاستقلاب البروتينات الشحمية تجعل اضطرابات الشحوم من الأمراض غير المتجانسة جينياً والتي تتميز بمستويات غير مضبوطة من الكولسترول و/أو ثلاثيات الغليسريد في الدم.

هذه الاضطرابات تنشأ من:

- عملية اصطناع غير منتظم.
- معالجة أو إزالة لخصائص جزئيات البروتينات الشحمية.
- وهذا يؤدي إلى ارتفاع خطر حدوث الأمراض الوعائية CVD والسكري وتشمع الكبد غير الكحولي.
- ارتفاع كولسترول الدم العائلي (Familiar Hypercholestcrolemia) هو اضطراب ينتج عن ارتفاع في LDL-C ويؤهب لحصول أمراض قلبية وعائية CVD

وله عدة أنماط:

1- HeFH: فرط كولسترول الدم العائلي متغاير اللواقح (heterozygous) وهو الأكثر شيوعاً
2- HoFH: فرط كولسترول الدم العائلي متماثل اللواقح (homozygous) وهو نادر الحدوث، لكنه الأخطر وتكون فيه مستويات total cholesterol > 13 mmol/l

منذ عام 1980 كان هناك خيارات متعددة في العلاج كما ذكر سابقاً ولا تزال مخاطر ارتفاع الكولسترول موجودة حتى بالجرعات العالية من الستاتينات، أي العلاجات التقليدية ليست مرضية في جميع الأوقات.

2.1 مثبطات PCSK9

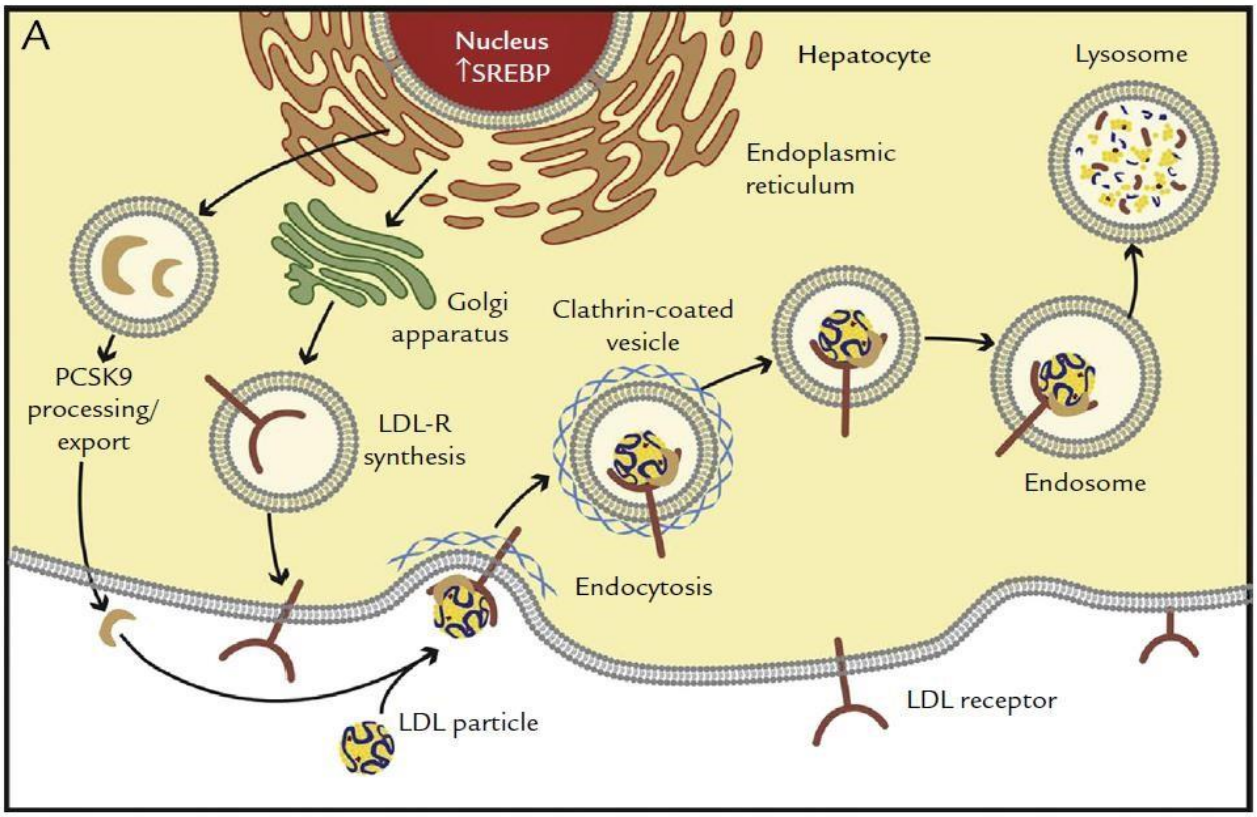
2.1.1 الوظيفة الحيوية لـ PCSK9

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 - PCSK9) هو أنزيم بروتياز يصطنع ويفرز بشكل أساسي من الخلايا الكبدية وبشكل أقل في الأنسجة الأخرى مثل الأمعاء والكلية.

يلعب هذا الأنزيم دوراً في تنظيم توازن الكولسترول عن طريق تسريع تحلل مستقبلات LDL وذلك عن طريق الارتباط المباشر مع مستقبلات LDL- R عن طريق جزئي EGF- A خارج الخلوي يُتبع بعملية التقام خلوي متواسط بـ Clathrin.

يعمل PSCK9 على تقليل مستقبلات LDL على سطح الخلايا الكبدية إما عن طريق تثبيط إعادة تدوير المستقبل أو عن طريق الهدم المباشر لـ LDL- R بواسطة الليزوزومات. يمتلك PCSK9 وظائف خارج الكبد أيضاً بما فيها تنظيم LDL- R في الأنسجة الأخرى وتعديل تكوين الشحوم أو الدهون الحشوية من خلال التفاعل مع مستقبلات VLDL.

لقد وجد أن الطفرات التي تسبب زيادة في فعالية جين PCSK9 Gain of Function Mutations تسبب أمراض مشابهة لفرط كولسترول الدم العائلي أما الطفرات التي تسب بفقدان الفعالية أو الوظيفة
Loss of Function Mutations فترتبط بنقص الكولسترول والوقاية من ACS. وبناءً عليه يمكن لـ PCSK9 أن يكون هدفاً لتحسين التعبير عن مستقبلات LDLR وبالتالي مستويات LDL-C.



الشكل 6: الدور الحيوي لـ PCSK9

2.1.2 تنظيم التعبير عن PCSK9:

هناك عدة عوامل منظمة لاستنساخ جين PCSK9 وأهم هذه العوامل هو [SREBPs] البروتينات الرابطة لعنصر الستيرول التنظيمي Sterol- regulatory Element Binding Proteins وبشكل خاص SREBP-2 وبشكل أقل SREBP-1 حيث يتم تنظيم التعبير عن mRNA وبالتالي التعبير عن البروتين.

ترتبط هذه العوامل بتسلسلات (SRE) على ال ـ DNA وتسبب زيادة في التعبير عن mRNA للجينات المشاركة في الاصطناع الحيوي للستيرولات، والحموض الدسمة، والشحوم الثلاثية والفوسفوليبيدات. يوجد عامل آخر مهم في الاستنساخ والتعبير عن جين PCSK9 هو HNF-1 وهو مسؤول عن تعزيز استنساخ CSK9 بالتنسيق مع SREBPs.

بالإضافة إلى عوامل أخرى أيضاً مثل PPAR Peroxisome Proliferator Activated Receptor.بعد عملية الاستنساخ يمكن تعطيل PCSK9 بواسطة الانقسام والتحلل البروتيني بواسطة أنزيم آخر من نفس العائلة هو PC5/6A، يؤدي هذا الانقسام إلى تفكيك النواة الأولية للبروتين وإنتاج بروتين متبلور غير نشط.

2.1.3 تأثير الستاتينات على PCSK9:

لقد كانت معرفة إذا ما كانت الستاتينات تؤثرعلى المستويات الدوارنية ل ـ PCSK9 موضوع العديد من الدراسات.
هناك دارسات أشارت إلى وجود زيادة ملحوظة في التعبير عن PCSK9 في خلايا كبدية معزولة بعد العلاج بأفراد مختلفة من الستاتينات وذلك حسب Dubuc, et al

تضم هذه الأفراد كل من Atorvastatin – Cerivastatin – Lovastatin – Pitavastatin – SimvaStatin. حيث أن هذه الدراسات دُعمت بتجارب سريرية أظهرت ارتفاع ملحوظ في التراكيز البلازمية ل ـ PCSK9 بعد العلاج بالستاتينات.
تعمل الستاتينات كما ذكر سابقاً من خلال تثبيط الأنزيم المرجع لـ HMG- COA مما يؤدي إلى استنفاذ محتوى الكولسترول داخل الكبد وهذا بدوره يؤدي إلى زيادة في التعبير عن مستقبلا ت LDL- R بواسطة SREBP-2، ونظراً لأن التعبير عن PCSK9 يتم أيضاً بواسطة SREBP-2 فإن تحري LDL-R وما يترافق معه من انخفاض في LDL سيكون مصحوب اً بارتفاع في اصطناع وإفراز PCSK9.

تسبب مثبطات PCSK9 خفض مستويات LDL وزيادة الاستجابة للعلاج بالستاتينات ولذلك لزيادة دعم هذه التأثيرات تمت مشاركة الستاتينات مع مثبطات PCSK9. من المرجح أن يتم وصف مثبطات PCSK9 على نطاق واسع للمرضى ذوي الخطورة العالية للإصابة بأمراض القلب والأوعية CVD وخصوصاً المقاومين أو غير المتحملين للجرعات العالية من الستاتينات.

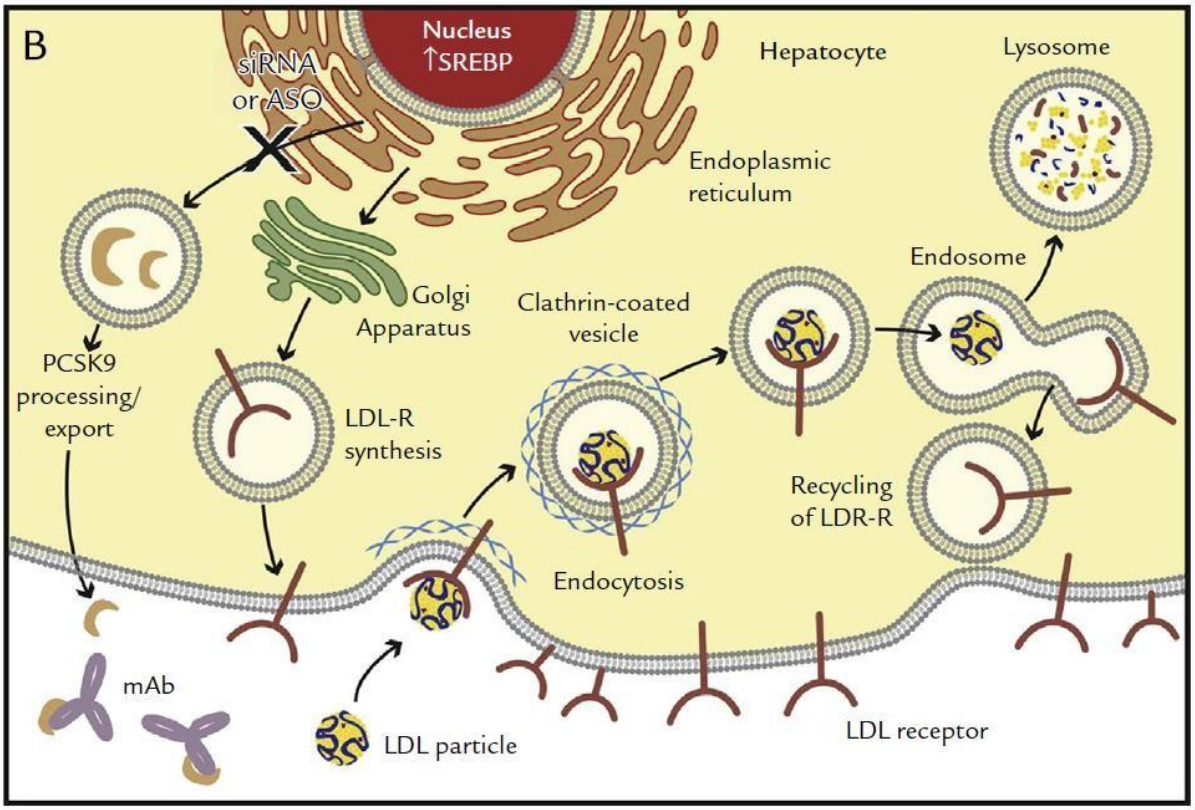
2.1.4 التأثيرات الخافضة لكولسترول الدم لمثبطات PCSK9:

أدى الدور المحوري لـPCSK9 في استقلاب LDL والتأثير على LDL-R إلى تطوير مثبطات له. ترتبط الأنماط الظاهرية محذوفة ال PCSK9 بمستويات منخفضة بشكل ملحوظ من LDL-C مع استجابة معززة للعلاج بالستاتينات، مما يدعم فعالية العلاج المشارك بين مثبطا ت PCSK9 والستاتينات. الأهم من ذلك، يتمتع كل من الحيوانات والبشر المصابين بعيوب وراثية فيPCSK9 بصحة جيدة، مما يدعم أمان استخدام PCSK9 كهدف علاجي.

تتضمن الاستراتيجيات الرئيسية لتثبيط PCSK9:

- استخدام الأجسام المضادة وحيدة النسيلة (mAbs)
- استخدام قليلات النوكليوتيد المضادة لاتجاه النسخ (ASOs)
- استخدام الحمض النووي الريبي الصغير المتداخل (siRNAs)
- وأخيراً استخدام جزيئات تثبيطية صغيرة.

كانت الطريقة الأكثر بحثاً على نطاق واسع هي تثبيط تفاعل PCSK9 مع LDL-R عبر استخدام الأضداد وحيدة النسيلة mAbs.
وقد أثبتت فعالية PCSK9 mAbs البشرية بشكل تام لأول مرة من خلال دراستين في الرئيسيات غير البشرية .



الشكل 7: آلية عمل الأجسام وحيدة النسيلة المضادة لـ PCSK9.

أشار بعض الباحثين Chan, et al إلى انخفاض كبير في المستويات البلازمية لLDL-C بعد حقنة واحدة في الوريد من PCSK9 في قرود من نوع cynomolgus. لكن لم يلاحظ أي تأثير على ثلاثيات الغليسيريد بينما انخفض HDL-C بنسبة 18٪.

أدى إعطاء نفس الجسم المضاد للفئران C57BL/6 إلى زيادة محتو ى LDL-R الكبدي وأنتج تأثيرات خافضة للكولسترول بنسبة تصل إلى 36 %. لم يشاهد هذا التأثير في الفئران محذوفة مستقبلات LDL-R، مما يعني أن وجود LDL-R مطلوب للحصول على تأثيرات خافضة للكولسترول في الدم.

في دراسة أخرى Ni, et al، تم الإبلاغ عن التأثير الخافض ل LDL-C للحقن الوريدي الفردي ل PCSK9 mAb في قرود الريسوس وقد تراوح التأثير بين 20% إلى 50%، بع د 24 ساعة من الإعطاء واستمر لأكثر من أسبوعين.
في البش ر، تم اختبار اثنين من PCSK9 mAbs، وهما AMG 145 وREGN727 لفعاليتهما في تجارب الطور الأول والثاني.

في تجارب الطور الأول وجد أن إعطاء AMG 145 حقناً تحت الجلد كان فعالاً عند الأصحاء ومرضى فرط كولسترول الدم العائلي متغاير اللواقح (HeFH) والذين يتلقون جرعات منخفضة إلى متوسطة من الستاتينات. حيث أن انخفاض LDL- C كان معتمداً على الجرعة: 64% للجرعة الوحيدة و84% للجرعات المتكررة أسبوعياً.

بتجارب الطور الثاني تم تأكيد نتائج الطور الأول حيث ارتبط إعطاء AMG 145 بخفض LDL- C البلازمي بنسبة 41- 66% عند مرضى HeFH المقاومين للعلاج بالستاتينات وفرط كولسترول الدم الأولي مع أو بدون العلاج بالستاتينات، وقد كان الانخفاض معتمداً على الجرعة وتكرار الحقن.

بالنسبة لـ REGN 727 كانت دراساته مشابهة لـ AMG 145 لكن على أشخاص مختلفين من أصحاء ومرضى HeFH ومرضى فرط كولسترول الدم الأولي حيث انخفض LDL- C بالنسب التالية:

- 65 – 45% عند الأصحاء.
- 72- 38% عند مرضى HeFH المقاومين للستاتينات.
- 68% عند مرضى HeFH المعالجين بالستاتينات مع / بدون Ezetimibe
- 73% عند مرضى فرط الكولسترول الأولي المقاومين للستاتنيات.

أثبت في العلاج بـ REGN 727 وجود انخفاض في Total Apo B و(a) Lp وثلاثيات الغليسيريد TG وارتفاع طفيف في HDL بنسبة تصل إلى 5.8% كحد أقصى. أظهرت هذه الدراسات أن هذين الدوائين جيدي التحمل وغير مرتبطين بإحداث آثار ضارة أو خطيرة رغم أن الدراسة كانت محدودة الشروط من خلال حجم العينة ومدة العلاج.

تتميز المعالجة بالأضداد المضادة لـ PCSK9 بما يلي:

- لا يسبب العلاج أي تداخلات مع الستاتينات أو مع أي دواء آخر عند الاستعمال المزمن.
- لا تتداخل في نشاط أنزيمات السيتوكروم CYP450 أو أي ناقلات أخرى من الجسم.
- التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً لها هي ردات فعل تحسسية خفيفة في مواقع الحقن.

ترافق العلاج بREGN 727 مع حدوث حكة معممة وارتفاع في التراكيز المصلية للكرياتين كيناز وكذلك والتهاب الأوعية الكاسر للكريات البيضاء في الجلد Leukocytoclastic Vasculitis. في معظم الدراسات كانت الفعالية معتمدة على الجرعة والفاصل الزمني بين الجرعات وطريقة الإعطاء حقن وريدي/ تحت الجلد.

2.1.5 انتقال الأضداد إلى الممارسة السريرية:

تم إطلاق أسماء علمية لكل من AMG145 وREGN727 هما Evolocumab وAlirocumab على التوالي.

2.1.5.1 Evolocumab

قدمت شركة Amgen طلب ترخيص الـ Evolocumab إلى إدارة الغذاء والدواء FDA في آ ب 2014. وافقت FDA الأمريكية على حقن إيفولوكوماب في 27 آب 2015 لبعض المرضى غير مضبوطي مستويات LDL من خلال خيارات العلاج الحالية. وافقت المفوضية الأوروبية عليه في تموز 2015. حصل Evolocumab على موافقة وازرة الصحة الكندية في 10 أيلول 2015.

سُوق Evolocumab تحت اسم Repatha بعيار 140 مع وحصلت الشركة على براءة الاختراع عام 2016



الشكل 8: الشكل التجاري من Evolocumab

في عام تم 2017 نشر نتـائج دراسة سريرية تـدعىCardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition Subjects with Elevated Risk

كانت الدراسة متعددة المراكز، عشوائية، مزدوجة التعمية أجريت على 081,24 شخص. أعطي منهم 784,13 Evolocumab و780,13 الدواء الغفل. تمت متابعة المرضى لمدة 26 شـهر وقد كانت أول دراسـة واقية أظهرت أن Evolocumab يقلل بشـكل كبير من كوليسـترول LDL- C في الدم وبالتالي يقلل أيضاً من الإمراضية القلبية الوعائية والوفيات.

مكونات الهدف الأساسي، الوفيات القلبية الوعائية وحدوث النوبات القلبية والسكتات الدماغية والاستشفاء بسبب الذبحة الصدرية غير المستقرة، إعادة تكوين الأوعية التاجية بنسبة 15٪.
الهدف الثانوي، الوفيات القلبية الوعائية وحدوث النوبات القلبية والسكتات الدماغية، بنسبة 20٪.
ازداد تأثير العلاج مع طول فترة العلاج. كان العلاج آمناً. لذلـك أكدت الدراسة أن المزيد من خفض الكوليسترول الضار LDL- C في الـدم عن طريق evolocumab يقلل بشكل كبير من حدوث الأمراض القلبية الوعائية لدى المرضى الذين يعانون من مخاطرعالية. هذا العلاج ضروري في المقام الأول للأفراد الذين يعانون من ارتفاع مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية.

Alirocumab 2.1.5.2

مسوق تحت اسم الدواء الأصلي Praluent من قبل شركة Sanofi-Aventis وقد حصل على موافقة FDA عام 2018. يستخدم عند المرضى الذين يعانون من HeFH أو عند المرضى الذين يمكن أن يحصل لديهم مضاعفات نتيجة ارتفاع الكوليسترول مثل النوبات القلبية والسكتات الدماغية.



الشكل 9: الشكل التجاري من Alirocumab

يتواجد بجرعات 75 و150 و300 مع/مل حقناً تحت الجلد. جرعة البدء الموصى بها هي 75مغ مرة كل أسبوعين حيث أن غالبية المرضى 57%-83% يحققون المستوى المرجو من LDL-C مع هذه الجرعة. ولكن إذا كانت الاستجابة غير كافية يمكن زيادة الجرعة إلى أقصى جرعة وهي 150 مغ كل أسبوعين. كما يمكن أن تعطى جرعة 300mg مرة شهرياً كل أربع أسابيع عبر أخذ حقنتين من عيار 150mg في موقعي حقن مختلفين بشكل متتالي.



الشكل 10: عيارات وفواصل إعطاء Alirocumab

أجريت العديد من الدراسات السريرية منها دراسة لمعرفة ما إذا كان Alirocumab سيحسن نتائج القلب والأوعية الدموية بعد متلازمة الشريان التاجي الحادة في المرضى الذين يتلقون علاجاً مكثفاً بالستاتينات. كانت دراسة متعددة المراكز، عشوائية، مزدوجة التعمية، مضبوطة بالغفل (الدواء الوهمي)، شملت 18924 مريضاً يعانون من متلازمة الشريان التاجي الحادة قبل شهر إلى 12 شهراً من الدراسة. كانت النتيجة انخفاض خطر تكرار أحدار القلب والأوعية الدموية الإقفارية لدى المرضى الذين تلقوا العلاج بـ Alirocumab مقابل الغفل (ODYSSEY OUTCOMES) أما بالنسبة للاستراتيجيات الأخرى المتبعة في تثبيط PCSK9 سنتحدر عن Inclisiran.

2.1.5.3 Inclisiran:

يمثل Inclisiran آلية جديدة تماماً لتثبيط بروتين PSCK9 في خلايا الكبد، تستهدف الحمض النووي الريبي المرسال لـ PCSK9.
siRNA عبارة عن سلسلة مضاعفة من RNA تعمل على إحدار شطر في mRNA ومنعه من إنتاج البروتينات المستهدفة.
وتعمل هذه الجزيئات من خلال دمج cytoplasmic RNA induced silencing complex [RISC] مع mRNA وتفعيل انشطاره أي يصبح mRNA المنشطر غير قادر عن التعبير وترجمة البروتين، أي التقليل من اصطناع البروتينات.

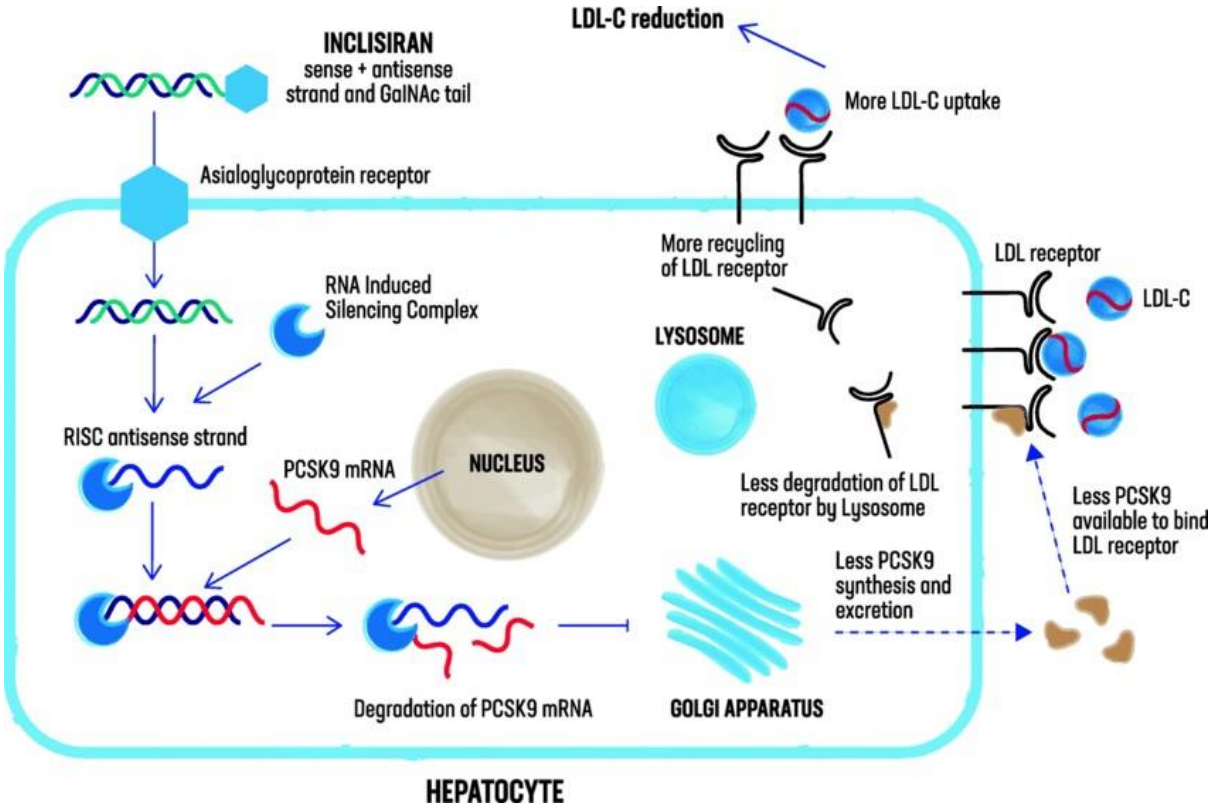
يمكن تعديل siRNAS عن طريق الاقتران مع ن- أستيل بلاكتوز أمين [Ga/Nac] وهذا التعديل يؤدي إلى امتصاص أفضل من قبل الخلايا الكبدية وتوزيع أفضل من قبل مستقبلات Asialoglycoprotcin.

Inclisiran عبارة عن RNA صغير متداخل (siRNA) يثبط حدوث الترجمة الكبدية لبروتين PCSK9 عن طريق تخريب mRNA الخاص به، وبالتالي زيادة التعبير عن مستقبلات LDL على خلايا الكبد.
إن إعطاءه ضروري فقط كل 3 إلى 6 أشهر، وهي ميزة أساسية على العلاج بالستاتينات والأجسام المضادة وحيدة النسيلة.

مسوق تحت الاسم التجاري Leqvio لشركة Novartis.



الشكل 11: الشكل التجاري من Inclisiran.



الشكل 12: آلية عمل Inclisiran

في تجربة ORION-9، تم اختيار 482 مريضاً من فرط كوليسترول الدم العائلي متغاير اللواقح عشوائياً قسموا إلى مجموعتين، مجموعة تلقت 300 مغ Inclisiran، ومجموعة تلقت العلاج الوهمي، وتمت معايرة الشحوم قبل البدء بالعلاج وبعد 3 أشهر ثم كل 6 أشهر لإجمالي أربع جرعات. أظهرت الدراسة انخفاض LDL-C بنسبة 3.44٪ على مدار 18 شهراً

كما أجريت دارسات أخرى على مرضى يعانون من أمراض القلب والأوعية الدموية (ORION-10) أو مرضى داء السكري النمط الثاني أو فرط الشحوم متغاير اللواقح (ORION-11). أظهرت كلتا التجربتين انخفاضاً في LDL-C بنسبة 50٪ ومتوسط خفض LDL-C بمتوسط الوقت بحوالي 50٪ لمجموعات Inclisiran مقارنة بالدواء الوهمي.

في جميع التجارب الثلاث، خفض Inclisiran مستويات PCSK9 في البلازما بنسبة 80٪ تقريباً دون أي إشارة إلى أن هذا الانخفاض قد تضاءل على مدار فترة التجارب.

علاوة على ذلك، خفض Inclisiran بشكل ملحوظ الكوليسترول الكلي والصميم الشحمي Apo B B، والدهون الثلاثية وكان مرتبطاً بانخفاض 6.25-6.18 ٪ في مستويات LP (a). كما ازدت مستويا ت HDL-C في مجموعات Inclisiran. وكان بشكل عام جيد التحمل وكانت الأحداث الضارة في موقع الحقن (مثل الاحمرار أو الكدمات أو التورم) أكثر شيوعاً في مجموعة inclisiran منها في مجموعة الدواء الوهمي، ولكن معظمها كان خفيفاً ولم يكن أي منها شديداً أو مستمراً.

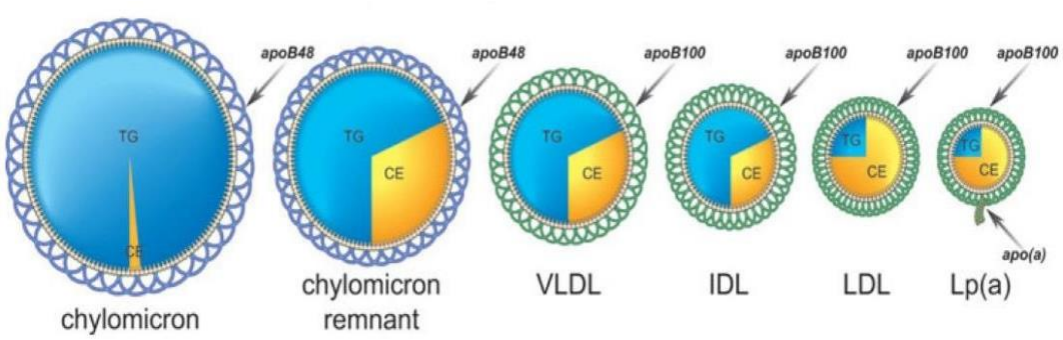
Indisiran 2.1.5.4

هو دواء ناتج عن siRNAs المعدل مع [Ga/NOC] والذي يستهدف مستقبلات 9PCSK حيث أن دراسة المرحلة الثانية أظهرت أن جرعتين منه 300 mg خفضت مستويات LDL-C بمعدل 6.52% خلال 180 يوم بـالإعطاء حقن تحت الجلد في اليوم الأول واليوم 90، كمـا أن التعـديل الكيميائي على العقار سمح بخفض الجرعات وعدم تكرارها.

2.2 قليلات النوكليوتيد المضادة لاتجاه النسخ (ASOs) الخاص بـ Apo B

2.2.1 الدور الحيوي لـ Apo B ـ 100:

هو الصميم البروتيني الشحمي الرئيسي لكل البروتينات الدهنية المسببة للعصيدة الشريانية VLDL وLDL وIDL وLpa وهو مسؤول عن التفاعل مع مستقبل ال - LDL. مستويات البلازما المرتفعة من Apo B100 مرتبطة مع خطر الـ CVD. يعد ضـرورياً لإنتاج وإفراز جزيئات VLDL إلى الدوران وبالتالي فإن تثبيطه يؤدي إلى انخفاض مستويات LDL في الدوارن وجميع البروتينات الدهنية المتبقية IDL, LDL, Lpa.



الشكل 13: البروتينات الشحمية الحاوية علىApo B100

2.2.2 أساسيات العلاج بـ ASOs:

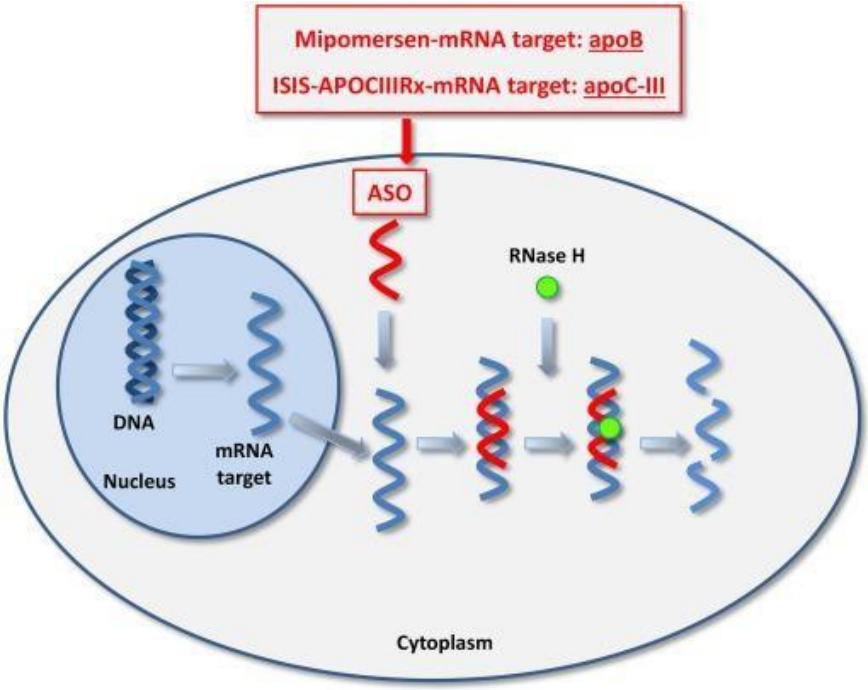
تتكون ASOs عادة من 20 نيوكليوتيد، وهي عبارة عن نظائر أحادية السلسة من الأحماض النووية التي يمكنها استهداف mRNA. حيث ترتبط مباشرة بتسلسل تكميلي بمجرد إدخالها في الخلية. يمنع الطول القصير لـ ASOs الارتباط غيرالمحدد بتسلسلات RNA غير المقصودة والتأثيرات خارج الهدف.

بمجرد ارتباطها إلى تسلسل mRNA المستهدف، تمنع ASOs ترجمة mRNA إلى البروتين الموافق. ويكون ذلك من خلال تنشيط نوكليازات خلوية (RNAse H) تؤدي إلى تحلل الحمض النووي الريبي.

لقد مكنت التقنيات الحديثة من تصميم ASOs نوعية للغاية والتي تم تعديلها كيميائياً لتكون مقاومة ضد الهضم عن طريق التحلل المائي لأنزيمي.

2.2.3 آلية عمل Mipomersen

ميبومرسين الصوديوم هو جيل ثاني من antisense oligonucleotids (ASO)، طُور ضد المنطقة المشفره لـ ApoB فيmRNA البشري، يمتلك حوالي 20 نكليوتي - د ′5-GCCTCAGTCTGCTTCGCACC-3′ وهو ثابت كيميائياً.
يتميز بمقاومته للتحلل الأنزيمي وبطول عمره النصفي. يعمل على تخري ب apo B -100 mRNA وهو الوحيد من الـ ASO الموجه ضد Apo- B المجرب على البشر وتمت الموافقة عليه من قبل US FDA للاستخدام بالـ (HOFH) كمساعد للحمية (النظام الغذائي) والستاتينات.



الشكل 14: آلية عمل Mipomersen

2.2.3.1 دارسة فعالية Mipomersen في الدارسات السريرية:

في الطور الأول الطليعي لدراسة قام بها Kastelein وآخرون، تم دراسة فعالية وتحمل الميبوميرسين على أشخاص يعانون من اضطراب شحوم معتدل. عند اعطائه كجرعة (أسبوعية) بمقادير من 50 إلى 400 مغ لمدة 4 أسابيع، كان الميبوميرسين قادراً على احداث انخفاضات كبيرة ومعتمدة على الجرعة في البلازما لكل مما يلي:

- apoB بنسبة 74%
- LDL- C بنسبة 04%
- الكوليسترول الكلي بنسبة 14%
- TG بنسبة 36% مع الجرعة الأعلى 400 mg/weed

أما جرعة 200 mg/ week كانت نسب الانخفاضات كالتالي:

- apoB بنسبة 24%
- LDL- C بنسبة 72%
- الكوليسترول الكلي بنسبة 34%
- TG بنسبة 27%

حيث أن انخفاض مستويات البلازما من apo B و LDL- C استمر لمدة 3 أشهر من آخر جرعة.

في الطور الثاني لدراسة قام بها Akdim تم دراسة فعالية الميبوميرسين المعطى تحت الجلد بجرعة 400 mg/ wk. حيث تم تقييمها على مدى 13 أسبوع من فترة العلاج في مرضى ارتفاع الشحوم الخفيف إلى المعتدل.
أشارت النتائج إلى فعالية معتمدة على الجرعة وطويلة الأمد:

- انخفاض بـ apo B بنسبة 46- 16 %
- انخفاض بـ LDL – C بنسبة45 – 18 %

في دراسات مشابهة لمرضى HeFH المعالجين بالستاتينات بجرعة من الميبوميرسين 50 mg/week - 300 كانت النتائج كالتالي:

- انخفاض بـ apo B بنسبة 23 -33 %
- انخفاض بـ LDL – C بنسبة 21 -33 % وكانت التأثي ارت معتمدة على الجرعة.

تم دعم النتائج من خلال دراسات المرحلة الثالثة التي قام بها Raal وآخرون، أظهرت أن 26 أسبوع من المعالجة بالميبوميرسين بجرعة (100 mg/wk) في HoFH ارتبطت بـ

- انخفاض بـ apo B بنسبة 72%
- انخفاض بـ LDL – C بنسبة 52%
- انخفاض بـ Lpa بنسبة 13%

بينما HDL – C بشكل عام ارتفع بنسبة 15%

في دراسة قام بها Visser وآخرون بينت بأن العلاج بالميبوميرسين بجرعة 200mg/week لمدة 13 أسبوع في مرض HePH أدى الى انخفاض:

- انخفاض بـ apo B بنسبة 02%
- انخفاض بـ LDL – C بنسبة 22%
- انخفاض بـ Lpa بنسبة 02%

ولكن هذه الد ارسات الأخيرة فشلت في تحديد أي تأثير بارز أو مهم للميبوميرسين على HDL-C.

في الطورين التاليين المنشورين مؤخراً فإن علاج المرضى الذين لديهم CAD وHeFH أو ارتفاع شحوم حاد بهذا الدواء سبب:

- انخفاض بـ apo B بنسبة 26 – 68 %
- انخفاض بـ LDL – C بنسبة 28 – 36 %
- انخفاض الكوليسترول الكلي بنسبة 13 -82 %

من ناحية أخرى، وجد تراكم كبدي كبير للـ TG مما يؤدي إلى تنكس دهني وتضخم للكبد، إسهال دهني، وارتفاع مستويات الأنزيمات الكبدية، ونقص في البروتينات المنحلة في الدهون (الدسم) لا يستقلب بأنزيمات السيتوكروم 0CYP45.

كانت التأثيرات الجانبية معتمدة على الجرعة وكانت بشكل عام ضعيفة إلى معتدلة وتتضمن:

- تفاعلات في موضع الحقن (حمامى، ألم، حكة) بنسبة 100%.
- أمراض مشابهة للانفلونزا بنسبة 30% - 50%.
- ارتفاع في أنزيمات الكبد (خاصة الألانين أمينوت ترانسفيراز) بنسبة 15- 20%

ولكن ارتفاع أنزيمات الكبد لم يكن مصحوباً بخلل في وظائف الكبد حسب تقييم مستويات البيلروبين والألبومين أو زمن البروترومبين. الخطر الأكثر أهمية المترافق مع الميبوميرسين هو تراكم الشحوم الكبدية بسبب انخفاض إفراز VLDL

تمت ملاحظة أن المرضى الذين لديهم نقص في بيتا ليبوبروتين a عائلي المحدث بواسطة طفرة في Apo B مع تراكيز بلازمية أقل من 5 % من LDL-C وتراكم كبير للدهون لديهم متوسط عمر أطول ، ونقص تكرر اضطرابات النتاج القلبي الوعائي ونادراً ما يطورون مضاعفات كبدية.

2.3 مثبطات Microsomal TG Transfer protein

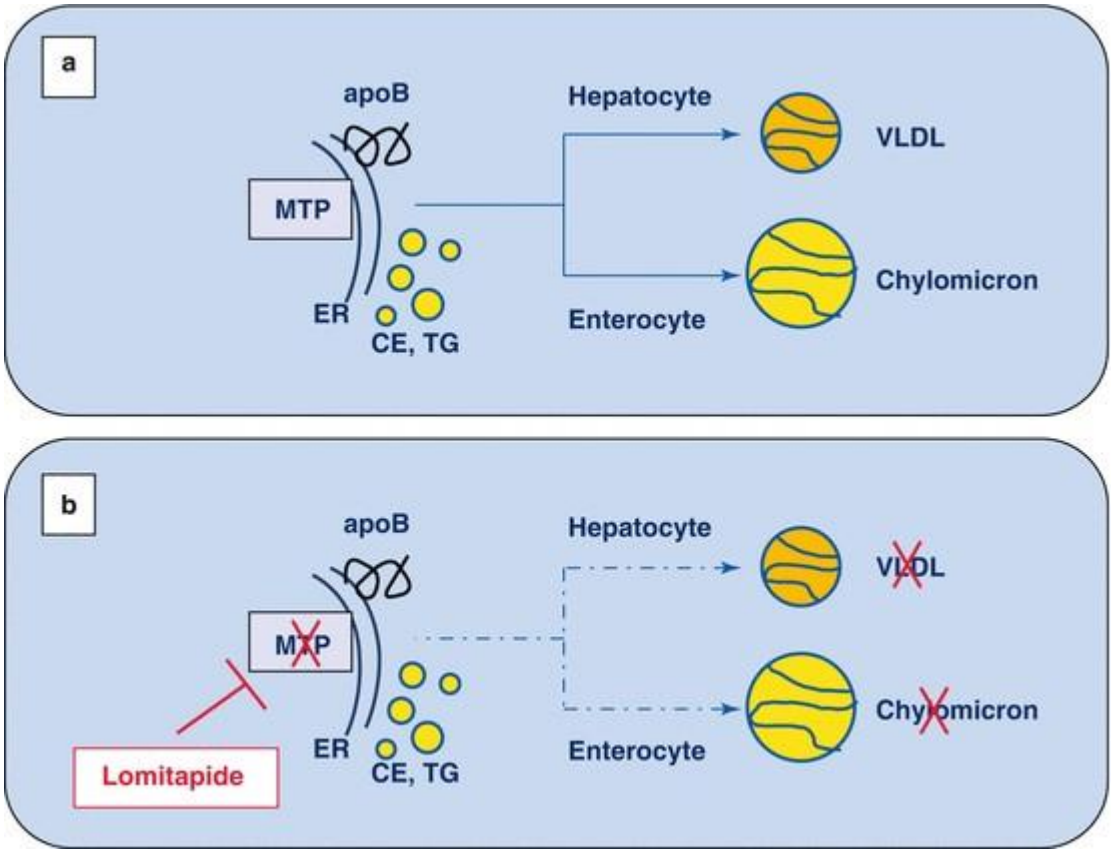
2.3.1 الدور الحيوي لـ MTTP:

البروتين الميكروزومي الناقل لثلاثيات الغليسيريد MTTP عبارة عن بروتين مرتبط بالشبكة الإندوبلازمية، يتم التعبير عنه في الخلايا الكبدية والخلايا المعوية، يتوسط MTTP نقل الليبيدات المعتدلة (ثلاثيات الغليسيريد وأسترات كولسترول) إلى عديدات الببتيد Apo B 100 وApo B -48 وبالتالي تعزيز تجمع VLDL والدقائق الكيلوسية، على التوالي.

بسبب دوره المحوري في تجميع وإفراز VLDL، فإن مثبطات ال - MTTP لها دور استراتيجي وهام في علاج اضطرابات الشحوم. تم تقييم مثبطات MTTP بواسطة تقارير عن المرضى الذين يعانون betalipoprotenemia، وهو اضطراب صبغي جسدي متنحي نادر يتميز بعيب غير وظيفي بنشاط MTTP، هؤلاء المرضى لديهم مستويات دوارنية منخفضة جداً من البروتينات الشحمية الحاوية على APO- B وذلك بسبب غياب إفراز VLDL وتقريباً حماية كاملة ضد تصلب الشرايين ولكن من ناحية أخرى تراكم كبدي لثلاثيات الغليسيريد مما يؤدي إلى تشحم وتضخم كبد، إسهال دهني، وارتفاع مستويات الأنزيم الكبدي ونقص في البروتينات المنحلة في الدهون.

2.3.2 دارسة فعالية Lomitapide في الدارسات التجريبية:

أكثر مثبطات MTTP دراسة وهو مشتق من H-Fluronce- Carboxamidc، فعال فموياً لدى كل من البشر وحيوانات التجربة. تمت الموافقة والترخيص من قبل الFDA عليه كدواء يتيم (وحيد) لخفض LDL- C في مرض HoFH.



الشكل 15: آلية عمل lomitapide

أثبتت الدراسات التجريبية الأولى فعاليته في تعديل التراكيز الدورانية للبروتينات الدهنية المسببة للتصلب الشرياني.
في دراسة مبكرة تم علاج الهامستر بال - lomitapide (بجرعة 1-6 kg/mg) ل 7 أيام حيث نتج تخفيض معتمد على الجرعة لكل من VLDL وLDL بنسبة تتراوح بين 80% إلى 90% وTG% من 8 إلى 49%. أدت المعالجة للانخفاض بمستويات HDL-C خاصة مع جرعة أعلى.

حققت الدراسة نفسها في فعالية ال lomitapide (WHHL) في الأرانب مرتفعة الصيغة الشحمية كنموذج للـ HoFH.
أشارت النتائج إلى أن المعالجة ب lomitapide بجرعة 10 mg /kg لمدة أسبوعين، أدت إلى تسوية مستويات البروتينات الشحمية الحاوية على apo- B.

تم اختبار فعالية الـ lomitapide على Zucker fatty rats كنموذج جيني لاضطراب الشحوم والسكر والمتلازمة الاستقلابية. أظهرت النتائج أن إعطاء جرعة واحدة من ال - Lomitapide أدت إلى انخفاض بال - TG في الدم بنسبة 35% و47% بجرعة 3.0- 1mg/kg على التوالي. أظهرت الجرعات المتعددة أيضاً نتائج انخفاض كبير بالـ TG (87% - 17%) والأحماض الدهنية (40% - 33%) وLDL-C (29%- 26) وكلها تعتمد على الجرعة. كان له تأثير مفيد بضبط توازن مؤكسد/مضاد أكسدة وتجلى ذلك بانخفاض مستويات lipid peroxidation وتحسن نشاط superoxide dismutase.

2.3.3 دارسة فعالية Lomitapide في الدارسات السريرية:

تم التحقق من فعالية lomitapide لأول مرة سريرياً على ستة مرضى يعانون من HoFH. في هذه الدراسة تمت المعالجة الفموية بجرعات معايرة 10.0 – 3.0 mg/kg لمدة 16 أسبوع، حيث أظهرت النتائج:

- انخفاض ملحوظ في الكولسترول الكلي (58% - 92.8%)
- انخفاض في TG 9.50% - 42.7%
- انخفاض في LDL-C (2.65% - 1.34%)
- وانخفاض في apo B (55.6% - 14.7%)

لكن لم يكن هناك تغيرات هامة في HDL- C و apoA- I و Lp(a).

تناولت دراسة أخرى التأثير الخافض للشحوم الناتج عن تثبيط ال - MTTP خلال 12 أسبوع من المعالجة لدى مرضى ارتفاع الكوليسترول. تم إعطاء الدواء بجرعات متزايدة من 5 وحتى 10 mg مما أدى إلى:

- انخفاض في LDL-C البلازما بنسبة 23% عند استخدامه كعلاج وحيد وبنسبة 34% بالمشاركة مع ezetimibe 10 mg/d
- انخفاض بـ ApoB بنسبة (24% و37%)
- وانخفاض بـ Lp(a) (17% و16%)

لم يكن هنالك تغيرات كبيرة بالـ TG.

أما بالنسبة لنتائج المرحلة الثالثة من المعالجة بالـ lomitapide بجرعة تتراوح (560 mg/dl) خلال 78 أسبوع لدى مرضى HoFH لوحظ انخفاض كبير:
بال - LDL-C (50%، 44% و38%) في الأسابيع (26، 56، 78) على التوالي وال TG (45% و29% و31%) وال - apoB (49% و45% و43%) وLpa (15% و19%) في الأسابيع (26 و 56)

وعلى الرغم من وجود دليل لارتفاع دهون الكبد ومستويات أنزيمات الكبد ولكن هذا الارتفاع كان خفيف إلى معتدل ويبدو أنها لم تفوق فوائد لوميتابيد في هؤلاء المرضى.

يتواجد اللوميتابيد بالاسم التجاري Juxtapide في الولايات المتحدة الأمريكية وLojuxta في أوروبا.



الشكل 16: أشكال وعيارات lomitapide

2.4 . الأدوية التي تستهدف ANGpTL3

Angiopoietin-like 3 عبارة عن بروتين مشابه للأنجيوبويتين يتواجد في الكبد، تتمثل إحدى أدواره البيولوجية في تثبيط الليبوبروتين ليباز LPL و الليباز البطاني endothelial lipase. أي أنه يستهدف استقلاب TG وينظم مستويات الليبيدات في البلازما.
تسبب الطفرات التي تؤدي إلى فقدان الوظيفية إلى انخفاض في LDL وHDL وTG وبالتالي يمكن أن يكون هذا البروتين هدفاً جذاباً في علاج ارتفاع شحوم الدم المشترك combined Hyper-lpidemia.

2.4.1 IONIS- AnGPTL3-LRX أو Vupanorsen:

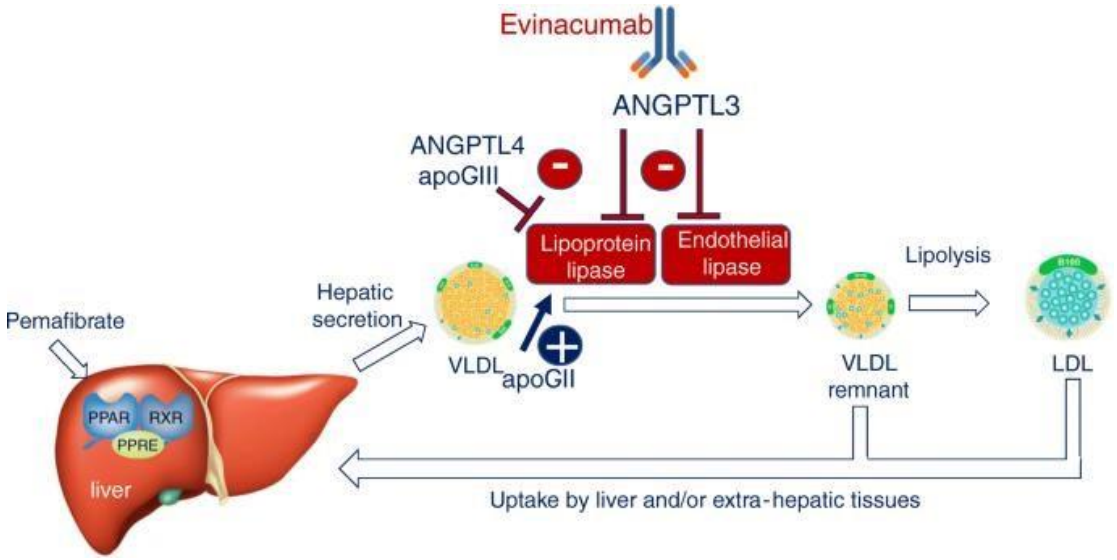
عبارة عن ASO يستهدف ANGPTL-3. أظهرت المرحلة الأولى في التجارب السريرية أن استخدام جرعات متكررة من IONIS- AnGPTL3-LRX خفضت TG بنسبة 1.63% -2.33 وLDL بنسبة 9.32% - 3.1 وVLDL بنسبة 60% -9.27 عند مرضى فرط شحوم الدم الثلاثية. تجرى المرحلة الثانية في التجارب السريرية على مرضى ارتفاع TG والسكري NAPLDs.

2.4.2 ARO-ANG3

وهو عبارة عن siRNA يستهدف ANGPTL-3. تمت دراسته على 17 مريض ارتفاع كوليسترول دم عائلي بجرعات 100 و200 و300 مغ. خفض ARO-ANG3 بشكل كبير متوسط مستويات ANGPTL3 بين 62-92٪ في الأسبوع 16 بطريقة تعتمد على الجرعة. تم تخفيض LDL-C (23-37٪) وTG (25-43٪) باستمرار في جميع الجرعات.

2.4.3 Evinacumab

وهو عبارة عن ضد وحيد النسيلة معاكس لـ ANGPTL-3 حيث يخفض من LDL- C بنسبة أكثر من 50% في الجرعات العالية وله آثار جانبية قليلة.



الشكل 17: آلية عمل Evinacumab

تم تقييم فعالية وأمان الدواء في دراسات قام بها Resenson وآخرون عن طريق إعطاء الدواء حقناً وريدياً وحقناً تحت الجلد عند مرضى ارتفاع الكولسترول وشحوم الدم المعند على العلاج التقليدي مثل الستاتينات.على الرغم من جرعاتها العالية بالمشاركة مع PCSK9 inhibitors مع أو بدون وجود Ezetimibe.

تمت هذه الدراسات في 85 منطقة تابعة ل 80 دولة مختلفة. حيث تم تسجيل 272 مريض إما بـ HeFH أو HoFH ومشخص لديهم CVD ومرضى HeFH مثلوا 70%.

تلقي العلاج كان إما بش كل حقن تحت الجلد أو حقن وريدي وبجرعات مختلفة، فالوريدي كان يعطى كل 4 أسابيع أما تحت الجلد كل أسبوع أو أسبوعين مع اختلاف في الجرعة. من بداية العلاج وحتى الأسبوع 16، أعطي الدواء حقناً تحت الجلد 450 mg – 300 أسبوعياً 300mg كل أسبوعين. أما الوريدي 5mg و 15 mg حتى ظهر الاختلاف في مستويات LDL. خلال الدراسات لوحظ أن كل الليبوبروتينات انخفض مستواها عند إعطاء evinacumab ما عدا Lipoprotein (a) حيث أنه خفض بشكل واضح LDL-C بنسبة أكثر من 50% عند مرضى ارتفاع الكولسترول و الشحوم المعند على الستاتينات مع وجود آثار جانبية قليلة.

تضمنت التأثيرات الجانبية:

- تفاعلات في موقع الحقن تحت الجلد بنسبة 6% و3% مع Placebo
- ألم عضلي بنسبة 5% و5% مع placebo.

أما في الحقن الوريدي:

- ألم بطني بنسبة 6%
- وهن عام 7%
- غثيان بنسبة 7%

الآثار الجانبية التي تطلبت إيقاف الدواء لوحظت فقط مع الجرعات العالية منه.

النتيجة الأخيرة للدراسات كانت أن Evinacumab يخفض من TG المرتبطة بإحداث تصلب الشرايين ويخفض من تراكيز Apo B ويخفض أيضاً من HDL- C في حين أن مثبطات PCSK9 لا تخفض من مستويات TG.

قيود الدراسة:

1. حجم الجرعة
2. مجموعات صغيرة من الأشخاص.
3. عدم التنوع العرقي.
4. فقط ثلي المرضى كانوا معالجين بـ Ezetimibe
5. قصيرة المدى.
6. لم يقدم بيانات كافية من النتائج.
7. أطباء القلب كانوا يحتاجون إلى عوامل إضافية من الأدوية لعلاج الارتفاع الشديد في LDL-C

2.5 الأدوية التي تستهدف Apo-C III

يفرز Apo-C III من الكبد والأمعاء الدقيقة، ويوجد في البروتينات الشحمية الغنية بالدهون الثلاثية مثل VLDLو chylomicrons

يثبط Apo-C III الليبوبروتين ليباز والليباز الكبدي، يعتقد أنه يمنع القبط الكبدي للجزيئات الغنية بالدهون الثلاثية. تؤدي الزيادة في مستويات Apo C-III إلى حدوث زيادة شحوم الدم. تشير الأدلة الحديثة إلى دور Apo-CIII داخل الخلايا في تعزيز تجميع وإفراز جسيمات VLDL الغنية بثلاثيات الغليسيريد من الخلايا الكبدية.

يساهم الإفراط في التعبير عن Apo-C III في الإصابة بتصلب الشرايين مما يزيد من خطر الإصابة بأمراض القلب التاجية بمقدار ثلاثة أضعاف تقريباً . يؤخر Apo-C III تقوي الجزيئات الغنية بالدهون الثلاثية. ترتبط جزيئات HDL التي تحمل Apo-C III بزيادة خطر الإصابة بأمراض القلب التاجية وليس انخفاضها. لذلك يعد استهداف Apo-C III من الاستراتيجيات الخافضة لشحوم الدم.

2.5.1 Volanesorsen

عبارة عن ASO يستهدف Apo-C III وتسلسل mRNA وبالتالي يقلل من مستويات TG عند مرضى فرط كوليسترول الدم العائلي وهذا المرض عبارة عن ارتفاع شديد في شحوم الدم عائد إلى نقص في Lipoprotein Lipase أو طفرات في البروتينات التي تعزز نشاط LPL. في دراسات المرحلة الثالثة تم إعطاء Volanesorsen تحت الجلد 300 mg لمرضى فرط كوليسترول الدم العائلي وفي الأسبوع الثالث عشر لوحظ انخفاض في TG بنسبة 77% دون آثار جانبية.

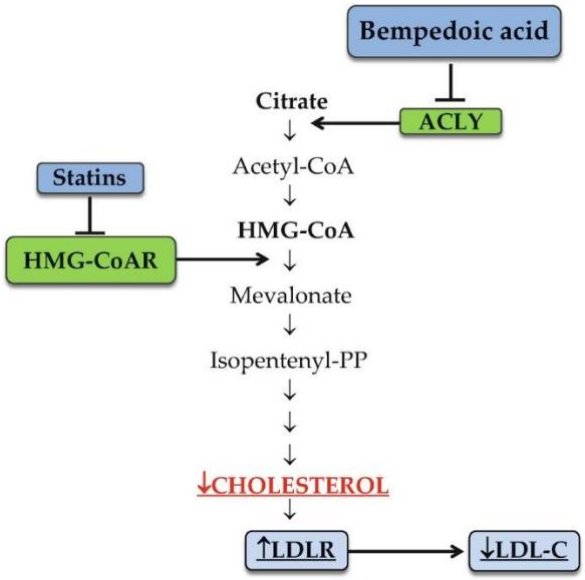
الدواء مسوق في أوروبا تحت اسم ®Waylivra من قبل شركة Akcea Therapeutics وهناك أضداد موجهة ضد Apo-C III قيد الدراسة.



الشكل 18: الشكل التجاري من Volanesorsen

Bempedoic acid 2.6

هو عبارة عن طليعة دواء يتفعل أنزيمياً ليعطي مركب يثبط ATP citrate lyase الأنزيم المشارك في الاصطناع الحيوي للكوليسترول في الكبد. حصل على موافقة FDA في شباط 2020.



الشكل 19: آلية عمل Bempedoic acid

الدواء مسوق بالاسم التجاري NEXLETOL من قبل شركة ESPERION.

يستخدم كعامل مساعد للحمية والعلاج بأقصى جرعة قابلة للتحمل بالستاتينات لعلاج البالغين المصابين بفرط كوليسترول الدم العائلي متغاير اللواقح أو مرضى أمراض القلب والأوعية الدموية التي تتطلب خفضاً إضافي اً لـ LDL-C.



الشكل 20: الشكل التجاري المسوق من Bempedoic acid.

2.7 العلاجات الجينية

يعتمد العلاج الجيني الفيروسي وتقنية CRIsPR/cas على تنظيم الاستنساخ والتعديل الجيني.

2.7.1 العلاج الجيني بوساطة نواقل فيروسية Viral Vector Mediate Gene Therapy:

يتضمن العلاج الجيني الفيروسي توصيل ترميز حمض نووي محدد لجين علاجي لعلاج الأمراض الكامنة.

تعد الفيروسات المرتبطة بالفيروسات الغدية Adeno-associated viruses (AAVs) هي واحدة من الأكثر انتشاراً وتستخدم كنواقل فيروسية وذلك بسبب كفاءتها العالية وقدرتها على دخول الخلايا الجسدية المنقسمة وغير المنقسمة.

نواقل العلاج الجيني AAV هي جس يما ت AAV مؤشبة غير مغلفة تفتقر إلى القدرة على التكاثر ويمكنها استيعاب ما يصل إلى 5 كيلو بايت من المادة الوراثية .نظراً لتركيبها الحيوي وبنيتها البسيطة وحقيقة أن AAVs غير مرتبطة بأي مرض معروف، تعتبر AAVs واحدة من أكثر أساليب العلاج الجيني جاذبية وأماناً.

2.7.1.1 Alipogenic tiaparvovec (Glybera):

هو نوع مصلي من نواقل AAV علاجي مصمم بشكل فعال لتقليل مستويات TG في الدوران البلازمي عن طريق إدخال جين LPL وظيفي إلى الجسم.

وقبل تسويقه لم يكن هناك علاج لعوز ال LPL وهو اضطراب صبغي جسدي متنحي نادر جداً ولكنه مدمر يهيئ المرضى لارتفاع شحوم الدم، الورم الصفراوي والمضاعفات التي تهدد الحياة مثل التهاب البنكرياس.

ويعتبر الأليبوجين هو أول علاج جيني مقبول من وكالة الأدوية الأوروبية ولكن وبعد 5 سنوات من طرحه في السوق عام 2012، قررت الشركة المصنعة عدم متابعة تجديد ترخيص السوق في أوروبا بسبب السعر الغالي جداً المحطم للأرقام القياسية مقارنة بالنتائج العلاجية والفائدة.

بما أن الغالبية العظمى من مرضى فرط كولسترول الدم العائلي متماثل اللواقح (HoFH) لديهم عيوب جينية في مستقبل LDL R، جعل العلاج الجيني بجينات الـ LDL-R الحل الأمثل لدى مرضى HoFH. يقوم الناقل (RGXSO1, AAV8.TBG.hLDLR (Regenxeio بإيصال جين مستقبلات LDL إلى المرضى الذين لديهم خلل في كلا الأليلين المرمزين للمستقبلات.

تمت دراسة هذا الناقل على نطاق واسع على الفئران والكائنات الأخرى غير البشرية حيث أنه في الدراسات قبل السريرية تم إعطاء الفئران التي لديها نقص في LDL-R حقن وريدي (حقنة واحدة) في الذيل إما لجين LDL-R الفأر بجرعات متوسطة أو منخفضة أو كبيرة أو جين LDL-R البشري بجرعة عالية.

أظهرت جميع الفئران المعالجة بـ AAV انخفاضاً ملحوظاً في مستويات الكوليسترول في البلازما ولا توجد سمية محددة للجرعات تم تسجليها. حيث أن الكولسترول انخفض بنسبة تزيد عن 80% في مجموعة الجرعة المتوسطة وهي أعلى جرعة مقترحة للتجربة السريرية.

يدرس AAV8. TBG. HLDLR في الطور الأول والثاني من المعالجة السريرية مفتوحة التسمية (NCT02651675) والنتائج متوقعة أن تظهر قريباً.

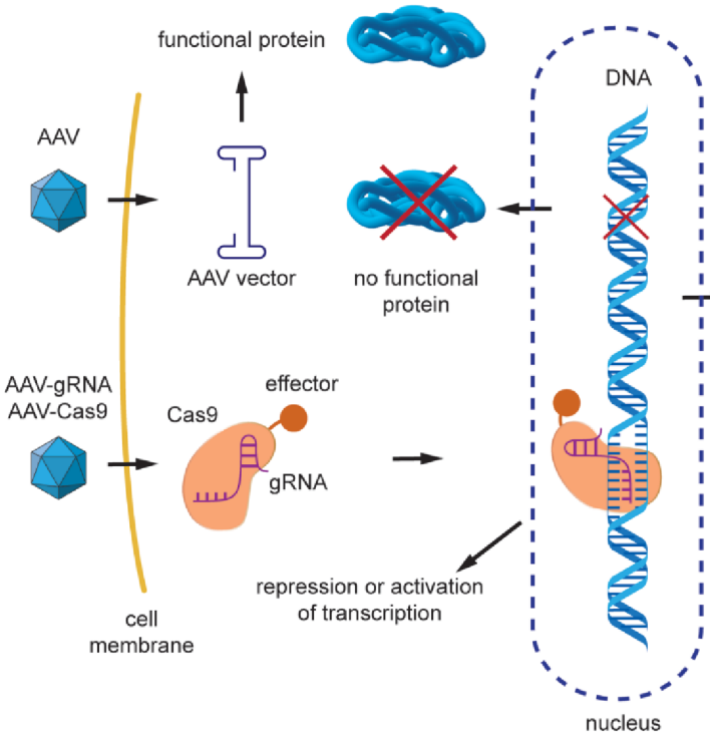
2.7.1.2 النواقل الفيروسية الأخرى المستخدمة في العلاج الجيني:

Lentiviruse (LV) (الفيروسات البطيئة) قادرة على الاندماج في هذه الخلايا غير المنقسمة مزوداً إياها بتعبير جيني ثابت وطويل الأمد عن الجين المنقول وهذه النواقل تعتبر اختياراً هاماً نظراً لأن سعة تحميلها تصل إلى 8 كيلو بايت وتحفز فقط استجابة مناعية معتدلة.

في دراسة حديثة بينت أن LV التي تحمل LDL-R كعلاج جيني لارتفاع شحوم الدم، حقنت في أرانب التي تعاني من فرط شحوم دم وارثي والتي تفتقر بشكل طبيعي إلى LDL-R وظيفي. أظهرت النتائج أن نقل جين LV-LDLR إلى كبد أرنب خفض مستويات الكولسترول الكلي بنسبة 18% بعد أربعة أسابيع من نقل الجين و47% بعد عام واحد. وافقت إدارة الغذاء والدواء على أول علاج جيني محمل على LV tisagenlecleucel في عام 2017 لعلاج الأورام اللمفاوية الحادة اللوكيميا مما يشير إلى أن LV يمكن أن توفر أداة فعالة أيضاً لعلاج اضطرابات الدهون.

2.7.2 العلاجات الجينية الفريدة المعتمدة على CRISPR/ Cas9 في الدارسات قبل السريرية:

التعديل الجيني بطريقة CRISPR هي إحدى تقنيات الهندسة الوراثية في البيولوجيا الجزيئية التي يمكن من خلالها تعديل جينومات الكائنات الحية. يعتمد على نسخة مبسطة من نظام الدفاع البكتيري المضاد للفيروسا ت CRISPR-Cas9. من خلال توصيل نوكلياز Cas9 المرتبط مع RNA دليل صناعي (gRNA) في الخلية، يمكن قطع جينوم الخلية في الموقع المطلوب، مما يسمح بإزالة الجينات الموجودة و/ أو إضافة الجينات الجديدة في الجسم الحي.

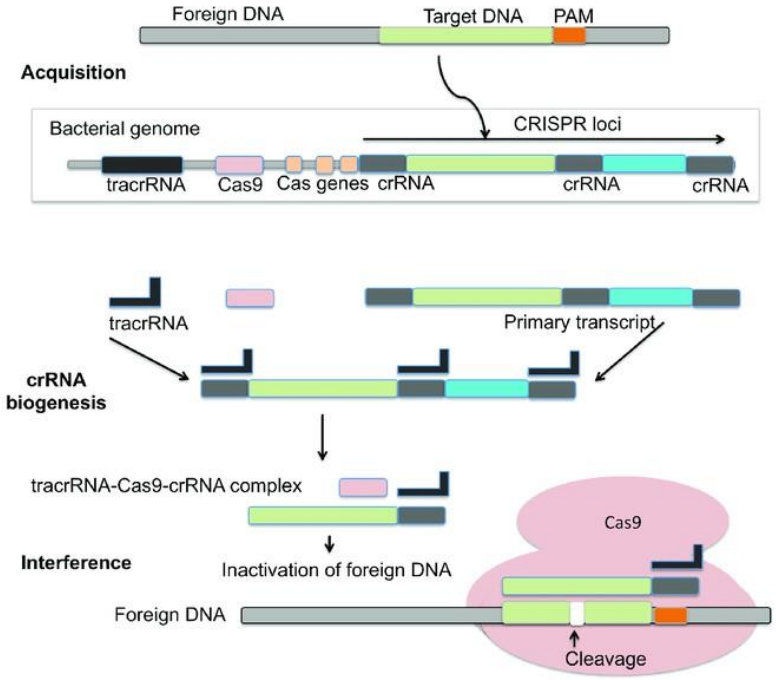


الشكل 21: تقنية CRISPR/ Cas9

CRISPR وهي عبارة عن مكررات قصيرة متجمعة ومتباعدة بانتظام ومتناظرة

حيث أن الطفرات المعطلة التي تحدث بشكل طبيعي في PCSK9 وApoc-III وANGPTL3 أظهرت بأنها واقية من تصلب الشرايين. يعتبر تقليد هذه الأنماط الظاهرية بمساعدة تقنية CRISPR/Cas9 علاج جديد واعد لفرط شحوم الدم وتصلب الشرايين.
أظهرت الدراسات التي أجريت على الفئران أن تثبيط PCSK9 باستخدام S.pyogencs cas9 مع RNA دليل معبأ في ناقل AV وكذلك S.aureus Cas9 أصغر معبأ في ناقل AAV ، نتج عنه إنقاص تركيز البروتين PCSK9 بنسبة 90% وخفض مستويات الكولسترول في البلازما بشكل ملحوظ دون آثار جانبية ملحوظة.

والأهم من ذلك، كان تثبيط PCSK9 والذي تم تحقيقه في فئران التجربة المزروعة بخلايا الكبد البشري مما يشير إلى إمكانية استخدام تقنية كريسبر/ كاا 9 في خلايا وأنسجة البشر. وأظهرت الدراسات أن استخدام AV متباينة لـCRISPR/Cas9 خفض تنظيم ANGPTL3 الفعال وخفض الدهون الثلاثية والكوليسترول مما يشير إلى إمكانية علاج ارتفاع شحوم الدم المشتركة بطرق أخرى.



الشكل 22: آلية وعمل تقنية CRISPR/ Cas9

2.7.3 العلاج باستخدام RNA غير مشفر Non-Coding RNA Therapy

انتشر استخدام حمض نووي ريبي غير مشفر كأداة علاجية على نطاق واسع.
Micro RNAs (miRNAs) الرنا الريبي الدقيق أو الصغير هو عبارة عن رنا داخلي المنشأ وحيد السلسلة بطول حوالي 22 نكليوتيد ووظيفته تنظيم التعبير الجيني بعد النسخ.

تنظم الـ miRNAs العديد من الجينات الرئيسية المتعلقة باستقلاب الشحوم وأظهرت دراسة حديثة قدرتهم العلاجية، عن طريق حقن Lentivirusa (LV) ب ـ miR-98 المنظم للـ 2(-SREBp). وحدوث انخفاض كبير في مستويات الكوليسترول في الدم والكبد لدى الفئران من دون تحري سمية كبدية.

2.7.4 العلاج باستخدام الـ RNA الطويل غير المرمز:

من الطرق الأخرى العلاجية لاضطراب الدهون استخدام الـ RNA غير المرمز الطويل والذي يتألف من 200 نكليوتيد أو أكثر وتنظم عملية التعبير الجيني بطرق متعددة، حيث أن حقن وريدي للذيل لدى الفئران long non- coding RNA lexis الموضوعة في ناقل AAVS (AAV8. hTBG- Lexis) أدى إلى انخفاض كبير في الكوليسترول الكلي وTG مع انخفاض تصلب الشرايين لدى الفئران وحالياً يتم تسليط الضوء على الإمكانات العلاجية للـ RNAs الطويلة غير المشفرة لعلاج اضطرابات الدهون.

2.7.5 أهداف بديلة Alternative targets:

يتم استكشاف وسطاء جدد لاستقلاب الشحوم باستمرار لإنشاء طرق أكثر انتقائية لتشخيص ومنع تطور الأمراض القلبية الوعائية CVD. حيث يوفر الجينوم والـ exome المرتبط به نظرة هامة لأهداف جديدة فعالة من خلال دراسات تحديد المتغيرات الجينية.

وجدت مواقع جديدة مرتبطة مع وجود اضطراب بشحوم الدم بشكل متكرر على الـ RNA المشفر للبروتينات والـ RNA غير المشفر. ومع ذلك لا توفر دراسات الارتباط بالجينوم طرقاً وظيفية مميزة للمواضع المستهدفة وبالتالي يتم إجراء الدراسات التقليدية in vivo (اي في الجسم الحي) وذلك من أجل العثور على ارتباطات وظيفية بين الجينات واضطرابات الشحوم.

على سبيل المثال 3VEGFR وروابطه VEGF-C و VEGF-A هي من العوامل المعروفة لتوليد الأوعية الدموية واللمفاوية لكنها أظهرت مؤخراً أنها تنظم استقلاب البروتينات الشحمية عن طريق تعديل امتصاص الليبيدات (الدهون) والتعبير عن المستقبلات الكبدية. ولوحظ وجود مستويات غير طبيعية من VEGF-C وVEGF-D في البلازما لمرضى CVD قد أثبتت أنها تنبأ بارتفاع معدل الوفيات إلى جانب فشل القلب والرجفان الأذيني والسكتة الدماغية مما يوحي بأهمية عوامل النمو في أمراض الـ CVD.

ولا تزال الأمراض القلبية الوعائية السبب الرئيسي للوفاة في العالم الغربي واضطراب شحوم الدم هو عامل الخطر رقم واحد. إن تطوير العلاجات الجديدة القائمة على الحمض النووي الريبي والعلاج الجيني الفيروسي يوفر علاجاً أكثر انتقائية وتحديد وفعالية في التعامل مع الاضطرابات المعقدة والاضطرابات الشحمية المدمرة. وتوفر علاجاً هاماً للمرضى الذين لم يستفيدوا من العلاجات التقليدية وبالتالي التخفيف من عبء الأمراض القلبية الوعائية CVD والعديد من هذه الأدوية بين المرحلة 1 إلى المرحلة 3 من التطوير والعديد منها يتم استكشافه في الجسم الحي (in vivo) ويتوقع اعتماد البعض منها في الاستخدام السريري.

الفصل الثالث

الحالات السريرية

3 الحالات السريرية:

3.1 الحالة الأولى: فرط شحوم الدم مع احتشاء قلبي

3.1.1 معلومات المريض:

- العمر: 54 سنة
- الجنس: ذكر
- القبول: إسعاف
- الشكوى: ألم صدري ضاغط منذ 3 ساعات
- القصة: مدخن شره، بدانة، لا يتابع نظام غذائي صحي، نظام غذائي غني بالدهون الحيوانية
- التحاليل: Cholesterol: 295 mg/dL ، LDL: 205 mg/dL، HDL: 32 mg/d، TG: 270 mg/dL
- Troponin مرتفع
- ECG: ST depression
- التشخيص: فرط شحوم دم شديد غير ضبوط NSTEMI
- العلاج: Aspirin + Clopidogrel، Atorvastatin عالي الجرعة، Heparin، تعديل نمط الحياة

3.2 الحالة الثانية فرط ثلاثيات الغليسريد مع التهاب بنكرياس

3.2.1 معلومات المريض:

- العمر: 45 سنة
- الجنس: أنثى
- القبول: إسعاف داخلي
- الشكوى: ألم بطني شديد مفاجئ وإقياء
- القصة: سكري نمط2 غير مضبوط، بدانة، تتناول أطعمة دسمة بكثرة
- التحاليل: TG: 1100 mg/dl وCholesterol: 320 mg/dL ، Lipase مرتفع جداً، Glucose: 280 mg/dL
- الإيكو: علامات التهاب بنكرياس
- التشخيص: Acute pancreatitis، فرط ثلاثيات الغليسريد الشديد
- العلاج: صيام، سوائل وريدية، ©Insulin infusionتخفيض© TG، لاحقا Fibrates

3.3 الحالة الثالثة فرط شحوم دم وراثي Familial Hypercholesterolemia©

3.3.1 معلومات المريض

- العمر 28 سنة
- الجنس ذكر
- القبول: عيادة خارجية
- الشكوى: نتوءات صفراء على الأوتار، قصة عائلية
- القصة: الأب توفي بعمر 45 بسبب جلطة قلبية
- المريض نشيط، بدون بدانة، لا يدخن
- الفحص السريري: Xanthomas على وتر أخيليس، Xanthelasma حول العين
- التحاليل: Cholesterol: 360 mg/dL، LDL: 270 mg/dL، TG طبيعي
- التشخيص: Familial Hypercholesterolemia
- العلاج: High-intensity statin، إضافة Ezetimibe، في الحالات الشديدة PCSK9 inhibitors

المراجع:

[1]New LDL_Cholesterol lowering therapies:pharmacology,clinical trials,and Relevance to Acute coronary syndromes by Amirhossein Sahebkar ,pharmD ,phD,and Gerald F.Watts,MD published :June 26,2013 :1083-1086

[2]Evolocumab and Clinical Outcomes in patients with cardiovascular Disease by Marc S.Sabatine,M.D.,Robert P.Giugliano,M.D.,Anthony C.Keech,M.D.,Narimon Honarpour,M.D.,ph.D.,Stephen D.Wiviott,M.D.,Sabina A.Murphy,M.P.H.,Julia F.Kuder,M.A.,Huei Wang,Ph.D.,Thomas Liu,ph.D.,Scott M.Wasserman,M.D.,Peter S.Sever,Ph.D.,F.R.C.P.,and Terje R.Pedersen,M.D.,for the fourier steering committee and Investigators published: May 4,2017:1714-1721

[3]Alirocumab and cardiovascular Outcomes after Acute coronary syndrome by G.GSchwartz,P.G. Steg,M.Szarek,D.L.Bhatt,V.A.Bittner,R.Diaz,J.M.Edelberg,S.G.Goodman,C.Ha notin,R.A.Harrington,J.W.Jukema,G.Lecorps,K.W.Mahaffey,A.Moryusef,R.Po dry,K.Quintero, M.T.Roe,W.J.Sasiela,J.F.Tamby,P.Tricoci,H.D.White,and A.M.Zeiher published :November 29,2018:1719-1721

[4]Inclisiran for the treatment of hypercholesterolaemia:implications and unanswered questions from the ORION trials by Arjen J.Cupido and John J.P. Kastelein published:2020;E136-E137

[5]New LDL_Cholesterol lowering therapies:pharmacology,clinical trials,and Relevance to Acute coronary syndromes by Amirhossein Sahebkar,pharmD,phD,and Gerald F.Watts,MD published :June 26,2013:1086-1090

[6]New LDL_Cholesterol lowering therapies:pharmacology,clinical trials,and Relevance to Acute coronary syndromes by Amirhossein Sahebkar,pharmD,phD,and Gerald F.Watts,MD published :June 26,2013:1090-1093

[7]A New Treatment for Refractory Hyperlipidema by Michael H. Crawford , MD, Editor published:December 9,2020:1-2

[8]The future of lipid-lowering Therapy by Willemien van Zwol,Antione rimbert and Jan Albert Kuivenhoven
published :23 ,July,2019:5-7

[9]Recent advances in novel therapies for lipid disorders by Annakaisa Tirronen, Krista Hokkanen, Tania Vuorio and Seppo Yla-Herttuala published :22, June 2019 :R50-R53