الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

مقارنة بين أتورفاستاتين وروزوفاستاتين في الأثر الخافض للشحوم عند المرضى السكريين

Comparison between Atorvastatin and Rosuvastatin in Lipid-Lowering Effect among Patients with Diabetes

بحث علمي أعد لنيل إجازة الماجستير في أمراض القلب والأوعية

إعداد طالب الدراسات العليا

قتيبه زياده

إشراف

الأستاذ المساعد الدكتور

أحمد رشيد السعدي

قسم الأمراض الباطنة

شعبة أمراض القلب والأوعية

2022 م / 1443 هـ

قرار لجنة الحكم

تصريح

أصرّح بعلمي الكامل وقبولي:

1. أنكل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو جزء منه خارج إطار الجامعة.
2. بأن البحث الموصوف في الرسالة بعنوان (مقارنة بين أتورفاستاتين وروزوفاستاتين في الأثر الخافض للشحوم عند المرضى السكريين) لا يوجد أي جزء منه قد تم أخذه بالكامل من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في هذه الجامعة أو جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي وأن كافة الاعمال والنتائج المذكورة هي نتيجة مجهود شخصي وبتوجيه من الأستاذ المشرف وأن أي معلومات أو نتائج أخرى ذكرت قد نسبت إلى مصادرها ومؤلفيها في النص وفي قائمة المراجع

الاسم والتوقيع

قتيبـــة زيـــادة

شكر وتقدير

أتقدم بالشكر الجزيل إلى كل من ساهم في إنجاز هذه الرسالة ولو بكلمة، وأخص بالذكر:

والدي الغالي... الذي لولا حرصه وتشجيعه وتعبه لما تمكنا من تحمل أعباء الحياة

والدتي العزيزة... بدعواتها الصادقة فتحت لنا طريقاً منيراً في سبيل العلم

زوجتي... التي كانت رفيق دربي وسندي في السراء والضراء ومعها تجاوزت الصعاب

أخوتي وأخواتي... الذين شدوا عضدنا وكانوا رفقة الدرب

الأستاذ أحمد رشيد السعدي... المشرف على عملي والذي كانت توجيهاته سبباً لوصول الهدف

أساتذتي... منار العلم والعمل... الذين حملوا لنا الراية لنسير على الطريق

رفاقي... زملاء العلم والعمل

كلية الطب البشري ومشفى المواساة والأسد الجامعي بكوادرها كافة...

إلى كل مريض نسأل له العافية... ونرجو أن نكون قد قدمنا له ما أوجبه علينا علمنا...

الفهرس:

جدول المحتويات

فهرس الأشكال ..... - 8 -

فهرس الجداول ..... - 8 -

قائمة الاختصارات ..... - 9 -

الملخص ..... - 11 -

الجزء التمهيدي ..... - 13 -

الجزء الأول: الدراســة النظريــة ..... - 21 -

الفصل الأول: إمراضيات التصلب العصيدي ..... - 22 -

أولاً: التصلب العصيدي Atherosclerosis ..... - 22 -

1. مقدمة Introduction: ..... - 22 -

2. وبائيات التصلب العصيدي Epidemiology: ..... - 23 -

3. التطور الطبيعي والمظهر السريري لداء الشرايين الإكليلية Natural History and Clinical Manifestations of Coronary Artery Disease: ..... - 25 -

4. عوامل الخطر للتصلب العصيدي Atherosclerosis Risk Factors: ..... - 28 -

ثانيًا: دور الشحوم في حدثية التصلب العصيدي Lipids role in atherosclerosis ..... - 31 -

1. مقدمة Introduction: ..... - 31 -

2. تصنيف البروتينات الشحمية Lipoproteins Classification: ..... - 31 -

3. شذوذ شحوم الدم Dyslipidemia: ..... - 32 -

4. البروتينات الشحمية والتصلب العصيدي Lipoproteins and Atherosclerosis: ..... - 33 -

ثالثًا: تطور التصلب العصيدي Atherosclerosis Development: ..... - 38 -

1. مقدمة: ..... - 38 -

2. تطور الخطوط الشحمية المبكرة Early Fatty Streaks Development: ..... - 38 -

3. العصيدة الليفية المبكرة Early Fibroatheroma: ..... - 39 -

4. العصيدة المتقدمة، العصيدة الليفية رقيقة الغطاء وتمزقها Advancing Atheroma, Thin-cap Fibroatheroma and its Rupture: ..... - 40 -

5. تطور الآفة المعقدة Complex Lesion Development: ..... - 41 -

رابعًا: الداء السكري والتصلب العصيدي Diabetes and Atherosclerosis ..... - 43 -

1. تشخيص الداء السكري وما قبل السكري Diagnosis of Diabetes and Prediabetes: ..... - 43 -

2. تقييم الخطورة القلبية الوعائية لدى مرضى السكري وما قبل السكري Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes and prediabetes: ..... - 44 -

3. تصنيف مستوى الخطورة القلبية الوعائية لدى مرضى السكري Stratification of Cardiovascular Risk in Diabetics: ..... - 46 -

4. داء السكري وأثره على التصلب العصيدي Diabetes Effects on Atherosclerosis: ..... - 47 -

5. اعتبارات خاصة بالسكري والداء الإكليلي Diabetes and Coronary Artery Disease, Special Considerations: ..... - 48 -

الفصل الثاني: تدبير التصلب العصيدي عند السكريين ..... - 52 -

أولًا: الوقاية من الأمراض القلبية الوعائية لدى السكريين Prevention of Cardiovascular Disease among Diabetics ..... - 52 -

1. مقدمة Introduction: ..... - 52 -

2. نمط الحياة Lifestyle: ..... - 52 -

3. الغلوكوز Glucose: ..... - 53 -

4. ضغط الدم Blood Pressure: ..... - 53 -

5. الصفيحات الدموية Platelets: ..... - 54 -

6. الشحوم Lipids: ..... - 54 -

ثانيًا: خافضات الشحوم Lipid Lowering Agents ..... - 57 -

1. الستاتينات Statins: ..... - 57 -

1-1. مقدمة: ..... - 57 -

1-2. آلية العمل: ..... - 57 -

1-3. التأثيرات على الشحوم: ..... - 58 -

1-4. التأثيرات الجانبية والتداخلات الدوائية: ..... - 59 -

2. إزتيميب Ezetimibe: ..... - 62 -

3. مثبطات Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9: ..... - 63 -

ثالثًا: مقاربة العلاج الخافض للشحوم عند السكريين Lipid Lowering Treatment Approach in Diabetics- 64 -

1. الخطوط العلاجية Treatment Lines: ..... - 64 -

2. مراقبة العلاج Therapy Monitoring: ..... - 65 -

3. الأساس المنطقي لخفض Rationale for LDL-C Lowering (LDL-C): ..... - 66 -

4. الفوائد المرتبطة بخفض (LDL-C) Benefits Associated with LDL-C Lowering:..... - 66 -
4-1. توقيت وآليات الفائدة:..... - 66 -
4-2. تراجع التصلب العصيدي Regression of atherosclerosis: ..... - 67 -
4-3. تثبيت اللويحات العصيدية Plaque stabilization: ..... - 67 -
4-4. تقليل الالتهاب Inflammation reducing: ..... - 68 -
4-5. عكس سوء وظيفة البطانة Reversal of endothelial dysfunction: ..... - 68 -
4-6. انخفاض الأهبة للتخثر Decreased thrombogenicity: ..... - 69 -
4-7. انخفاض اللانظميات البطينية Reduction in ventricular arrhythmia:..... - 70 -
4-8. فوائد أخرى:..... - 70 -
5. تحديد هدف العلاج Establishing a Treatment goal: ..... - 70 -
رابعًا: توصيات تدبير شذوذ شحوم الدم بالأدوية الخافضة للشحوم في المرضى الذين يعانون من الداء السكري
Recommendations for the management of dyslipidemia with lipid-lowering drugs in patients with DM (ESC 2019)..... - 73 -
الفصل الثالث: دراسات مرجعية: ..... - 75 -
الجزء الثاني: الدراسة العملية ..... - 78 -
الفصل الأول: المواد والطرائق: ..... - 79 -
الفصل الثاني: النتائج والتحليل الإحصائي: ..... - 86 -
1. مواصفات عينة الدراسة: ..... - 86 -
2. توزع العينة حسب الجنس: ..... - 86 -
3. توزع العينة حسب العمر: ..... - 87 -
4. تواتر عوامل الخطر في العينة: ..... - 87 -
5. مقارنة مشعرات الشحوم بين المجموعتين عند بدء الدراسة: ..... - 88 -
6. مقارنة مستوى CRP بين المجموعتين عند بدء الدراسة: ..... - 89 -
7. توزع الحالات في المجموعتين وفق درجة الخطر: ..... - 90 -
8. مقارنة المتغيرات البدئية للمجموعتين: ..... - 90 -
9. مقارنة مشعرات الشحوم بين المجموعتين بعد ستة أسابيع من العلاج: ..... - 91 -
10. دراسة معدل انخفاض LDL بين المجموعتين: ..... - 91 -
11. معدل تحقيق الهدف العلاجي لـ LDL-C بين المجموعتين:..... - 93 -
12. معدل انخفاض الكولسترول الكلي بين المجموعتين: ..... - 93 -

13. معدل ارتفاع HDL-C بين المجموعتين: .....- 94 -

14. معدل انخفاض الشحوم الثلاثية بين المجموعتين: .....- 94 -

15. مقارنة مستوى CRP ومعدل انخفاضه بين المجموعتين بعد ستة أسابيع من العلاج: .....- 95 -

16. تواتر التأثيرات الجانبية: .....- 95 -

الخاتمة .....- 96 -

أولاً: مناقشة النتائج: .....- 96 -

ثانياً: الخلاصة: .....- 104 -

ثالثاً: محددات الدراسة: .....- 104 -

رابعاً: التوصيات: .....- 105 -

المراجع References .....- 106 -

Abstract .....- 115 -

فهرس الأشكال

الشكل 1 رسم تخطيطي للتاريخ الطبيعي لمتلازمات الشريان الإكليلي المزمنة. ..... - 26 -
الشكل 2 مراحل تطور التصلب العصيدي ..... - 42 -
الشكل 3 التوزع حسب الجنس في المجموعتين ..... - 86 -
الشكل 4 التوزع العمري للمجموعتين ..... - 87 -
الشكل 5 انتشار عوامل الخطر في العينة ..... - 88 -
الشكل 6 توزع الحالات وفق مستوى الخطورة ..... - 90 -
الشكل 7 معدل انخفاض LDL-C في المجموعتين ..... - 92 -

فهرس الجداول

الجدول 1 تشخيص الداء السكري (مستويات الغلوكوز مقدرة بمغ/دل) ..... - 44 -
الجدول 2 ملخص الأهداف العلاجية في تدبير مرضى السكري ..... - 55 -
الجدول 3 شدة العلاج بالستاتين ..... - 59 -
الجدول 4 توصيات لتدبير خلل شحوم الدم بالأدوية الخافضة للدهون لدى مرضى السكري[34] ..... - 73 -
الجدول 5 توزع عوامل الخطر في العينة المدروسة ..... - 88 -
الجدول 6 مستوى الشحوم البدئي في مجموعتي الدراسة ..... - 89 -
الجدول 7 مستوى CRP البدئي لمجموعتي الدراسة ..... - 89 -
الجدول 8 المتغيرات البدئية للمجموعتين ..... - 90 -
الجدول 9 مستويات الشحوم في العينة بعد العلاج ..... - 91 -
الجدول 10 معدل انخفاض LDL-C في المجموعتين ..... - 92 -
الجدول 11 معدل تحقيق الأهداف العلاجية ..... - 93 -
الجدول 12 معدل انخفاض الكولسترول الكلي ..... - 93 -
الجدول 13 معدل ارتفاع HDL-C ..... - 94 -
الجدول 14 معدل انخفاض الشحوم الثلاثية ..... - 94 -
الجدول 15 مستوى CRP بعد العلاج ..... - 95 -
الجدول 16 مقارنة بين دراستنا وبعض الدراسات العالمية ..... - 101 -

قائمة الاختصارات

2hPG	2 hours post prandial glucose
ABCA-1	ATP Binding Cassette Subfamily A Member 1
ABI	Ankle-brachial index
ACC	American College of Cardiology
ACEI	Angiotensin-converting-enzyme inhibitor
ACS	Acute coronary syndrome
ADA	American Diabetes Association
AHA	American Heart Association
ARB	Angiotensin II Receptor Blockers
ASCVD	Atherosclerotic cardiovascular disease
ATV	Atorvastatin
BP	Blood pressure
CAC	Coronary artery calcium score
CAD	Coronary artery disease
CCS	Chronic coronary syndromes
CK	Creatine kinase
CRP	C-reactive protein
CT	Computerized tomography
CTT	Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration
CVD	Cardiovascular disease
DBP	Diastolic blood pressure
DM	Diabetes mellitus
ECG	Electrocardiogram
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
FPG	Fasting plasma glucose
HbA1c	Glycated hemoglobin
HDL	High-density lipoprotein
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol
HF	Heart failure
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA
hs-CRP	High-sensitivity C-reactive protein
HTG	Hypertriglyceridemia
ICD	Implantable cardioverter-defibrillator
IDL	Intermediate-density lipoprotein
IFG	Impaired fasting glucose
IGT	Impaired glucose tolerance
IL-6	Interleukin 6

LDL	Low-density lipoprotein
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol
LDLR	low density lipoprotein receptor
Lp(a)	Lipoprotein a
LVEF	Left ventricle ejection fraction
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
MDA	Malondialdehyde
MI	Myocardial infarction
NCEP	The National Cholesterol Education Program
NO	Nitric oxide
NSTEACS	Non ST-segment elevation acute coronary syndrome
OGTT	Oral glucose tolerance test
PCI	Percutaneous intervention
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
pre-DM	Prediabetes
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosterone System
RPG	Random plasma glucose
RSV	Rosuvastatin
SAMS	Statin-associated muscle symptoms
SBP	Systolic blood pressure
STEMI	Myocardial infarction with ST-segment elevation
T1DM	Type 1 diabetes mellitus
T2DM	Type 2 diabetes mellitus
TC	Total cholesterol
TG	Triglyceride
TTE	Transthoracic echocardiography
ULN	Upper limit of normal
VLDL	Very low-density lipoprotein

الملخص

خلفية البحث: يعد اضطراب استقلاب شحوم الدم لدى مرضى الداء السكري من أهم عوامل الخطورة القلبية ويعد الداء السكري من العوامل المسرعة للتصلب العصيدي في الجملة الوعائية عامة والشرايين الإكليلية، وإن العلاج بخافضات الشحوم يساهم بشكل فعال في خفض الخطورة القلبية الوعائية عند مرضى السكري. وانطلاقًا من هذا المبدأ يهدف هذا البحث إلى دراسة الفعالية الخافضة للشحوم لكل من أتورفاستاتين وروزوفاستاتين والمقارنة بينهما من حيث قدرتهما على الوصول إلى الأهداف العلاجية المنصوح بها للتخفيض من الخطورة القلبية الوعائية وذلك عند مرضى الداء السكري.

الطرائق: الدراسة تجريبية معشاة معماة متوازنة الأذرع مقارنة بين الأتورفاستاتين والروزوفاستاتين بجرعات أتورفاستاتين مقابل روزوفاستاتين (20 مغ مقابل 10 مغ، 40 مغ مقابل 20 مغ، 80 مغ مقابل 40 مغ بالترتيب) بالفعالية الخافضة لمستويات الكولسترول منخفض الكثافة (وبشكل ثانوي خفض كولسترول المصل الكلي والشحوم الثلاثية والرافعة للكولسترول عالية الكثافة والفعالية الخافضة لمستويات CRP الكلي). أجريت على المرضى السكريين الذين لا يستخدمون خافضات الشحوم بين نيسان 2018 ونيسان 2020. بعد أخذ الموافقة المستنيرة وتوزيع المجموعات تم سحب المشعرات المخبرية البدئية ثم إعطاء العلاج لمدة ستة أسابيع ثم إعادة التقييم المخبري بعدها.

النتائج: شملت الدراسة 387 مريضًا (187 من الذكور 48.3%) تم توزيعهم إلى مجموعتين تلقت الأولى أتورفاستاتين (195 مريضًا) والثانية روزوفاستاتين (192 مريضًا) متجانستين في المشعرات البدئية. بمتوسط عمر

53.3±7.8 سنة. بعد ستة أسابيع من العلاج كان معدل انخفاض الكولسترول LDL-C (−35.9% و−49.6% و−56.2%) باستخدام أتورفاستاتين بالجرعات (20 و40 و80 مغ بالترتيب)، بالمقابل كان المعدل (−40.6% و−54% و−59%) باستخدام روزوفاستاتين بالجرعات (10 و20 و40 مغ بالترتيب)، وبفارق مهم إحصائيًا لكافة الجرعات المتقابلة ($p < 0.05$). وفي ذات الوقت كان معدل تحقيق الهدف العلاجي أكبر في مجموعة الروزوفاستاتين (83.9%) مقارنة بالأتورفاستاتين (68.2%) وبفارق مهم إحصائيًا ($p < 0.001$).

الاستنتاج: روزوفاستاتين أكثر فعالية في خفض الكولسترول منخفض الكثافة وأكثر تحقيقًا للهدف العلاجي من أتورفاستاتين عند المرضى السكريين. وفي نفس الوقت كان أفضل في تحسين مشعرات الشحوم بالمجمل. مع فعالية خفض CRP متشابهة.

كلمات مفتاحية: اضطراب شحوم الدم Dyslipidemia، أتورفاستاتين Atorvastatin، روزوفاستاتين Rosuvastatin، الداء السكري Diabetes، الوقاية من الداء القلبي الوعائي ASCVD prevention، التصلب العصيدي Atherosclerosis.

الجزء التمهيدي

المقدمة:

تعد آفات القلب الإكليلية المسبب الأول للوفيات عالمياً في الدول المتقدمة، ويعد احتشاء العضلة القلبية ذروة لآفات القلب الإكليلية حيث ينجم عنه نخر وموت خلوي مع كل ما يسببه ذلك من تدهور في الوظيفة القلبية وحدثيات مرضية قد تنتهي بالوفاة علاوةً على الآلام التي يكابدها المرضى.

كما أن الإصابات الوعائية المحيطية أو الدماغية تشكل عبئاً كبيراً من النواحي الطبية والنفسية والاقتصادية على المرضى وذويهم وعلى المجتمعات ككل.

ترتبط سرعة تطور الحدثية العصيدية بعدة عوامل خطر في مقدمتها الداء السكري، وارتفاع التوتر الشرياني، والتدخين، والبدانة والعوامل المورثية.

يعد اضطراب استقلاب شحوم الدم لدى مرضى الداء السكري من أهم عوامل الخطورة القلبية ويعد الداء السكري من العوامل المسرعة للحدثية العصيدية في الجملة الوعائية عامة والشرايين الإكليلية بخاصة وتتسارع هذه الحدثية بوجود ارتفاع في شحوم الدم وبالأخص الكولسترول المحمول على البروتين الشحمي منخفض الوزن الجزيئي low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) وقد تؤدي بتطورها إلى نتائج كارثية من مراضة ووفيات.

ولوحظ في الدراسات أن الإصابات الوعائية الإكليلية وغير الإكليلية لدى المرضى السكريين تميل لأن تكون متعددة ومنتشرة ومترافقة مع مراضة وعجز أكبر مقارنة بالمرضى غير السكريين.

أظهر العلاج الفعال لاضطرابات الشحوم، والذي يعتمد على الستاتينات كخط أول، فعالية كبيرة في الوقاية الأولية والثانوية من الداء الإكليلي والتصلب العصيدي وتخفيض المراضة والوفيات عند مرضى الداء السكري. فقد أظهرت الدراسات أن استخدام مثبطات أنزيم HMG-CoA reductase (الستاتينات) كأدوية خافضة للكولسترول LDL-C يقلل خطر الإصابة القلبية الوعائية كلما خفضت مستويات LDL-C، وهذا أسهم في تخفيض الوفيات والحوادث الناتجة عن الإصابات القلبية والوعائية.

ومع تنوع أصناف الستاتينات واختلاف تأثيراتها الاستقلابية فقد تناولت العديد من الدراسات المقارنة بين هذه الأصناف من حيث أثرها الاستقلابي ودورها في الحماية القلبية.

يعد أتورفاستاتين وروزوفاستاتين من أكثر الستاتينات فعالية حيث يشغلان حيزاً ضخماً من الدراسات والتوصيات العلاجية والوقاية الأولية والثانوية. وأظهرت عدة دراسات عالمية أن روزوفاستاتين يقدم فائدة أكبر عند المرضى ويساهم بتحقيق المستويات العلاجية الهدفية بشكل أكبر.

مشكلة البحث:

ازداد التأكيد خلال العقدين الماضيين على الارتباط الشديد بين الداء السكري والداء القلبي والإكليلي، وذلك مع ارتفاع وتيرة الإصابات بالسكري والداء الإكليلي عالمياً. ويفسر ذلك الارتباط بآليات عدة من أهمها اضطراب استقلاب الشحوم وبشكل أساسي LDL-C عند المرضى السكريين. يضاف إلى ذلك الحالة الالتهابية المزمنة الناتجة عن الداء السكري. ومع التقدم في وسائل التشخيص المتاحة فلا بد من البحث عن التداخلات الوقائية والعلاجية التي تحد من تفاقم الإصابة القلبية الناتجة عن الداء السكري.

لذلك يتناول هذا البحث أحد هذه التداخلات وهو العلاج بالأدوية الخافضة للكولسترول LDL-C من زمرة الستاتينات وأثرها على مستويات الشحوم عند السكريين.

التساؤلات البحثية

أي الدواءين (أتورفاستاتين أو روزوفاستاتين) يحقق خفض LDL-C بمعدل أكبر؟

أي الدواءين يساعد على تحقيق الأهداف العلاجية بشكل أكبر؟

ما تأثير العلاجات المذكورة على مستويات بقية شحوم الدم والحالة الالتهابية؟

هدف البحث:

يهدف البحث لدراسة الفعالية الخافضة للشحوم لكل من أتورفاستاتين Atorvastatin وروزوفاستاتين Rosuvastatin والمقارنة بينهما من حيث قدرتهما على خفض LDL-C إلى الأهداف العلاجية المنصوح بها للتخفيض من الخطورة القلبية الوعائية وذلك عند مرضى الداء السكري الذي يعد من أهم عوامل الخطورة للأمراض القلبية الوعائية.

أهمية البحث:

تمثل الوقاية من الآثار المرضية لاضطرابات الشحوم عند السكريين ركيزة أساسية لتخفيف العبء الجسدي والنفسي والمادي الناتج عن الإصابات القلبية الوعائية. ولا يزال البحث قائمًا عن الستاتين الأكثر قدرة على خفض الكولسترول LDL-C وبالتالي خفضاً أكبر للمخاطر القلبية والوعائية المحتملة، بحيث يسبب أقل قدر ممكن من التأثيرات الجانبية. وغدا هذا هدفاً للكثير من الدراسات البحثية، والتي ركزت على الستاتينات الأكثر فعالية وهي أتورفاستاتين وروزوفاستاتين.

وتأتي أهمية البحث من دراسة تأثير هذه العلاجات عند المرضى السكريين ومدى فعاليتها لخفض الكولسترول LDL-C، وكذلك دراسة إمكانية الوصول للأهداف العلاجية التي تحقق خفض الخطورة القلبية والوعائية عند هذه الفئة من المرضى. ومقارنة النتائج التي تظهر مع الدراسات العالمية.

الفرضية البحثية:

انخفاض LDL-C بشكل أكبر لدى المرضى المعالجين بروزوفاستاتين مقارنة بالمعالجين بأتورفاستاتين. وتحقيق الأهداف العلاجية بشكل أكبر لدى المعالجين بروزوفاستاتين مقارنة بالمعالجين بروزوفاستاتين.

حدود البحث:

الحد البشري:

مرضى الداء السكري غير المعالجين سابقاً بخوافض الشحوم والذين لديهم خطورة قلبية وعائية معتدلة أو عالية أو عالية جداً مع استبعاد مرضى الحالات القلبية والوعائية الحادة.

الحد الزماني:

نيسان 2018 حتى نيسان 2020

الحد المكاني:

مستشفيا المواساة والأسد الجامعي في العيادات الخارجية وأجنحة القبول.

دراسات سابقة مرجعية:[*]

تعد المقارنة بين أتورفاستاتين وروزوفاستاتين (أو بقية الستاتينات) موضوعًا للكثير من الدراسات العالمية.

نذكر منها دراسة Zhang *et al.* (2020) وشملت 5930 مريضًا ودرست مقارنة تأثيرات روزوفاستاتين وأتورفاستاتين على مستويات LDL-C في شعوب شرق آسيا وأظهرت الدراسة أن روزوفاستاتين أكثر فعالية في

[*] المراجع في هذه الفقرة حسب ورودها في متن الرسالة

خفض LDL-C مقارنة بأتورفاستاتين.[74] وفي دراسة أجريت في مصر من قبل Werida *et al.* (2021) درست فعالية روزوفاستاتين وأتورفاستاتين على وظيفة البطين الأيسر والمشعرات الالتهابية عند مرضى الداء السكري من النمط الثاني وشذوذ شحوم الدم شملت 160 مريضًا؛ وجد أن روزوفاستاتين أكثر فعالية من أتورفاستاتين في تحسين مستويات الشحوم والمشعر العصيدي وتعديل المشعرات الالتهابية ولكنهما في نفس الفعالية للحماية القلبية عند المرضى السكريين.[75]

دراسة أخرى أجريت في الصين من قبل Zhao *et al.* (2018) شملت 414 مريضًا أظهرت أن روزوفاستاتين بجرعة 5 مغ لا يقل فائدة عن أتورفاستاتين 10 مغ وروزوفاستاتين 10 مغ أكثر فعالية من أتورفاستاتين 10 مغ.[76]

أما Kong *et al.* (2017) فقد درسوا فعالية عدة أصناف من الستاتينات متوسطة الشدة ولاحظوا أنها بالمجمل جيدة لتحقيق الأهداف العلاجية الموضوعة.[83]

وفي التحليل المنهجي Voyager Meta-Analysis (2015) الذي درس مدى انخفاض LDL-C وتحقيق المستويات العلاجية باستخدام الستاتينات عالية الشدة كانت النتائج تشير أن استخدام روزوفاستاتين بجرعات 20 و40 مغ أدى إلى انخفاض أكبر في LDL-C وتحقيق أكبر للهدف العلاجي مقارنة بأتورفاستاتين بجرعات 40 و80 مغ.[73]

في دراسة POLARIS التي أجراها Leiter *et al.* (2006) وهي دراسة معماة لمقارنة فعالية روزوفاستاتين 40 مغ مقارنة بأتورفاستاتين 80 مغ عند مرضى فرط كوليسترول الدم عاليي الخطر وشملت 871 مريضًا فقد قدم العلاج بالجرعة المكثفة من روزوفاستاتين 40 مغ فعالية أكبر من أتورفاستاتين 80 مغ ومعدل أعلى من تحقيق الهدف العلاجي.[77]

منهج البحث:

أجري البحث بطريقة الدراسة التجريبية المعماة متوازنة الأذرع مقارنة بين الأتورفاستاتين والروزوفاستاتين وذلك بتقييم بروفيل الشحوم lipid profile لعينة من المرضى ثم تقسيم العينة إلى مجموعتين تتلقى إحداها أتورفاستاتين والأخرى روزوفاستاتين حسب التوصيات المعمول بها دولياً.

ثم تم تقييم lipid profile بعد 6 أسابيع ومقاربة النتائج ومدى تحقيقها للهدف العلاجي ونسبة المرضى الذين وصلوا لهذا الهدف.

بنفس الوقت تم معايرة C-reactive protein CRP الكلي كمشعر مبدئي لتقييم الفعالية المضادة للالتهاب لزمرة الستاتينات وتقييم مشعرات السلامة لدى المرضى المعالجين.

تصميم الدراسة: الدراسة تجريبية معشاة معماة متوازنة الأذرع مقارنة بين الأتورفاستاتين (سيرمز له ATV) والروزوفاستاتين (RSV) بجرعات أتورفاستاتين مقابل روزوفاستاتين (20 مغ مقابل 10 مغ، 40 مغ مقابل 20 مغ، 80 مغ مقابل 40 مغ بالترتيب) بنسبة 1:1 بتوزيع العينات بالفعالية الخافضة لمستويات كولسترول المصل الكلي ومنخفضة الكثافة والشحوم الثلاثية والرافعة للكولسترول عالية الكثافة والفعالية الخافضة لمستويات CRP الكلي.

معايير الاشتمال: أي مريض سكري تم تشخيصه بناء على التعريف المعتمد عالمياً وفق معايير الجمعية الأمريكية للسكري American Diabetes Association (ADA)، وأن يكون العمر تجاوز 20 عاماً.

معايير الاستبعاد: تم استبعاد الحوامل والمرضعات، ومن لديه مضاد استطباب للستاتين (ارتفاع خمائر كبدية منذ البداية أو مرض عضلي أو ارتفاع في الخمائر العضلية في بدء الدراسة)، والمرضى المعالجين سابقاً بالستاتينات أو خافضات الشحوم الأخرى. ومرضى الحالات القلبية الوعائية الحادة (المتلازمات الإكليلية الحادة، أو حادث وعائي دماغي حديث، أو إصابة وعائية محيطية حادة مهددة للطرف خلال فترة الاستشفاء) ومرضى العناية المركزة.

طريقة الإجراء: تم دراسة المرضى السكريين المراجعين للعيادات أو المقبولين للتقييم فقط في الأجنحة من أحد المستشفيين، وبعد أخذ موافقة مستنيرة للاشتراك بالدراسة تم سحب عينات دم مبدئية يعاير فيها كل من (Total Cholesterol، LDL-C، HDL-C، TG، ALT، CRP).

تم توزيع المرضى إلى ثلاث مجموعات وفق معدل الخطورة القلبية الوعائية (معتدلة، وعالية، وعالية جداً) بعد ذلك أدخل المرضى ضمن نظام تعشية ليعالجوا بأتورفاستاتين أو روزوفاستاتين بجرعات متناسبة مع مستوى الخطورة وبشكل أعمى بحيث لا يعرف الطبيب ولا المريض الدواء الذي يأخذه.

ثم أجريت التحاليل المخبرية بعد العلاج لمدة ستة أسابيع وتسجيل أي تأثير حاصل خلال المعالجة بشكل جانبي.

حجم العينة: قُدِّر بعدد 384 شخصاً.

نقطة الانتهاء الأساسية Primary Endpoint:

1. معدل انخفاض الكولسترول المنخفض الكثافة LDL-C والمقارنة بين الأتورفاستاتين والروزوفاستاتين عند استعماله في كل من المجموعتين.
2. معدل تحقيق الهدف العلاجي لـ LDL-C والمقارنة بين الأتورفاستاتين والروزوفاستاتين عند استعماله في كل من المجموعتين.

كيفية قياس المتغيرات: تم تحليل العينات الدموية في مخبر واحد وتم أخذ العينات بعد صيام عن المواد الدسمة بمعدل 12 ساعة وإعادة التحاليل بعد 6 أسابيع بنفس المخبر وبنفس الجهاز.

تحليل البيانات: باستخدام برنامج SPSS واستعمال الاختبارات الإحصائية المناسبة للمتغيرات باعتبارها رقمية مستمرة (T test أو مان وتيني) واختبارات الارتباط وباعتبار p value < 0.05 ذات أهمية إحصائية. وتم إجراء اختبار chi-square مع تعديل فيشر إن لزم للمتغيرات الاسمية

اعتبارات أخلاقية:

تم أخذ موافقة مستنيرة لجميع المشاركين وإعلامهم حول سبب إجراء الدراسة وأهدافها والاختبارات الطبية التي ستجرى خلالها. وتم توضيح النتائج والآثار المتوقعة من التداخلات التي ستجرى للمشاركين.

تم اتخاذ الإجراءات التي تضمن سرية المشاركين وعدم كشف أي بيانات خاصة متعلقة بهم.

مكونات البحث:

يتكون البحث من جزأين:

الجزء الأول: يتحدث هذا الجزء عن الإطار النظري للدراسة والآليات الإمراضية المتعلقة بموضوعها ويتألف من ثلاثة فصول:

الفصل الأول: التصلب العصيدي وآليته المرضية وعلاقة الداء السكري واضطراب الشحوم به.

الفصل الثاني: تدبير التصلب العصيدي عند السكريين وقائياً وعلاجياً.

الفصل الثالث: لمحة مختصرة عن بعض الدراسات العالمية المرجعية.

الجزء الثاني: وهو الجزء العملي من الدراسة في فصلين:

الفصل الأول: يتناول المنهجية العلمية والعملية المتبعة خلال الدراسة وجمع العينات.

الفصل الثاني: يعرض نتائج الدراسة والتحليل والاستنتاج الإحصائي.

الخاتمة: وتعرض خلاصة النتائج ومناقشتها ومقارنتها بالدراسات العالمية وبعض المقترحات والتوصيات ومحددات الدراسة.

الجزء الأول: الدراســـة النظريـــة

الفصل الأول: إمراضيات التصلب العصيدي

أولاً: التصلب العصيدي Atherosclerosis

1. مقدمة Introduction:

التصلب العصيدي هو مرض يصيب جدر الشرايين ويحدث في مواقع مؤهبة في الشرايين الكبيرة والمتوسطة. تبدأ الحدثية المرضية باحتباس الشحوم وأكسدتها وتعديلها، مما يؤدي إلى حدوث حالة التهاب مزمن، تؤدي في النهاية إلى تضيق أو تخثر في الشرايين. يمكن أن تسبب آفات التصلب العصيدي تضيقًا مع نقص تروية قد يكون مميتًا أو يمكن أن يؤدي إلى انسداد خثاري للشرايين الرئيسية للقلب أو الدماغ أو الساقين أو الأعضاء الأخرى. تبدأ الآفات في البطانة الداخلية للشرايين intima وتؤثر بشكل تدريجي على جدار الشرايين بأكمله، بما في ذلك الطبقة الوسطى media والخارجية adventitia.

قد تؤدي العديد من عوامل الخطر إلى إثارة التصلب العصيدي أو زيادة شدته من خلال تأثيرها في جزيئات البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL والحالة الالتهابية. تشمل عوامل الخطر بشكل رئيسي: ارتفاع ضغط الدم، والتدخين، وداء السكري، والسمنة، والاستعداد الوراثي؛ يتطور التصلب العصيدي بشكل تدريجي من خلال التطور المستمر لآفات جدار الشرايين التي تتمحور حول تراكم الشحوم الغنية بالكوليسترول والاستجابة الالتهابية المصاحبة.

تصبح العمليات والتغيرات النسيجية معقدة مع تقدم الحالة واستمرار تراكم الشحوم بشكل متزايد، ويمكن أن تختلف بشكل كبير بين الأفراد. قد يحدث التراجع التلقائي لآفات المرحلة المبكرة في التطور الطبيعي للتصلب العصيدي، ، ولكن يبدو أن المراحل المتوسطة والمتقدمة تتقدم باستمرار.[1]

تعد أمراض القلب والأوعية الدموية Cardiovascular disease (CVD)، والتي يعد التصلب العصيدي العنصر الرئيسي، شائعة في عموم السكان، وهذا يؤثر على معظم البالغين بعد سن 60 عاما. ومن نظرة تشخيصية، تشمل الأمراض القلبية الوعائية أربعة مجالات رئيسية:

- داء القلب الإكليلي Coronary artery disease (CAD)، والذي يتجلى سريرياً في احتشاء العضلة القلبية، والخناق، وقصور القلب، والموت القلبي المفاجئ.
- أمراض الأوعية الدموية الدماغية Cerebrovascular disease، والتي تتجلى في السكتة الدماغية والنوبات الإقفارية العابرة.
- داء الشرايين المحيطي Peripheral artery disease، والذي يتجلى في العرج المتقطع الوعائي.
- التصلب العصيدي الأبهري وأمهات الدم الأبهرية.

2. وبائيات التصلب العصيدي Epidemiology:

لا يزال مرض التصلب العصيدي هو أهم سبب للوفاة في العالم على الرغم من التقدم في العلاج الطبي والتداخلي والجراحي.[2,3] ففي الولايات المتحدة وحدها، يتسبب الداء الإكليلي في وفاة واحدة تقريبًا من كل 6 وفيات، وهو ما يمثل أكثر من 400000 حالة وفاة سنويًا. وكل عام يعاني ما يقدر بـ 785000 أمريكي من احتشاء العضلة القلبية للمرة الأولى، ويعاني 470.000 آخرين من نوبة متكررة.[2]

تحدث الوفاة القلبية المفاجئة كأول مظهر من مظاهر عملية التصلب العصيدي في أكثر من 450.000 فرداً سنويًا. تحدث الغالبية العظمى من حالات احتشاء عضلة القلب الحاد (حوالي 75%) من تمزق اللويحة plaque rupture.[4]

وفي أوروبا تحدث أكثر من 4 ملايين حالة وفاة كل عام نتيجة أمراض القلب والأوعية الدموية (CVD). الوفيات أكثر عند النساء (2.2 مليون) مقارنة بالرجال (1.8 مليون) بشكل عام، إلا أنها أكثر شيوعًا بين الرجال قبل سن 65 عامًا (490000 مقابل 193000).[5]

وحسب تقارير منظمة الصحة العالمية فقد توفي ما يقدر بنحو 17.9 مليون شخص بسبب الأمراض القلبية الوعائية في عام 2016، وهو ما يمثل 31% من إجمالي الوفيات العالمية. 85% من هذه الوفيات ناجمة عن نوبة قلبية أو سكتة دماغية. وإن أكثر من ثلاثة أرباع الوفيات الناجمة عن الأمراض القلبية الوعائية تحدث في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل.[6]

يقارب الخطر الكلي للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية (CVD) مدى الحياة 50 في المائة للأشخاص الذين تبلغ أعمارهم 30 عامًا دون سوابق قلبية وعائية.[7] تمثل أمراض القلب الإكليلية (CAD) ما يقرب من ثلث إلى نصف إجمالي حالات الأمراض القلبية الوعائية. تم بيان خطر الإصابة بأمراض القلب الإكليلية على مدى الحياة في دراسة Framingham Heart Study التي أجريت على 7733 مشاركًا، تتراوح أعمارهم بين 40 إلى 94 عامًا، والذين كانوا في البداية خاليين من أمراض الشرايين الإكليلية. كان الخطر مدى الحياة للأفراد في سن الأربعين 49 في المائة لدى الرجال و32 في المائة لدى النساء. حتى أن المرضى الذين كانوا خاليين من أمراض القلب الإكليلية في سن 70 كان لديهم خطر غير مهمل للإصابة بأمراض القلب الإكليلية (35 و24 في المائة لدى الرجال والنساء، على التوالي).[8,9]

وعلى الرغم من الزيادة في طول العمر وانخفاض معدلات الوفيات من الأمراض القلبية الوعائية، أمراض الشرايين الإكليلية، والسكتات الدماغية منذ عام 1975، لا تزال الأمراض القلبية الوعائية ومضاعفاتها منتشرة للغاية ومكلفة علاجياً.[8]

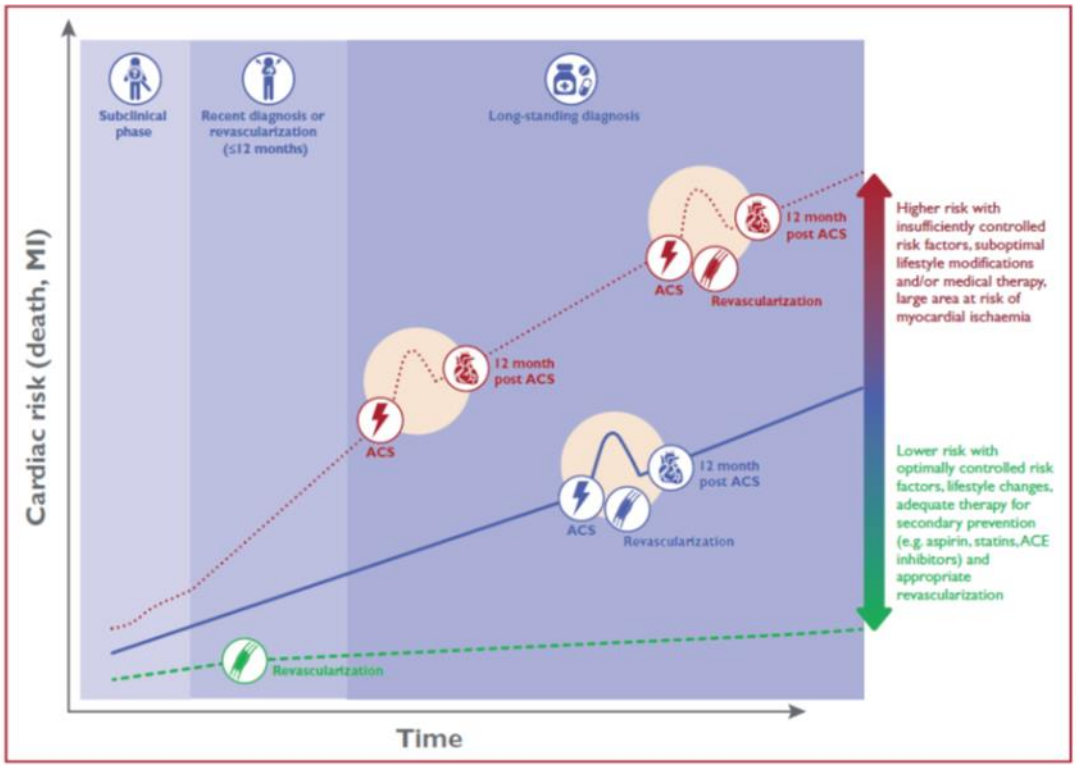
إلى جانب التحسن في معدل الوفيات المرتبطة بالحدث البدئي initial event للأمراض القلبية الوعائية، فإن انتشار الأمراض القلبية الوعائية يتزايد بسرعة في البلدان النامية أيضًا، بين عامي 1990 و2010، وتشير

التقديرات إلى ازدياد العبء العالمي لأمراض القلب الإكليلية بنسبة 29 في المائة بسبب الزيادات في العلاج وطول العمر مع النمو السكاني العالمي.[10] في دراسة أجريت على 156,424 شخصًا من 17 دولة (3 من ذوي الدخل المرتفع، و10 من ذوي الدخل المتوسط، و4 من ذوي الدخل المنخفض) أظهرت معدلات أقل بكثير من حوادث الأمراض القلبية الوعائية والوفيات في البلدان المرتفعة الدخل مقارنة بالدول المتوسطة والمنخفضة الدخل، نتيجة يُعتقد أنها ناتجة عن تحسن التعامل مع عوامل الخطر في البلدان ذات الدخل المرتفع.[11]

3. التطور الطبيعي والمظهر السريري لداء الشرايين الإكليلية Natural History and Clinical Manifestations of Coronary Artery Disease:

داء الشرايين الإكليلية CAD هو عملية مرضية تتميز بتراكم اللويحات العصيدية في الشرايين النخابية epicardial، وقد تكون سادة أو غير سادة. يمكن تعديل هذه العملية من خلال تعديلات نمط الحياة والعلاجات الدوائية والتدخلات الغازية المصممة لتحقيق استقرار المرض أو تراجعه. يمكن أن يمر المرض بفترات طويلة ومستقرة ولكن يمكن أن يصبح أيضًا غير مستقر في أي وقت، عادةً بسبب حدث تخثر عصيدي حاد ناجم عن تمزق اللويحة العصيدية أو تآكلها.

المرض مزمن، وغالبًا ما يكون تقدميًا progressive، وبالتالي فهو خطير حتى في فترات الصمت الظاهر سريريًا. تؤدي الطبيعة الديناميكية للداء الإكليلي إلى تظاهرات سريرية مختلفة، والتي يمكن تصنيفها بسهولة إلى المتلازمات الإكليلية الحادة acute coronary syndromes (ACS) أو المتلازمات الإكليلية المزمنة chronic coronary syndromes (CCS). يوضح الشكل (1) التطور الطبيعي للمتلازمات الإكليلية المزمنة.[12]



الشكل 1 رسم تخطيطي للتاريخ الطبيعي لمتلازمات الشريان الإكليلي المزمنة.
المصدر: *Eur Heart J. 2020*

أكثر السيناريوهات السريرية التي يتم مواجهتها بشكل متكرر في المرضى الذين يعانون من مشاكل CCS المشتبه بها أو المؤكدة هي:

(1) المرضى الذين يشتبه في إصابتهم بالداء الإكليلي مع أعراض خناق مستقر و/أو زلة؛

(2) المرضى الذين يعانون من بداية جديدة لقصور القلب heart failure (HF) أو سوء وظيفة البطين الأيسر مع اشتباه بالداء الإكليلي؛

(3) المرضى الذين لا تظهر عليهم الأعراض أو الذين يعانون من أعراض مع استقرار الأعراض بعد أقل من سنة واحدة من ACS، أو المرضى الذين أجري لهم إعادة توعية حديثة؛

(4) المرضى الذين لا تظهر عليهم الأعراض والذين يعانون من أعراض بعد أكثر من سنة واحدة بعد التشخيص الأولي أو إعادة التوعية؛

(5) مرضى الذبحة الصدرية المرافق لداء الأوعية الدموية الدقيقة microvascular disease والتشنج الوعائي vasospastic؛

(6) المرضى التي لا تظهر عليهم أعراض والذين تم اكتشاف CAD لديهم عند الفحص.

يتم تصنيف كل هذه السيناريوهات على أنها متلازمات إكليلية مزمنة CCS ولكنها تنطوي على مخاطر مختلفة لأحداث قلبية وعائية في المستقبل مثل الموت أو احتشاء العضلة القلبية myocardial infarction (MI)، وقد يتغير الخطر بمرور الوقت. قد يؤدي تطور متلازمة إكليلية حادة ACS إلى زوال استقرار كل من هذه السيناريوهات السريرية. يزيد الخطر في حال عدم السيطرة الكافية على عوامل الخطر القلبية، أو أن تكون تعديلات نمط الحياة أو العلاج الطبي دون المستوى المثالي، أو إعادة التوعية غير الناجحة. وبالمقابل قد ينخفض الخطر كنتيجة للوقاية الثانوية المناسبة وإعادة التوعية الناجحة. وهكذا يتم تعريف المتلازمة الإكليلية المزمنة CCS بالمراحل التطورية المختلفة للداء الإكليلي CAD، باستثناء الحالات التي يهيمن فيها تخثر الشريان الإكليلي الحاد على المظهر السريري ACS.[12]

التظاهر السريري للمتلازمات الإكليلية الحادة واسع. فقد يتظاهر بتوقف القلب، أو عدم الاستقرار الكهربائي أو الديناميكي مع الصدمة القلبية cardiogenic shock بسبب نقص تروية الدم المستمر أو المضاعفات الميكانيكية مثل قصور الصمام التاجي الحاد الشديد.

يتمثل العرض الرئيسي لبدء السلسلة التشخيصية والعلاجية في المرضى الذين يشتبه في إصابتهم بالـ ACS، بالشعور الحاد بعدم الارتياح في الصدر والذي قد يوصف بأنه ألم أو ضغط أو ضيق أو حرق. قد تشمل الأعراض المكافئة لألم الصدر: ضيق التنفس (الزلة) والألم الشرسوفي والألم في الذراع اليسرى. بناءً على تخطيط القلب الكهربائي electrocardiogram (ECG)، يجب التمييز بين مجموعتين من المرضى:

- المرضى الذين يعانون من ألم حاد في الصدر وارتفاع مستمر (أكثر من 20 دقيقة) للقطعة ST. تكون هذه الحالة ناتجة عمومًا عن انسداد حاد كلي أو جزئي للشريان الإكليلي. ويصاب معظم المرضى في نهاية المطاف باحتشاء عضلة القلب مع ارتفاع القطعة ST (STEMI) أو (احتشاء العضلة القلبية العابر للجدار transmural). القاعدة الأساسية للعلاج لدى هؤلاء المرضى هي إعادة التروية الفوري عن طريق التدخل الإكليلي الأولي عن طريق الجلد (PCI) أو عن طريق استخدام حالات الفيبرين.
- المرضى الذين يعانون من انزعاج حاد في الصدر ولكن ليس لديهم ارتفاع مستمر للقطعة ST، أي متلازمة إكليلية حادة دون ارتفاع ST (NSTEACS)، ويُظهرون تغيرات في تخطيط القلب الكهربائي قد تشمل ارتفاع القطعة ST العابر، أو انخفاض مستمر أو عابر للقطعة ST، أو انقلاب الموجة T، أو موجات T مسطحة، أو العودة الكاذبة للطبيعي pseudonormalization لموجات T؛ أو قد يكون تخطيط القلب طبيعيًا. وعلى مستوى العضلة القلبية فقد تترافق مع نخر في العضلة القلبية [احتشاء عضلة القلب دون ارتفاع القطعة ST (NSTEMI)، أو نقص تروية عضلة القلب دون نخر خلوي (خناق الصدر غير المستقر). قد تظهر نسبة صغيرة من المرضى يعانون من نقص تروية عضلة القلب المستمر، ويتميز بواحد أو أكثر مما يأتي: ألم الصدر المتكرر أو المستمر، والتزحل الملحوظ للقطعة ST للأسفل في تخطيط القلب الكهربائي، وقصور القلب، وعدم الاستقرار الديناميكي أو الكهربائي.[13]

4. عوامل الخطر للتصلب العصيدي Atherosclerosis Risk Factors:

عوامل الخطر التقليدية لتطور أمراض القلب الإكليلية (ارتفاع ضغط الدم، وفرط كوليسترول الدم، والداء السكري، ونمط الحياة الخاملة، والسمنة، والتدخين، والقصة العائلية)، لها تأثير سلبي على الإنذار لدى المصابين بالداء الإكليلي، من خلال تأثيرها في تطور التصلب العصيدي وعلى آليات المرض. ويمكن أن يقلل العلاج المناسب من هذه المخاطر.

تكون النتائج الصحية بشكل عام أسوأ في المرضى الذين يعانون من انخفاض الكسر القذفي للبطين الأيسر (LVEF) وقصور القلب، ووجود عدد أكبر من الأوعية المصابة، وتضيق الشرايين الإكليلية القريب proximal stenosis، وشدة الآفات الأكبر، ونقص تروية الذي يشمل مساحة أوسع من القلب، وضعف السعة الوظيفية، التقدم في السن والاكتئاب الشديد والخناق الشديد.[12,14]

يتم تعريف **الوقاية** على أنها مجموعة منسقة من الإجراءات سواء على مستوى المجتمع أو على المستوى الفردي، بهدف القضاء أو التقليل من تأثير أمراض القلبية والوعائية والإعاقات المرتبطة بها. ارتفعت نسبة المرضى الذين يجتازون أول حادث قلبي وعائي، لكنهم معرضون بشدة لتكرار الإصابة. بالإضافة إلى ذلك، فإن انتشار بعض عوامل الخطر، ولا سيما الداء السكري (DM) والسمنة، آخذ في الازدياد. تظل أهمية الوقاية من الداء القلبي الوعائي المرتبط بالتصلب العصيدي (ASCVD) متفقًا عليها ويجب تقديمها على المستوى العام للسكان من خلال تعزيز سلوك نمط الحياة الصحي، وعلى المستوى الفردي من خلال معالجة أنماط الحياة غير الصحية وتقليل المستويات المتزايدة لعوامل الخطر المسببة للداء الإكليلي، مثل ارتفاع الكوليسترول LDL أو ارتفاع ضغط الدم.[15]

يمكن تعديل العديد من عوامل الخطر للأمراض القلبية الوعائية من خلال تدابير وقائية محددة. في دراسة INTERHEART العالمية لمرضى من 52 دولة، شكلت تسعة عوامل يمكن تعديلها أكثر من 90 في المائة من عوامل الخطر لدى السكان للإصابة بأول احتشاء عضلة قلبية: التدخين، وشذوذ شحوم الدم، وارتفاع ضغط الدم، والسكري، والسمنة البطنية، والعوامل النفسية والاجتماعية، ونقص الاستهلاك اليومي من الفواكه والخضروات، واستهلاك الكحول بانتظام، وعدم ممارسة النشاط البدني بانتظام.[16]

تشير التقديرات إلى أن عوامل الخطر الخمسة الرئيسية القابلة للتعديل (فرط كوليسترول الدم، والسكري، وارتفاع ضغط الدم، والسمنة، والتدخين) مسؤولة عن أكثر من نصف الوفيات الناجمة عن أمراض القلب والأوعية

الدموية. ولقد لوحظ زيادة الخطر عند وجود عوامل خطر متعددة.[17] من ناحية أخرى، فإن غياب عوامل الخطر الرئيسية يتنبأ بانخفاض خطر الإصابة بأمراض القلب الإكليلية.[18]

يعاني معظم المرضى المصابين بأمراض القلب والأوعية الدموية من عامل خطر واحد على الأقل ثابت أو حدي بخلاف العمر والجنس. ومع ذلك، من الواضح أن هناك عوامل خطر أخرى قد تكون مهمة ولكنها ليست كلها قابلة للعلاج؛ ولم يتم إثبات القيمة المضافة للتحري عن عوامل الخطر هذه، ولا يوجد سوى دليل محدود على أن التدخل العلاجي المستهدف سيقلل من المخاطر المرتبطة بهذه العوامل.[19]

ثانيًا: دور الشحوم في حدثية التصلب العصيدي *Lipids role in atherosclerosis*

1. مقدمة Introduction:

إن الشحوم، مثل الكوليسترول والشحوم الثلاثية، غير قابلة للذوبان في البلازما. ويتم نقل الشحوم المنتشرة عبر البروتينات الشحمية التي تنقل الشحوم إلى الأنسجة المختلفة لاستخدام الطاقة، وتخزين الشحوم، وإنتاج الهرمونات الستيرويدية، وتكوين الحموض الصفراوية. يتكون البروتين الشحمي من الكوليسترول المُؤستَر وغير المُؤستَر، والشحوم الثلاثية، والفوسفوليبيدات، والبروتين. بناءً على الخصائص الفيزيائية والكيميائية للبروتينات الشحمية، تم تصنيف هذه الجسيمات حسب حجم وتركيزات البروتينات الشحمية الخاصة بها.

2. تصنيف البروتينات الشحمية Lipoproteins Classification:

الدقائق الكيلوسية (الكيلومكرونات) Chylomicrons: عبارة عن جزيئات كبيرة جدًا تحمل الشحوم الغذائية. وهي مرتبطة بمجموعة متنوعة من صميم البروتينات الشحمية apolipoprotein، بما في ذلك A-I، A-II، A-IV، B-48، C-I، C-II، C-III، E.

البروتين الشحمي منخفض الكثافة جدًا Very Low Density Lipoprotein: تحمل جزيئات VLDL الشحوم الثلاثية الذاتية والكوليسترول بدرجة أقل. وصميم البروتينات الشحمية المرتبطة بـ VLDL هي B-100، C-I، C-II، C-III، E.

البروتين الشحمي متوسط الكثافة Intermediate Density Lipoprotein: تحمل جزيئات IDL إسترات الكوليسترول والشحوم الثلاثية. يرتبط بصميم البروتينات الشحمية B-100، C-III، E.

البروتين الشحمي منخفض الكثافة Low Density Lipoprotein: جزيئات LDL تحمل إسترات الكوليسترول وترتبط بالبروتينات الشحمية B-100، C-III.

البروتين الشحمي عالي الكثافة High Density Lipoprotein: جزيئات HDL تحمل إسترات الكوليسترول. ترتبط هذه الجسيمات بصميم البروتينات الشحمية A-I، A-II، C-I، C-II، C-III، D، E.[20]

3. شذوذ شحوم الدم Dyslipidemia:

أحد تعريفات شذوذ شحوم الدم هو أن تكون مستويات الكوليسترول الكلي، أو كوليسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL-C، أو الشحوم الثلاثية، أو مستويات البروتين الشحمي a ((Lp(a)) أعلى من الشريحة المئوية التسعين 90^{th} percentile أو مستويات كوليسترول البروتين الشحمي عالي الكثافة أو مستويات apo A-1 التي تقل عن الشريحة المئوية العاشرة 10^{th} percentile من عامة السكان.

يختلف انتشار شذوذ شحوم الدم باختلاف العينة الخاضعة للدراسة. يكون معدل الانتشار أعلى في المرضى الذين يعانون من أمراض القلب الإكليلية المبكرة، والتي يمكن تعريفها على أنها تحدث قبل سن 55 إلى 60 عامًا عند الرجال وقبل 65 عامًا عند النساء. في هذه الفئات يكون معدل انتشار شذوذ شحوم الدم مرتفعًا بنسبة 75 إلى 85 بالمائة مقارنة بحوالي 40 إلى 48 بالمائة في الشواهد المطابقة للعمر بدون أمراض الشرايين الإكليلية.[20]

غالبًا ما يكون الاضطراب في استقلاب البروتين الشحمي عائليًا. في إحدى الدراسات، على سبيل المثال، كان 54 في المائة من جميع المرضى الذين يعانون من أمراض القلب الإكليلية المبكرة (و70 في المائة من الذين يعانون من شذوذ في الشحوم) يعانون من اضطراب عائلي. في الغالبية العظمى من المرضى، تكون الوراثة متعددة الجينات والتعبير عن شذوذ شحوم الدم يتأثر بشدة بعوامل مثل السمنة (خاصة السمنة المركزية) ومحتوى الشحوم المشبعة saturated fats والكوليسترول في النظام الغذائي. في الدول ذات معدلات السمنة المنخفضة وحيث يكون تناول الشحوم المشبعة منخفضًا، يكون كل من الإصابة بأمراض الشرايين الإكليلية وانتشار اضطراب شحوم الدم منخفضًا مقارنة بأمريكا الشمالية وأوروبا. هذا النوع متعدد الجينات من شذوذ شحوم الدم هو المصدر الرئيسي لأمراض القلب والأوعية الدموية بالتصلب العصيدي.

هناك مجموعة أقل شيوعًا، ولكنها مهمة، من الاضطرابات العائلية أحادية الجين. وهذه الاضطرابات تتطلب القليل من العوامل غير الجينية أو لا تتطلب أي عوامل غير جينية لتعبيرها وتحمل مخاطر عالية للإصابة بأمراض القلب الإكليلية في سن مبكرة، مما يحث على التعرف عليها في أقرب وقت ممكن. المتلازمة السريرية لفرط كوليسترول الدم العائلي familial hypercholesterolemia هي النمط الظاهري السريري الرائد الناتج عن عيوب أحادية الجين، وعادة ما تكون موروثة بشكل سائد في تقويض LDL.[21]

4. البروتينات الشحمية والتصلب العصيدي Lipoproteins and Atherosclerosis:

الاستقلاب غير الطبيعي للبروتينات الشحمية هو عامل رئيسي مؤهب للتصلب العصيدي.

البروتين الشحمي منخفض الكثافة: تحتوي جزيئات LDL على الكوليسترول والشحوم الثلاثية والفوسفوليبيدات **وصميم البروتينات الشحمية** B-100 وC-III. تحتوي جميع جزيئات LDL على نسخة واحدة من صميم البروتين الشحمي B-100 (Apo B-100)، بينما تحتوي 10 إلى 20 بالمائة من جزيئات LDL على صميم البروتين الشحمي C-III (Apo C-III). وبالتالي، هناك علاقة مباشرة بين صميم البروتين B-100 ورقم جسيم LDL.

يمكن أن تؤدي التركيزات المرتفعة للبروتينات الشحمية المحتوية على apo B-100 في البلازما إلى الإصابة بالتصلب العصيدي حتى في حالة عدم وجود عوامل خطر أخرى. تم اقتراح أن الحدث البادئ في التصلب العصيدي هو الاحتباس تحت البطانة subendothelial للبروتينات الشحمية المحتوية على apo B-100 عبر تفاعل بوساطة الشحن مع البروتيوغليكان في المطرق خارج الخلوي extracellular matrix.[22]

تخترق جزيئات LDL الصغيرة الحاجز البطاني أكثر من جزيئات LDL الكبيرة بـ 1.7 مرة؛ تتفاعل جسيمات LDL الكهرسلبية الصغيرة هذه مع البروتيوغليكان الداخلي الموجب الشحنة. يسمح الاحتباس المتزايد بجزيئات LDL الصغيرة في جدار الوعاء الدموي بوقت أطول للتعديلات التأكسدية على الفوسفوليبيدات السطحية

والكوليسترول غير المؤستر. بالإضافة إلى ذلك، يرتبط النمط الظاهري لـ LDL بجميع عوامل الخطر الأخرى، بما في ذلك المستويات المرتفعة من الشحوم الثلاثية، والبروتين الشحمي منخفض الكثافة جدًا VLDL، والبروتين الشحمي متوسط الكثافة IDL، وانخفاض تركيزات HDL و HDL2، ومقاومة الأنسولين. ومع ذلك، فإن جميع جزيئات LDL، بغض النظر عن حجمها، تزيد من خطر الإصابة بالتصلب العصيدي القلبية الوعائية.

كما يتراكم البروتين الشحمي منخفض الكثافة الجائل في الدوران في الخلايا الرغوية، ولكن ليس في اللب الشحمي، للويحات المصلبة للشرايين. يمكن أيضًا أن يدخل LDL الدوراني الذي لا يتم تناوله بواسطة مستقبلات apo B / E (LDL) إلى الخلايا البالعة الكبيرة (البلاعم macrophages) من خلال مستقبلات الكاسح غير المنظمة unregulated scavenger receptors. يبدو أن أهم هذه المستقبلات هو CD36 (وتسمى أيضًا scavenger receptor B). يتطلب امتصاص هذه المستقبلات تعديلًا كيميائيًا لجسيم LDL عن طريق تعديل إنزيمي غير تأكسدي؛ الأكسدة التي تسرع من تراكم الكوليسترول؛ الارتباط بالجليكوزيل؛ أو الأكسدة السكرية. تعدل عملية الأكسدة حمض أميني ليسين على صميم البروتين الشحمي B. يمكن أن يحدث أكسدة LDL في أي من الخلايا داخل الشريان، بما في ذلك الخلايا البطانية، والبالعة، وخلايا العضلات الملساء، والخلايا اللمفاوية التائية. يمكن لفيتامين E أن يقلل من امتصاص LDL المؤكسد عن طريق تقليل التعبير عن مستقبل CD36.

ينتج عن أكسدة LDL تكوين الأيزوبروستانات isoprostanes، وهي منتجات مستقرة كيميائيًا محفزة للجذور الحرة من حمض الأراكيدونيك arachidonic acid وهي عبارة عن نظائر isomers هيكلية من البروستاغلاندين prostaglandin التقليدي. وهي أيضًا علامات على الإجهاد التأكسدي في فرط كوليسترول الدم والتصلب العصيدي. تزداد مستويات الأيزوبروستانات في آفات التصلب العصيدي وتوضع في الخلايا الرغوية والمطرق خارج الخلوي. المرضى الذين لا يعانون من أعراض مع ارتفاع كوليسترول الدم قد يكون لديهم زيادة في إفراز البول من الأيزوبروستانات F2 مقارنة بالشاهد.

ترتبط التراكيز المرتفعة من LDL المؤكسد في البلازما بأمراض الشرايين الإكليلية، والمرضى الذين يعانون من متلازمة الشريان الإكليلي الحادة لديهم مستويات أعلى من LDL المعدل بـ malondialdehyde (MDA) من المرضى الذين يعانون من أمراض الشرايين الإكليلية المستقرة. LDL المعدل بـ MDA هو نوع من LDL المعدل بالأكسدة والذي يمكن إنتاجه عندما تؤدي الإصابة الإقفارية إلى إطلاق الألدهيدات التي تحل محل بقايا اللايسين في apo B-100.[20]

تعمل جزيئات LDL المؤكسدة على تعزيز التصلب العصيدي من خلال واحد أو أكثر من التأثيرات الآتية:

- أذية بطانة الأوعية الدموية
- تغيير في مقوية الأوعية الدموية
- تجنيد الوحيدات والبالعات
- زيادة امتصاص البالعات للـ LDL، مع تكوين خلايا رغوية
- تحريض عوامل النمو
- زيادة تراكم الصفيحات الدموية
- عدم استقرار اللويحة العصيدية
- تكوين الأجسام المضادة الذاتية لـ LDL المؤكسد

قد يؤدي العلاج بالأدوية الخافضة للشحوم التي تقلل من حساسية LDL للأكسدة إلى عكس بعض هذه التغييرات، وهذا يؤدي إلى تحسين استجابة الأوعية الدموية للأستيل كولين.[20]

البروتين الشحمي متوسط الكثافة (البروتينات الشحمية المتبقية remnant lipoproteins): أظهرت العديد من الدراسات أن تركيزات IDL في الدم تنبئ بزيادة حدوث أمراض الشرايين الإكليلية وزيادة الحوادث الإكليلية لدى المصابين بأمراض القلب الإكليلية، بصرف النظر عن العوامل الأخرى.

وبالتالي، قد يكون IDL محددًا رئيسيًا لأهبة LDL لإحداث التصلب العصيدي. على غرار LDL، يتم تناول IDL بواسطة البالعات ويمكن أن يتسبب في تكوين خلايا رغوية ويمكن أن يضعف وظيفة الأوعية الدموية الحركية المعتمدة على البطانة endothelium-dependent vasomotor function في الشرايين الإكليلية.

يحتوي IDL أيضًا على الشحوم الثلاثية وصميم البروتين الشحمي C-III، وكل منها مرتبط بالتصلب العصيدي القلبي الوعائي.[20]

البروتين الشحمي منخفض الكثافة جداً: ترتبط المستويات المرتفعة من VLDL بزيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية الناتجة عن التصلب العصيدي. من المحتمل أن توجد هذه العلاقة بسبب المخاطر المرتبطة باثنين من مكوناتها الرئيسية: الشحوم الثلاثية والبروتين الشحمي C-III.

الشحوم الثلاثية: تزيد البروتينات الشحمية الغنية بالشحوم الثلاثية من تنشيط البطانة، وتسهل اندخال الوحيدات إلى جدر الشرايين، وتزيد من تنشيط الجينات المحرضة للالتهاب pro-inflammatory.

البروتينات الشحمية المتبقية remnant الغنية بالشحوم الثلاثية قادرة على اختراق جدار الشرايين ويمكن الاحتفاظ بها بشكل تفضيلي، مما يتسبب في التصلب العصيدي بسبب محتوى الكوليسترول ضمنها.[20]

صميم البروتين الشحمي Apolipoprotein C-III: ترتبط المستويات المرتفعة من apo C-III بزيادة مستويات الشحوم الثلاثية وزيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية الناتجة عن التصلب العصيدي؛ وبالمقابل ترتبط المستويات المنخفضة من apo C-III بانخفاض مستويات الشحوم الثلاثية وتقليل المخاطر.

البروتين الشحمي a: يعد Lp(a) الشكل المتخصص من LDL، وهو عامل خطر لتطور أحداث التصلب العصيدي.

البروتين الشحمي عالي الكثافة: جزيئات HDL لها خصائص مضادة للتصلب العصيدي، على عكس جزيئات LDL وVLDL، وتشمل إزالة الكوليسترول من البالعات (تسمى عملية تدفق الكوليسترول من البالعات macrophage cholesterol efflux)، وخصائص مضادة للأكسدة، والحماية من تخثر الدم، والحفاظ على وظيفة البطانة، والحفاظ على لزوجة الدم المنخفضة من خلال تأثيرها على قابلية خلايا الدم الحمراء للتشوه.

يُعتقد أن الكثير من التأثير المضاد للتصلب العصيدي لـ HDL يتم توسطه من خلال عملية تدفق الكوليسترول من البالعات وهي عملية يتم فيها إزالة الكوليسترول الزائد من البالعات. ويلعب Apolipoprotein AI دورًا مهمًا فيها.

تدفق الكوليسترول من البالعات والخلايا المحيطية الأخرى هو الخطوة الأولى في نقله إلى الكبد حيث يمكن استخدام الكثير منه لتكوين وإفراز الأملاح الصفراوية. تُعرف العملية برمتها بنقل الكوليسترول العكسي.

يمنع HDL وapo AI أيضًا توليد نشاط محرض للتخثر معزز بالكالسيوم على كريات الدم الحمراء عن طريق تثبيت غشاء الخلية.

يحسن HDL وظيفة بطانة الأوعية الدموية عن طريق زيادة إنتاج أكسيد النيتريك NO الداخلي وتثبيط التعبير عن جزيئات الالتصاق الخلوي cellular adhesion molecules.[20,23]

ثالثًا: تطور التصلب العصيدي Atherosclerosis Development:

1. مقدمة:

إن فهمنا الحالي لخطوات الحدثية العصيدية وتكاملها مجزأ وغير مكتمل، إلا أن الخط العام يدعم التفاعل المهم بين تراكم وأكسدة الشحوم والاستجابة الالتهابية.

يتم وصف التطور المستمر للتصلب العصيدي عادة بطريقتين مختلفتين ولكن متكاملتين: (1) كسلسلة ممتدة من العمليات والتغييرات النسيجية، و(2) كسلسلة أقصر من فئات مختلفة من الآفات التي تكون مرئية بشكل واضح للعين المجردة.

يؤدي الاختلاف الطبيعي في معدل ومدى التطور إلى عدم تجانس ملحوظ في أنسجة اللويحات داخل اللويحات الفردية، وبين اللويحات المجاورة، وبين الشرايين المختلفة، وبين المرضى كأفراد.

سيتم وصف التغييرات الرئيسية في تطور لويحات التصلب العصيدي بإيجاز في الفقرات الآتية بترتيب حدوثها التقريبي لتوضيح مدى تعقيدها ومداها.

2. تطور الخطوط الشحمية المبكرة Early Fatty Streaks Development:

يبدأ تطور الخط الشحمي المبكر في مرحلة الطفولة والمراهقة.

تحدث الخطوة الأولى عندما تغادر جزيئات LDL الدم وتدخل البطانة الشريانية. فإذا زادت مستويات LDL، فإنها تتراكم ثم يتم تعديلها بواسطة الإنزيمات وتتأكسد إلى جزيئات مسببة للالتهاب، وهذا يثير تفاعل الجهاز الالتهابي الفطري innate داخل الطبقة الداخلية. قد تتراكم قطرات الشحوم في سيتوبلازم خلايا العضلات الملساء.

تحدث هذه التغييرات الأولى في جدار الشرايين عند النقاط الفرعية للشرايين، حيث تحدث سماكة تكيفية داخلية استجابة للضغوط الديناميكية للدورة الدموية الاعتيادية.

يبدأ الالتهاب عندما تنشط الخلايا البطانية وتفرز جزيئات الالتصاق، وتفرز خلايا العضلات الملساء مواد منشطة كيميائية chemokines وجاذبة كيميائية chemoattractants، والتي تجذب الوحيدات والخلايا الليمفاوية والخلايا البدينة والعدلات إلى جدار الشرايين. تفرز خلايا العضلات الملساء البطانية البروتيوغليكان والكولاجين والألياف المرنة إلى المطرق خارج الخلوي.

عند الدخول، تتحول الوحيدات إلى بلاعم، وتأخذ الشحوم على شكل شوائب صغيرة متعددة، وتصبح خلايا رغوية. تعد درجة تراكم الشحوم أمرًا بالغ الأهمية للتشخيص المبكر للتصلب العصيدي. الخلايا رغوية معزولة، والطبقات المتعددة من الخلايا الرغوية، وتجمعات الشحوم خارج الخلوية المعزولة لا تعد تصلبًا عصيديًا. هذه التغييرات المبكرة مجهرية وقد تتطور إلى مرحلة مرئية لاحقًا.

يمكن عكس هذه التغيرات في الشحوم. يُعتقد أن التصلب العصيدي يبدأ عندما يظهر تراكم الشحوم على شكل تجمعات شحمية متكدسة خارج الخلية ولب شحمي lipid core خارج الخلية ذي خلوية منخفضة.

3. العصيدة الليفية المبكرة Early Fibroatheroma:

تتشكل العصيدة الليفية المبكرة عند الأشخاص في سن المراهقة والعشرينيات.

تتراكم العديد من الخلايا الرغوية والخلايا الالتهابية المفعلة الأخرى وخلايا الشرايين الطبيعية. تلعب البالعات دورًا مسيطرًا في تطور اللويحات، لكن الالتهاب قد يصبح مفرطا وغير مضبوط. يربط البروتيوغليكان خارج الخلوي، الذي تفرزه خلايا العضلات الملساء، الشحوم ويزيد تدريجيًا من قدرتها على الارتباط بالشحوم عن طريق تمديد أذرعها ثنائية السكري. بعض العوامل تعزز موت البالعات وخلايا العضلات الملساء. يثير الحطام النخر مزيدًا من الالتهاب.

تؤدي زيادة تراكم الشحوم خارج الخلية وتجمعها وزيادة نخر الخلايا إلى تشويه الهيكل الطبيعي للبطانة بشكل تدريجي حتى يتم تعطيله وظيفياً تمامًا. تشكل هذه التجمعات المتضخمة نوى نخرية غنية بالشحوم تهيمن على الجزء المركزي من البطانة، وتحتل في النهاية 30% إلى 50% من حجم جدار الشرايين.

تتم إضافة الأنسجة الليفية لتشكيل غطاء ليفي فوق النوى النخرية الغنية بالشحوم وتحت البطانة مباشرة. وهكذا تتشكل آفات اللويحات الليفية التي تتطور لتصبح الآفة السائدة.

4. العصيدة المتقدمة، العصيدة الليفية رقيقة الغطاء وتمزقها Advancing Atheroma, Thin-cap Fibroatheroma and its Rupture:

تحدث العصيدة المتقدمة في الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم حوالي 55 عامًا. في هذه المرحلة من تطور اللويحة، تتطور عصيدة ليفية رقيقة الغطاء (TCFA) وقد تتمزق.

يصبح الغطاء الليفي في مواقع قليلة رقيقًا ويضعف عندما يستمر نشاط الإنزيمات الحال للبروتين دون توقف ويذيب الأنسجة الليفية.

هذا الغطاء الرقيق عرضة للتمزق، وهذا يؤدي إلى الكشف عن الجزء الداخلي من جدار الشريان المؤهب للتخثر وقد ينتج خثرة تمتد إلى لمعة الشريان. عادة ما يتم تصنيف هذه الآفة على أنها **لويحة هشة vulnerable plaque** بسبب خطر التمزق والتخثر الذي يهدد الحياة.

تظهر هذه الآفات في سن 55 إلى 65 عامًا تقريبًا، قبل سن الذروة لاحتشاء عضلة القلب والسكتة الدماغية.

قد تنمو اللويحة العصيدية باتجاه الطبقة الوسطى والبرانية وتشوهها. مع نمو اللويحة، قد يتوسع قطر الجزء الموضعي من جدار الشريان، وبالتالي يعوض عن التضيق المهدّد للّمعة بواسطة اللويحة العصيدية. تتوقف هذه

الآلية، التي يُنظر إليها على أنها إعادة نمذجة remodeling، عندما تحتل العصيدة حوالي 40% من مساحة الشريان.

يؤدي أي تضخم إضافي في العصيدة إلى تضييق لمعة الشريان وقد يصبح تضيقًا مهمًا ديناميكيًا. تغزو الأوعية الدموية الجديدة vaso vasorum ذات الجدران الرقيقة الطبقةَ الداخلية المريضة عبر الطبقة الوسطى. قد تتمزق هذه الأوعية البطانية الهشة، التي تفتقر إلى الخلايا الداعمة، وهذا يؤدي إلى حدوث نزيف داخل جدار الشرايين. تثير هذه النزوف الداخلية زيادة في الأنسجة الليفية.

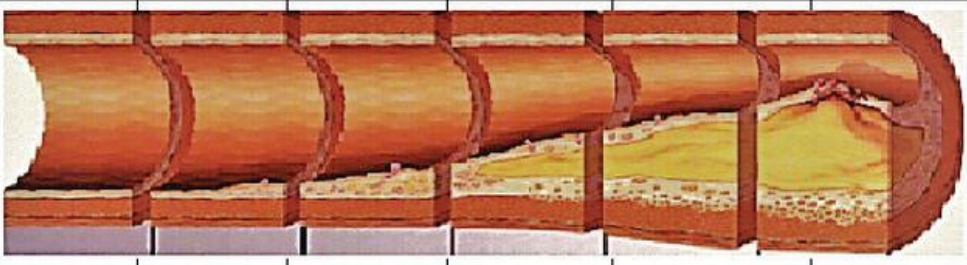
5. تطور الآفة المعقدة Complex Lesion Development:

قد تتكرر هذه التغييرات الدورية من التمزق والتخثر والشفاء ما يصل إلى 4 مرات في موقع واحد في جدار الشرايين، وهذا يؤدي إلى طبقات متعددة من الأنسجة الملتئمة.

تحدث ترسبات الكالسيوم في الجدار خلال كل هذه الخطوات، في البداية على شكل تجمعات صغيرة، وبعد ذلك على شكل عقيدات كبيرة. قد تتمزق اللويحات في التجويف وتكشف العقيدات التي تصبح مواقع لتخثر الدم.

يمكن أن ينتج عن علاج الشحوم تغييرات كبيرة إيجابية في تكوين اللويحات المتقدمة في غضون 4 أشهر، مما يؤدي إلى فائدة سريرية.[1]

يوضح الشكل 2 مراحل تطور التصلب العصيدي.[24]

Clinical findings	Asymptomatic		Asymptomatic or Symptomatic		
Growth mechanism	Growth is mainly with lipid deposition			Proliferation of smooth muscle cells and increase of collagen	Thrombosis and /or hematoma
Onset of time	From first decade	From Third decade		From fourth decade	
Phases of progression of Atherosclerosis					
Main Histology of the progression	***First lesion***: -Normal Histology - Macrophage migration -Isolated foam cells	***Fatty Streak:*** -Mainly intracellular lipid deposition	***Intermediate phases:*** -New fatty streaks -Intracellular Lipid deposition and lipid pools	***Atheroma:*** -New fatty streaks -Intracellular and Extracellular lipid accumulation	***Fibroatheroma:*** -New fatty streaks -Single or multiple lipid cores -Fibrotic and calcific layers	***Complicated Lesions:*** -Disrupted surface (ulcerated plaque) -Thrombosis -Hematoma and hemorrhage

الشكل 2 مراحل تطور التصلب العصيدي

المصدر: *Saçlı H,et al.. Focus on Coronary Atherosclerosis. 2018*

رابعًا: الداء السكري والتصلب العصيدي *Diabetes and Atherosclerosis*

1. تشخيص الداء السكري وما قبل السكري **Diagnosis of Diabetes and Prediabetes**:

يعد داء السكري من عوامل الخطر القوية لأمراض القلب والأوعية ومضاعفاتها، ويزيد من خطر تطور مرض الشريان الإكليلي ويجب تدبيره بعناية.

يعتمد تصنيف السكري diabetes mellitus (DM) وما قبل السكري prediabetes (pre-DM) [اضطراب سكر الدم الصيامي Impaired fasting glucose (IFG)، واضطراب تحمل السكر Impaired glucose tolerance (IGT)] على توصيات الجمعية الأمريكية للسكري American Diabetes Association (ADA).

يعكس كل من IFG و IGT، المشار إليهما بـ pre-DM، التقدم الطبيعي من مستوى سكر الدم الطبيعي إلى الداء السكري. من الشائع أن يتأرجح هؤلاء الأفراد بين حالات مختلفة من مستويات السكر في الدم، وهذا يجب أن يؤخذ في الاعتبار عند إجراء الاختبارات. يمكن استخدام طرق مختلفة كاختبارات تشخيصية للداء السكري وما قبل السكري (الجدول 1).[25]

من المستحسن أن يعتمد تشخيص السكري على قياس غلوكوز الدم الصيامي fasting plasma glucose (FPG) أو على قياس الخضاب الغلوكوزي HbA1c، وعلى اختبار تحمل الغلوكوز الفموي oral glucose tolerance test (OGTT) إذا كان لا يزال هناك شك في التشخيص. يُنصح بتكرار الاختبار لتأكيد التشخيص. اختبار تحمل الغلوكوز OGTT هو الوسيلة الوحيدة لتشخيص IGT.

أظهرت العديد من الدراسات أن OGTT قد تشخص نسبة أكبر من المرضى المصابين بأمراض القلب والأوعية على أنهم يعانون اضطرابا في استقلاب السكر مقارنةً بـ FPG أو HbA1c.[26–29]

ينبغي أن لا يُجرى اختبار تحمل الغلوكوز OGTT في المتلازمات الإكليلية الحادة (ACS)، قبل مضي 4–5 أيام لتقليل النتائج الإيجابية الكاذبة.[30,31]

الجدول 1 تشخيص الداء السكري (مستويات الغلوكوز مقدرة بمغ/دل)

	طبيعي	ما قبل السكري	السكري
FPG	< 100 مغ/دل	100–125 مغ/دل	≤ 126 مغ/دل
	و	أو	أو
2hPG	< 140 مغ/دل	140–199 مغ/دل	≤ 200 مغ/دل
	و	أو	أو
HbA1c	< 5.7%	5.7–6.4%	≤6.5%
			أو
RPG			200 مغ/ دل إضافة إلى الأعراض

المصدر: *American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021*

2. تقييم الخطورة القلبية الوعائية لدى مرضى السكري وما قبل السكري Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes and prediabetes:

أظهرت The Emerging Risk Factor Collaboration، وهو تحليل تلوي meta-analysis لـ 102 دراسة استباقية مستقبلية prospective، أن السكري بشكل عام (لم تكن البيانات المتعلقة بنمط السكري متوفرة) يزيد من خطر الإصابة بالحوادث الوعائية بمقدار الضعفين (أمراض القلب الإكليلية، والسكتة الدماغية، والوفيات الوعائية)، بغض النظر عن عوامل الخطر الأخرى.[32] كان الخطر النسبي الزائد للحوادث الوعائية للمصابين بداء السكري أكبر لدى النساء وفي الأعمار الأصغر.

تكون مستويات الخطر النسبية والمطلقة أعلى في الذين يعانون من الداء السكري طويل الأمد، والضبط غير الجيد لمستويات السكر في الدم، ووجود إصابات الأوعية الدموية الدقيقة، بما في ذلك أمراض الكلى أو البيلة البروتينية.

يبدأ الخطر المرتفع للإصابة بالداء الإكليلي CAD عند مستويات الغلوكوز التي تقل عن الحد التشخيصي (126 مغ/دل)، ويزداد مع زيادة مستويات الغلوكوز.

يجب إجراء تقييم روتيني للبيلة الألبومينية الزهيدة لتحديد المرضى المعرضين لخطر الإصابة بالقصور الكلوي أو الأمراض القلبية الوعائية.

ويجب إجراء تخطيط القلب الكهربائي أثناء الراحة (ECG) في المرضى الذين يعانون من الداء السكري وارتفاع ضغط الدم، أو في حالة الاشتباه في الداء الإكليلي.

قد يكون من الضروري إجراء اختبارات أخرى لدى المرضى عاليي الخطر للإصابة القلبية والوعائية، مثل تخطيط صدى القلب عبر الصدر (TTE)، مشعر الكالسيوم في الشرايين الإكليلية (CAC)، والمشعر الكاحلي العضدي (ABI)، لاكتشاف المرض القلب البنيوي structural heart disease أو كمعدلات للخطورة.[33]

3. تصنيف مستوى الخطورة القلبية الوعائية لدى مرضى السكري Stratification of Cardiovascular Risk in Diabetics:

الخطورة عالية جدًا very high risk (خطر الوفاة بالأمراض القلبية الوعائية خلال 10 سنوات أكثر من 10%):

- مرضى السكري مع وجود الأمراض القلبية الوعائية المثبتة، أو السكري مع أذية الأعضاء الهدف (بيلة بروتينية أو القصور الكلوي مع تصفية كلوية (eGFR) أقل من 30 مل/دقيقة/1.73م^2، تضخم البطين الأيسر، أو اعتلال الشبكية).
- المرضى المصابون بالداء السكري مع ثلاثة أو أكثر من عوامل الخطر الرئيسية (العمر المتقدم، ارتفاع ضغط الدم، شذوذ شحوم الدم، التدخين، السمنة)، أو الذين تزيد مدة إصابتهم بالسكري عن 20 عامًا.[34]
- يرتبط الداء السكري من النمط الأول T1DM بعمر 40 عامًا مع بداية مبكرة (أي المشخص لهم بعمر 1–10 سنوات)، ولا سيما عند الإناث، بمخاطر عالية جدًا للداء القلبي الوعائي.[34,35]

الخطورة العالية high risk (خطر الوفاة بالأمراض القلبية الوعائية خلال 10 سنوات يقدر 5–10%):

- المرضى الذين يعانون من مرض DM ≥ 10 سنوات دون الأذية الأعضاء الهدف بالإضافة إلى أي عامل خطر إضافي.

الخطورة المعتدلة intermediate risk (خطر الوفاة بالأمراض القلبية الوعائية خلال 10 سنوات أقل من 5%):

- المرضى الشباب لذين تقل أعمارهم عن 35 عامًا مع T1DM لمدة قصيرة (أقل من 10 سنوات)، والمرضى الذين يعانون من الداء السكري من النمط الثاني T2DM الذين تقل أعمارهم عن 50 عامًا مع مدة السكري أقل من 10 سنوات وبدون عوامل خطر كبيرة.[34]

عند وجود الداء السكري، فإن الجنس الأنثوي لا يحمي من الأمراض القلبية الوعائية المبكرة، كما هو الحال لدى غير السكريين.[36]

الخطورة القلبية الوعائية لدى المصابين بما قبل السكري:

الأفراد الذين لا يعانون من أمراض قلبية وعائية والذين لديهم ما قبل السكري ليسوا بالضرورة معرضين لخطورة عالية للداء القلبي الوعائي، بل تقيم الخطورة لديهم كعامة السكان.[34]

4. داء السكري وأثره على التصلب العصيدي Diabetes Effects on Atherosclerosis:

بالإضافة إلى التأثيرات المسببة للتصلب العصيدي الناتجة عن شذوذ شحوم الدم المرتبط بالسكري (ارتفاع الشحوم الثلاثية، وانخفاض مستوى كوليسترول HDL، وجزيئات LDL الصغيرة / الكثيفة)، فقد كشفت العديد من الدراسات السريرية والتجريبية أن المستويات العالية من الأنسولين تسبق تطور مرض الشرايين. تعبر البالعات عن معظم جزيئات إشارات الأنسولين insulin signaling molecules وبذلك الأنسولين يفعل البالعات كما هو الحال في الأنواع الأخرى من الخلايا الحساسة للأنسولين.[37]

يشترك التصلب العصيدي والسكري من النمط الثاني T2DM في آليات إمراضية متماثلة، تشمل الارتفاع في السيتوكينات مثل MCP-1 والانترليوكين 6 (IL-6)، والتي تسهم في الحدثية الالتهابية الكامنة لكليهما.

يؤثر الأنسولين في تشكيل الخلية فيزيد الأنسولين التعبير عن CD36 ويقلل التعبير عن ABCA-1، التي قد تعزز تراكم الكوليسترول في البالعات. من الناحية السريرية، فإن زيادة الخطورة الإجمالية التي يحملها داء السكري من النمط الثاني تنتج عن التطور المتسارع للتصلب العصيدي الموجود مسبقًا إلى الحوادث القلبية الوعائية السريرية.[37]

5. اعتبارات خاصة بالسكري والداء الإكليلي Diabetes and Coronary Artery Disease, Special Considerations:

الانتشار: إن مرضى السكري، مقارنة بالأفراد غير المصابين بداء السكري، لديهم معدل انتشار أعلى لأمراض القلب الإكليلية (CAD)، ومدى أكبر لنقص التروية الإكليلية، وهم أكثر عرضة للإصابة باحتشاء عضلة القلب (MI) ونقص تروية عضلة القلب الصامت.[38]

الداء السكري كمكافئ لأمراض القلب الإكليلية: يعد تقرير The National Cholesterol Education Program (NCEP) من الولايات المتحدة والدلائل الإرشادية من أوروبا أنَّ داء السكري من النمط الثاني مكافئ لأمراض القلب الإكليلية، وبالتالي رفعه إلى فئة الخطر الأعلى.[39,40] استند هذا التصنيف جزئيًا إلى ملاحظة أنَّ المرضى المصابين بداء السكري T2DM بدون احتشاء عضلي سابق (متوسط العمر 58 سنة) مقارنة بالمرضى غير السكريين والذين لديهم احتشاء عضلة قلبية سابق (متوسط العمر 56 سنة) كان لديهم نفس خطر الإصابة باحتشاء العضلة القلبية (20 و19 بالمائة على التوالي) والوفيات الإكليلية (15 مقابل 16 بالمائة).[41]

في دراسة The Framingham Heart Study، ضاعف وجود الداء السكري من خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية مرتين عند الرجال وثلاث مرات عند النساء. وبقي الداء السكري عامل خطر رئيسي مستقل للداء القلبي الوعائي حتى عند تعديل النتائج مع تقدم العمر، وارتفاع ضغط الدم، والتدخين، وفرط كوليسترول الدم، وتضخم البطين الأيسر.[42]

مدى الإصابة الإكليلية: مدى انتشار المرض في الشرايين الإكليلية أكبر بين مرضى السكري.

تعد أمراض الشرايين الإكليلية متعددة الأوعية multi-vessel disease شائعة أيضًا في المرضى السكريين الذين لا يعانون من أعراض قلبية، ولا سيما المرضى الذين يعانون من عاملين أو أكثر من عوامل الخطر

الإكليلية بخلاف الداء السكري. قد يكون هناك أيضًا ارتباط بين مدى انتشار الإصابات الإكليلية ودرجة ضبط نسبة السكر في الدم.[38,43]

احتشاء العضلة القلبية: يرتبط الداء السكري بزيادة خطر الإصابة باحتشاء عضلة القلب (MI). في دراسة INTERHEART العالمية لمرضى من 52 دولة، كان الداء السكري مسؤولاً عن 10 في المائة من عوامل الخطر لدى السكان للإصابة باحتشاء عضلة قلبية أول.[16]

وفي دراسة حشدية أكبر شملت 13790 مريضًا Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) في الولايات المتحدة. في تسع سنوات من المتابعة، كان هناك 634 حالة وفاة قلبية أو احتشاء عضلي غير مميت (4.6 بالمائة). تفاوتت معدلات الحدوث بين المرضى المصابين بالسكري أو غير المصابين به والذين لديهم تاريخ من الإصابة باحتشاء عضلي قلبي أو بدونه على النحو الآتي:[44]

- لا وجود للداء السكري ولا احتشاء سابق: 3.9%
- وجود السكري وعدم وجود احتشاء سابق: 10.8%
- عدم وجود الداء السكري مع احتشاء سابق: 18.9%
- وجود السكري مع احتشاء سابق: 32.2%

بالإضافة إلى الزيادة في معدل الوفيات، من المرجح أيضًا أن يعاني مرضى السكري من مضاعفات مرتبطة بالاحتشاء القلبي، بما في ذلك الخناقات التالية للاحتشاء وقصور القلب. العوامل المساهمة المحتملة هي أن مرضى السكري أكثر عرضة للإصابة بمرض متعدد الأوعية وضعف الأوعية الإكليلية الجانبية الرادفة collaterals.[38,43]

الداء الإكليلي غير العرضي: يعاني مرضى السكري من النمط الثاني أيضًا من ارتفاع معدل الإصابة بالداء الإكليلي بدون أعراض وفق ما يظهره وجود تكلس الشريان الإكليلي (CAC) على التصوير المقطعي المحوسب

بشعاع الإلكترون electron beam CT scan وظهور نقص التروية الصامت المحرض عند إجراء التصوير مع الجهد stress imaging.

يزيد معدل الإصابة البنيوية القلبية عند السكريين، كما يقل احتياطي الجريان في عضلة القلب myocardial flow reserve، وهو انعكاس لقدرة الأوعية الإكليلية على التوسع vasodilation capacity. يرتبط هذا الشذوذ عكسياً بضبط نسبة السكر في الدم.

نقص التروية والاحتشاء الصامت: يعاني بعض مرضى السكري من ضعف تقدير الألم الإقفاري، وهذا قد يؤدي إلى أعراض خناقية غير نمطية، ونقص تروية صامتة، أو حتى احتشاء صامت.

يُعتقد أن نقص التروية الصامت في الداء السكري ناتج عن ضعف التعصيب الذاتي للقلب جزئيًا على الأقل.

أحد المكونات الأخرى لانخفاض الإدراك لنقص التروية في عضلة القلب هو أن مرضى السكري يعانون من إطالة عتبة الإدراك الحسي للذبحة أثناء اختبار الجهد، أي الوقت من بداية التغيرات الإقفارية على تخطيط القلب الكهربائي إلى بداية الذبحة الصدرية. كلما طالت العتبة، زادت القدرة على ممارسة الرياضة وزادت حدة الإقفار.

الداء الإكليلي قبل الداء السكري: قد يتم تشخيص عدم تحمل الغلوكوز أو الداء السكري الصريح في حالة احتشاء عضلة القلب الحاد. يمكن أن يظهر نتيجة اختبار الدم الذي يتم إجراؤه أثناء الاستشفاء في المرضى الذين لا يعلمون بوجود الداء السكري لديهم. الآلية الثانية هي أن حالة الشدة stress المرافقة للاحتشاء تكشف أو تزيد الميل نحو ارتفاع السكر في الدم.[38]

شذوذ شحوم الدم: هناك عدد من الاختلافات في استقلاب الشحوم بين مرضى السكر وغير المصابين بالسكر والتي قد تسهم في زيادة التصلب العصيدي. تختلف شذوذ الشحوم في الدم إلى حد ما في مرضى السكري بين النمط الأول والثاني.[45]

- نمط الشحوم في مرضى السكري من النمط الأول T1DM يرتبط إلى حد كبير بالتحكم في نسبة السكر في الدم. في المقابل، يرتبط الضبط الأسوأ لنسبة السكر في الدم بشكل مميز بارتفاع الشحوم الثلاثية وانخفاض تركيزات الكوليسترول HDL.
- بينما ترتبط مقاومة الأنسولين، والعوز النسبي للأنسولين، والسمنة عند مرضى النمط الثاني للسكري بزيادة الشحوم الثلاثية، وانخفاض تركيز الكوليسترول HDL في الدم، وأحيانًا ارتفاع مستويات الكوليسترول LDL والبروتين الشحمي Lp(a). يمكن الكشف عن هذا النمط من الشذوذات الشحمية قبل ظهور فرط سكر الدم الصريح ويعتقد أنه ناجم جزئيًا عن فرط أنسولين الدم أو مقاومة الأنسولين.[38]

بالنسبة لأي تركيز للبروتين الشحمي في الدم، يعاني مرضى السكري من أمراض الشريان الإكليلي أكثر من المرضى غير المصابين بالسكري. قد تكون هذه الزيادة في المخاطر ناتجة عن الاختلافات النوعية في أجزاء البروتين الشحمي أو إلى وجود تغييرات استقلابية أخرى محرضة للتصلب العصيدي. من بين هذه التغييرات تركيزات عالية في المصل لجزيئات LDL الصغيرة الكثيفة، والتعديل التأكسدي المعزز لـ LDL، والارتفاعات في البروتين الشحمي Lp(a) في الدم.[45]

يبدو أن الكوليسترول non-HDL cholesterol (وهو الكوليسترول الكلي ناقصًا كوليسترول HDL)، والذي يشمل جميع الكوليسترول الموجود في جزيئات البروتين الشحمي التي تعد مسببة للتصلب العصيدي؛ LDL، البروتين الشحمي Lp(a)، البروتين الشحمي متوسط الكثافة IDL، والبروتين الشحمي منخفض الكثافة جدًا VLDL)، مؤشر قوي على أمراض القلب الإكليلية عند الرجال والنساء المصابين بداء السكري.[38]

الفصل الثاني: تدبير التصلب العصيدي عند السكريين

أولًا: الوقاية من الأمراض القلبية الوعائية لدى السكريين Prevention of Cardiovascular Disease among Diabetics

1. مقدمة Introduction:

ترتكز الوقاية من الأمراض القلبية الوعائية عند السكريين على عدة أسس أهمها تعديل نمط الحياة وضبط السكر والضغط والشرياني والشحوم.

2. نمط الحياة Lifestyle:

تعد التغييرات في نمط الحياة أساسية لمنع الداء السكري ومضاعفاته القلبية الوعائية. وتعد الإجراء الأول للوقاية من الداء السكري وتدبيره.

- ينصح بتخفيض السعرات الحرارية لخفض وزن الجسم الزائد عند مرضى السكري. وحتى فقدان الوزن البسيط يؤخر التقدم من مرحلة ما قبل السكري إلى السكري T2DM.[46]
- وبالنسبة للعديد من مرضى السمنة الذين يعانون من الداء السكري، فإن فقدان الوزن بنسبة أكثر من 5% ضرورية لتحسين ضبط نسبة السكر في الدم ومستويات الشحوم وضغط الدم.[47]
- الحمية المتوسطية Mediterranean diet المكملة بزيت الزيتون أو المكسرات تقلل من الحوادث القلبية الوعائية الرئيسية.
- يوصى بممارسة النشاط البدني المعتدل إلى الشديد أي حوالي 150 دقيقة في الأسبوع للوقاية من الداء السكري وضبطه.

- يزيد التدخين من خطر السكري، الأمراض القلبية الوعائية، والوفاة المبكرة، وينبغي تجنبه وبما في ذلك التدخين السلبي.[34]

3. الغلوكوز Glucose:

ضبط الغلوكوز لاستهداف خضاب غلوكوزي HbA1c قريب من الطبيعي <7.0% سيقلل من اختلاطات الأوعية الدموية الدقيقة microvascular complications لدى مرضى السكري.

الضبط الأكثر صرامة للغلوكوز في وقت مبكر من مسار الداء السكري في الأفراد الأصغر سنًا يؤدي إلى انخفاض في المشاكل القلبية الوعائية على مدى 20 عامًا.

يجب مراعاة الأهداف الأقل صرامة عند المرضى المسنين وفي المرضى المصابين بأمراض مصاحبة شديدة أو أمراض قلبية وعائية متقدمة.[34]

4. ضغط الدم Blood Pressure:

الهدف من ضغط الدم هو ضغط الدم الانقباضي (SBP) إلى 130 مم زئبق في المرضى الذين يعانون من الداء السكري و120–130 مم زئبق إذا تم تحمله، ولكن ليس أقل من 120 مم زئبق. في كبار السن (أكبر من 65 عامًا)، يكون هدف SBP هو نطاق 130–139 مم زئبق. هدف ضغط الدم الانبساطي (DBP) هو أقل من 80 مم زئبق، ولكن ليس أقل من 70 مم زئبق. وإن التحكم الأمثل في ضغط الدم يقلل من مخاطر حدوث اختلاطات الأوعية الدموية الدقيقة microvascular والكبيرة macrovascular.

تدعم الأدلة بقوة إدراج مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACEi)، أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARB)، ضمن الخط العلاجي الأول لارتفاع الضغط الشرياني عند السكريين. وقد يتطلب التحكم

في ضغط الدم في كثير من الأحيان علاجًا دوائيًا متعددًا باستخدام حاصرات الرينين _ أنجيوتنسين _ الألدوستيرون (RAAS) وحاصرات قنوات الكالسيوم أو مدر للبول. يوصى بالعلاج المزدوج كعلاج من الدرجة الأولى.

في مرحلة ما قبل السكري، يكون خطر التطور إلى الداء السكري أقل مع حاصرات RAAS مقارنة بحاصرات بيتا أو مدرات البول.[34]

5. الصفيحات الدموية Platelets:

يجب أن يعامل المرضى المصابون بالداء السكري والأمراض القلبية الوعائية معاملة لا تختلف عن معاملة المرضى غير المصابين بالداء السكري.

لا يوصى باستخدام الأسبرين للوقاية الأولية عند المرضى المصابين بالداء السكري مع خطر معتدل للإصابة القلبية الوعائية. أما بالنسبة للمرضى المصابين بالداء السكري مع خطورة عالية أو عالية جدًا، يمكن استخدام الأسبرين في الوقاية الأولية بعد إجراء مقاربة شخصية للفوائد والمضار.[33]

6. الشحوم Lipids:

تقلل الستاتينات بشكل فعال من الحوادث والوفيات القلبية الوعائية، ويرتبط استخدامها بعدد محدود من الآثار الجانبية. نظرًا للمخاطر العالية للمرضى المصابين بداء السكري، يجب استخدام العلاج المكثف بالستاتينات للوقاية الأولية والثانوية.[34]

يستعرض الجدول (2) الأهداف العلاجية الأساسية في تدبير مرضى السكري لخفض الخطورة القلبية والوعائية.[34]

الجدول 2 ملخص الأهداف العلاجية في تدبير مرضى السكري

الضغط الشرياني	الضغط الانقباضي SBP الهدف 130 مم زئبق لمعظم البالغين، وأقل من 130 مم زئبق إذا تم تحمله، ولكن ليس أقل من 120 مم زئبق والضغط الانبساطي DBP الهدف أقل من 80 مم زئبق، وليس أقل من 70 مم زئبق في المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 65 عامًا يكون الهدف أقل صرامة (انقباضي 130–139 مم زئبق)
ضبط نسبة السكر في الدم (HbA1c)	هدف HbA1c لمعظم البالغين أقل من 7.0% أهداف HbA1c الأكثر صرامة أقل من 6.5% تقيم على أساس شخصي إذا كان من الممكن تحقيق ذلك دون حدوث انخفاض ملحوظ في سكر الدم أو آثار ضارة أخرى للعلاج وبالأخص المرضى المشخصين حديثًا قد تكون أهداف HbA1c الأقل صرامة أقل من 8–9% مناسبة للمرضى المسنين
LDL-C	في المرضى السكريين المعرضين لخطر عال جدًا للداء القلبي الوعائي، يجب أن يصل LDL-C إلى أقل من 55 مغ/دل وخفض LDL-C بنسبة 50% على الأقل • في المرضى السكريين المعرضين لخطر عال، يجب أن يصل مستوى LDL-C المستهدف إلى أقل من 70 مغ/دل وخفض LDL-C بنسبة 50% على الأقل • في المرضى السكريين مع خطر معتدل، يجب أن يكون هدف LDL-C أقل من 100 مغ/دل
النشاط البدني: متوسط إلى شديد بمعدل 150 دقيقة أسبوعيًا أو أكثر، يجمع بين التمارين الهوائية وتمارين المقاومة	
الوزن: الهدف هو استقرار الوزن في المرضى الذين يعانون من زيادة الوزن أو السمنة المصابين بالداء السكري، بناءً على توازن السعرات الحرارية، وخفض الوزن في الأشخاص المصابين بخلل تحمل الغلوكوز، لمنع تطور الداء السكري.	

العادات الغذائية: ينصح بتقليل السعرات الحرارية في المرضى الذين يعانون من السمنة المفرطة مع T2DM لخفض وزن الجسم. لا توجد نسبة مثالية من السعرات الحرارية من الكربوهيدرات والبروتين والشحوم لجميع الأشخاص المصابين بالداء السكري.
مضادات التصاق الصفيحات: لدى مرضى السكري المعرضين لخطر الإصابة القلبية الوعائية العالية أو العالية جدّاً
وجوب الإقلاع عن التدخين
يقلل التخفيض المشترك في الخضاب الغلوكوزي والضغط الشرياني والشحوم من الحوادث القلبية الوعائية بنسبة تصل إلى 75%

ثانيًا: خافضات الشحوم *Lipid Lowering Agents*

1. الستاتينات Statins:

1-1. مقدمة:

أظهرت البيانات المتسقة فعالية الستاتينات في تقليل الوفيات والحوادث القلبية الوعائية في المرضى الذين يعانون من الداء السكري، مع عدم وجود دليل على وجود فروق بين الجنسين. أظهر التحليل التلوي meta-analysis الذي شمل 18686 مريضًا مصابًا بالداء السكري أن انخفاض LDL-C الناجم عن الستاتين بمقدار 1.0 ملمول / لتر (40 مغ/دل) كان مرتبطًا بانخفاض بنسبة 9% في الوفيات الناجمة عن جميع الأسباب وانخفاض بنسبة 21% في معدل الحوادث القلبية الوعائية الرئيسية.[48]

يمكن تأخير البدء بالعلاج بالستاتين في حالة عدم وجود أذية في الأوعية الدموية، وخاصة البيلة الألبومينية الزهيدة، في المرضى الذين لا يعانون من أعراض الداء السكري حتى سن 30 عامًا. تحت هذا العمر، يجب مقاربة العلاج بالستاتين على أساس كل حالة على حدة مع الأخذ في الاعتبار وجود بيلة الألبومين الزهيدة وأذية الأعضاء الهدفية ومستويات LDL-C المحيطة.

لا توصف الستاتينات أثناء الحمل، ويجب تجنبها عند النساء المصابات بالسكري اللائي يخططن للحمل.

1-2. آلية العمل:

تقلل الستاتينات من تصنيع الكوليسترول في الكبد عن طريق تثبيط إنزيم HMG-CoA reductase بشكل تنافسي، وهي خطوة تحد من معدل تصنيع الكوليسترول. يؤدي انخفاض نسبة الكوليسترول داخل الخلايا إلى زيادة التعبير عن مستقبلات LDL (LDLR) على سطح خلايا الكبد، وهذا يؤدي بدوره إلى زيادة امتصاص LDL من الدم، وانخفاض تركيزات البلازما من LDL والبروتينات الشحمية الأخرى المحتوية على ApoB، بما في ذلك الجزيئات الغنية بالشحوم الثلاثية.

1-3. التأثيرات على الشحوم:

كوليسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL: درجة تخفيض LDL-C تعتمد على الجرعة وتختلف بين الستاتينات المختلفة. تُعرَّف الستاتينات عالية الشدة high intensity statins بأنها جرعة من الستاتين تقلل LDL-C بنسبة ≤ 50% وسطياً؛ تُعرَّف الستاتينات معتدلة الشدة moderate intensity statins بأنها تقلل LDL-C بنسبة 30-50%.[15] كما يظهر في الجدول (3).[49]

وفي دراسة إحصائية ومراجعة منهجية لسبعة أصناف من الستاتينات كان روزوفاستاتين ويليه أتورفاستاتين الأكثر فعالية في خفض قيم LDL-C.[50] ويعد روزوفاستاتين أكثر الستاتينات ألفة للارتباط بأنزيم HMG-CoA reductase والأكثر تثبيطاً له.[51]

والجدير بالذكر أن هناك تباينًا كبيرًا بين الأفراد في تقليل LDL-C بنفس جرعة الدواء. يرجع ضعف الاستجابة للعلاج بالستاتين في الدراسات السريرية إلى حد ما إلى ضعف المطاوعة، ولكن يمكن تفسيره أيضًا بالخلفيات الجينية. تتطلب الاختلافات بين الأفراد في استجابات الستاتين مراقبة الاستجابات عند بدء العلاج.[15]

الشحوم الثلاثية TG: عادة ما تقلل الستاتينات مستويات TG بنسبة 10-20% من القيم القاعدية. تُظهر الستاتينات الأكثر فعالية (Atorvastatin, Rosuvastatin, Pitavastatin) انخفاضًا مهمًا في مستويات TG، ولا سيما عند الجرعات العالية وفي المرضى الذين يعانون من ارتفاع الشحوم الثلاثية (HTG)، حيث يكون الخطر المطلق عاليًا، وبالتالي تقليل الخطر المطلق أكبر.[15,52]

كوليسترول البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL: الارتفاعات في مستويات HDL-C تختلف باختلاف الجرعة بين الستاتينات؛ وتتراوح هذه الارتفاعات بين 1-10%. ونظرًا للانخفاض الملحوظ الذي يحدث بوساطة الستاتين في البروتينات الشحمية المحتوية على ApoB المؤهبة للتصلب العصيدي، فإن المدى الذي يمكن أن يسهم فيه التأثير المتواضع جدًا في مستويات HDL-C في التخفيض الإجمالي للخطر القلبية الوعائية التي لوحظت باستمرار في تجارب العلاج بالستاتين لا يمكن ربطها بشكل دقيق.

البروتين الشحمي Lp(a): تؤثر الستاتينات بشكل خفيف في مستويات Lp (a) في البلازما.[15]

الجدول 3 شدة العلاج بالستاتين

يشمل العلاج عالي الشدة باستخدام الستاتين (تقليل LDL-C بنسبة ≤ 50%):	يشمل العلاج معتدل الشدة بالستاتين (تقليل LDL-C بنسبة 30 إلى 50 بالمائة):
أتورفاستاتين Atorvastatin 40–80 مغ روزوفاستاتين Rosuvastatin 20–40 مغ	أتورفاستاتين 10–20 مغ روزوفاستاتين 5–10 مغ لوفاستاتين Luvastatin 40 مغ برافاستاتين Pravastatin 20–40 مغ سيمفاستاتين Simvastatin 20–40 مغ فلوفاستاتين Fluvastatin XL 80 مغ بيتافاستاتين Pitavastatin 2–4 مغ

4–1. التأثيرات الجانبية والتداخلات الدوائية:

تختلف الستاتينات في امتصاصها، وتوافرها الحيوي، وارتباطها ببروتين البلازما، وإطراحها، وأُلفتها للدسم lipophilicity. يوصى عادة بإعطائها مساءً. تعد Lovastatin وSimvastatin طلائع دوائية، في حين أن الستاتينات الأخرى تقدم في شكلها الفعال. إن التوافر البيولوجي لها منخفض نسبيًا، نظرًا لتأثير المرور الأول في الكبد، ويخضع العديد من الستاتينات لعملية الاستقلاب الكبدي عبر إنزيمات السيتوكروم P450 (CYP)، باستثناء Pravastatin وRosuvastatin وPitavastatin. يتم التعبير عن هذه الإنزيمات بشكل رئيسي في

الكبد والأمعاء.[15] الستاتينات آمنة وجيدة التحمل بشكل عام، والتأثيرات الجانبية نادرة عموماً باستثناء الأعراض العضلية. في معظم حالات الاعتلال العضلي أو الانحلال العضلي، توجد تفاعلات دوائية مع جرعة أعلى من الجرعة القياسية من الستاتين أو مع Gemfibrozil.[34]

تشير الأدلة إلى أن معظم المرضى (70–90%) الذين يبلغون عن عدم تحمل الستاتينات يمكنهم تناول الستاتين عند إعادة العلاج. يمكن إعادة المحاولة عند المرضى باستخدام نفس الستاتين ما لم يكن لديهم ارتفاع في الكرياتين كيناز CK. تدعم الأدلة معدل أقل من الآثار الجانبية بجرعة منخفضة من Rosuvastatin أو Pravastatin.[34,53]

التأثيرات الجانبية على العضلات: يعد الاعتلال العضلي من أكثر الآثار الجانبية التي تسببها الستاتينات سريريًا. من بين عوامل الخطر للاعتلال العضلي، والتي ينبغي التحري عنها جيداً، التداخل مع العلاج الدوائي المصاحب. انحلال العضلات هو أشد أشكال أذية العضلات الناجمة عن الستاتين، ويتميز بألم عضلي شديد ونخر عضلي وبيلة عضلية myoglobinuria وقد تؤدي إلى القصور الكلوي والموت. في حالة انحلال العضلات، ترتفع مستويات الكرياتين كيناز (CK) بمقدار ≤ 10 مرات، وغالبًا ≤ 40 مرة، من الحد الأعلى الطبيعي (ULN). يقدر تواتر حدوث انحلال العضلات بنسبة 1–3 حالات / 100000 مريض–سنة. كثيرًا ما يبلغ المرضى الذين يتناولون الستاتينات عن أعراض عضلية [تسمى الأعراض العضلية المرتبطة بالستاتين (SAMS)].[15,54,55]

التأثيرات الجانبية على الكبد: يشيع استخدام نشاط (**ALT**) في البلازما لتقييم أذية خلايا الكبد. يحدث الارتفاع الخفيف في إنزيم ALT في 0.5–2.0% من المرضى الذين يتناولون الستاتين، وبشكل أكثر شيوعًا مع الستاتينات القوية أو الجرعات العالية.

كان التعريف الشائع لارتفاع ALT المهم سريريًا هو زيادة ثلاثة أضعاف الحد الأعلى للطبيعي في مناسبتين متتاليتين.

لم يظهر أن الارتفاع الخفيف لـ ALT مرتبط بسمية كبدية حقيقية أو تغيرات في وظائف الكبد. ترقي الحالة إلى فشل الكبد أمر نادر جدًا، لذلك لم يعد يوصى بالمراقبة الروتينية لـ ALT أثناء العلاج بالستاتين.

تمت دراسة المرضى الذين يعانون من ارتفاع خفيف في ALT بسبب التشحم الكبدي أثناء العلاج بالستاتين ولا يوجد ما يشير إلى أن الستاتينات تسبب أي تدهور في أمراض الكبد.[15]

زيادة خطر الإصابة الحديثة بالداء السكري: لقد تبين أن المرضى الذين يتناولون الستاتينات يظهرون زيادة في خطر الإصابة باضطراب سكر الدم وتطور داء السكري (T2DM). أظهرت العديد من الدراسات أن هذا التأثير مرتبط بالجرعة. وقد لوحظ ارتفاع طفيف بالخضاب الغلوكوزي (HbA1c) غير مهم سريريًا.[56]

إن ارتباط العلاج بالستاتين بحدوث السكري يتعلق بانخفاض LDL-C حيث أنه لكل انخفاض بمقدار 1 ملمول / لتر (40 مغ/دل) بواسطة الستاتين، يزداد التحويل إلى السكري بنسبة 10%. يزداد هذا الخطر مع تقدم العمر ويقتصر على أولئك المعرضين بالفعل لخطر الإصابة بالداء السكري.

ومع ذلك، فإن الفوائد من حيث الحد من الحوادث القلبية الوعائية تتجاوز إلى حد كبير مخاطر العلاج بالستاتين، وقد تم تأكيد ذلك في المرضى المعرضين لمخاطر منخفضة من القلبية الوعائية.[57–59]

زيادة خطر الإصابة بالسكتة الدماغية النزفية hemorrhagic stroke: في الدراسات القائمة على الملاحظة observational، يرتبط مستوى الكولسترول الكلي TC عكسًا بالسكتة الدماغية النزفية، وفي CTT meta-analysis، كانت هناك زيادة نسبية في السكتة الدماغية النزفية بنسبة 21% لكل انخفاض بمقدار 1 ملمول / لتر لـ LDL. ولكن تبقى الفائدة العامة على الأنواع الفرعية الأخرى من السكتة الدماغية تفوق كثيرا هذا الخطر الصغير (وغير المؤكد).[15,60,61]

التأثيرات الضارة على وظائف الكلى: لا يوجد دليل واضح على أن الستاتينات لها تأثير مفيد أو ضار سريريًا على وظائف الكلى. لوحظ زيادة تواتر البيلة البروتينية مع جميع الستاتينات، ولكن تم تحليلها بمزيد من التفصيل لـ Rosuvastatin.

البيلة البروتينية الناجمة عن الستاتينات من أصل أنبوبي، وتكون عابرة عادةً، ويعتقد أن ذلك يعود إلى انخفاض عود الامتصاص الأنبوبي وليست بسبب سوء الوظيفة الكبية. في التجارب السريرية، كان تواتر البيلة البروتينية منخفضًا بشكل عام، وفي معظم الحالات لم يكن أعلى منه في العلاج الوهمي Placebo.[15]

التداخلات الدوائية: تم وصف عدد من التداخلات الدوائية المهمة مع الستاتينات والتي قد تزيد من مخاطر التأثيرات الجانبية.

قد تتفاعل مثبطات ومحفزات المسارات الأنزيمية المشاركة في استقلاب الستاتين مع العلاج بالستاتين. تخضع جميع الستاتينات المتاحة حاليًا باستثناء (Pravastatin وRosuvastatin وPitavastatin) للاستقلاب الكبدي الرئيسية عبر السيتوكروم.[15]

2. إزتيميب Ezetimibe:

يمكن أن نعزز خفض LDL-C عن طريق إضافة Ezetimibe إلى الستاتين. Ezetimibe ومستقلبه الرئيسي، Ezetimibe glucuronide، يمنعان امتصاص الكوليسترول. في تجربة (IMPROVE-IT)، حصل انخفاض كبير في معدل الحوادث القلبية الوعائية لدى مرضى ما بعد الـ ACS الذين يتلقون Simvastatin بالإضافة إلى Ezetimibe، مع تأثير أقوى لدى السكريين عن غير السكريين. كانت النتائج في هذه المجموعة الفرعية مدفوعة بشكل أساسي بانخفاض معدل حدوث احتشاء عضلة القلب والسكتة الدماغية الإقفارية. يجب التوصية بمشاركة ezetimibe مع الستاتين للمرضى الذين يعانون من السكري DM مع ACS حديث، ولا سيما عندما لا يكون الستاتين وحده كافياً لخفض مستويات LDL-C إلى أقل من 55 مغ/دل.[15,62,63]

3. مثبطات Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9:

العنصر الجديد بين العلاجات الخافضة للشحوم هو مثبطات PCSK9، التي تقلل LDL-C إلى درجة غير مسبوقة. يعد بروتين PCSK9 منظمًا مهمًا لتنظيم مستويات LDL-C، من خلال عمله المثبط لإعادة تدوير مستقبل LDL (LDLR). يرتبط LDLR الموجود على سطح خلية الكبد بـ LDL ثم يتم اندخال مركب LDLR-LDL، وبعد ذلك يتم إعادة تدوير LDLR مرة أخرى إلى سطح الخلية حتى 150 مرة.

يرتبط PCSK9 المفرز بـ LDLR على سطح خلية الكبد، وهذا يؤدي إلى استيعاب LDLR في الجسيمات الحالة وتفككه، وتقليل عدد مستقبلات LDL على سطح الخلية. يجب أن يؤدي تثبيط PCSK9 المفرز إلى زيادة عدد المستقبلات LDLRs المتاحة على سطح الخلية وزيادة امتصاص LDL-C في الخلية. وبالتالي، فإن تثبيط PCSK9 يوفر آلية علاجية جديدة لخفض مستويات LDL-C في الدم.[64]

ثالثًا: مقاربة العلاج الخافض للشحوم عند السكريين Lipid Lowering Treatment Approach in Diabetics

1. الخطوط العلاجية Treatment Lines:

الخط البدئي: ينبغي التوصية بالتداخلات التي تتضمن تعديل نمط الحياة لجميع المرضى المصابين بداء السكري من خلال التداخلات المثبتة النتائج السريرية ومعالجتهم باستخدام الستاتين.

أظهرت الستاتينات، وEzetimibe، ومثبطات PCSK9 فعالية في الحد من خطر الحوادث القلبية الوعائية. من بين هذه الزمر الثلاثة، تعد الستاتينات هي المدروسة بشكل أكبر. فهي أكثر فعالية من Ezetimibe وأقل تكلفة وأسهل استخدامًا من مثبطات PCSK9. بالإضافة إلى ذلك، فقد تم استخدامها بأمان ممتاز لأكثر من 30 عامًا. وبالتالي، فإن الستاتينات هي الخيار الأول تقريبًا لجميع المرضى الذين يعانون من ارتفاع LDL-C.

في المرضى الذين لا يتحملون الستاتين بسبب اعتلال عضلي، يجرى تجربة ستاتين آخر يمكن تحمله بشكل أفضل أو تجربة جرعات أقل، غالبًا باستخدام جرعات منخفضة من Rosuvastatin.

قد يكون فشل المريض في تحقيق خفض LDL-C المتوقع بسبب ضعف الالتزام بالعلاج وتوصيات نمط الحياة أو التفاوت ف الاستجابة للعلاج بين الأفراد.[65]

الخط الثاني للعلاج: يستطب إعطاء الأدوية الأخرى بهدف التخفيض الإضافي لمستوى LDL-C الإضافي عند المرضى الذين لا يتحملون الستاتينات عالية الشدة أو الذين لا يزال مستوى LDL-C أعلى بكثير من 70 مغ/دل رغم استخدام الستاتينات عالية الشدة. في معظم الحالات، نختار ezetimibe قبل مثبطات PCSK9 كخط علاج ثانٍ لأسباب تتعلق بالتكلفة.

الخط الثالث للعلاج: بالنسبة للمرضى الذين يستمر لديهم LDL-C أعلى من 70 مغ/دل رغم العلاج بالستاتين بالإضافة إلى ezetimibe، فإننا نتوجه لإضافة مثبطات PCSK9. يمكن للطبيب بعد ذلك إعادة تقييم قيمة استخدام ezetimibe في نظام العلاج الثلاثي مقابل التوقف عن ezetimibe واستخدام نظام ثنائي من الستاتين بالإضافة إلى مثبطات PCSK9.

العلاجات الممكنة الأخرى: بالنسبة للمرضى الذين لم يحققوا هدف LDL-C باستخدام علاجات الخط الأول والثاني والثالث، يجب الإحالة إلى طبيب متخصص في علاج اضطرابات الشحوم المعقدة. في حين أن العلاجات الأخرى مثل أدوية mipomersen أو lomitapdie أو حتى فصادة الـ LDL من المحتمل أن تكون ذات قيمة، إلا أن تكلفتها قد تمنع وصفها.[65]

2. مراقبة العلاج Therapy Monitoring:

يقترح أن تتم مراقبة LDL-C بعد ستة أسابيع تقريبًا من بدء العلاج أو تغييره.[39] إذا كان تقليل LDL أقل بكثير من المتوقع، فيجب التحري عن عدم تحمل العلاج أو عدم الالتزام به بعناية. بعد ذلك، يكون القياس كل 6 أشهر إلى 12 شهرًا كافيًا في المرضى الملتزمين بتعديلات نمط الحياة للتأكد من الالتزام المستمر بالحمية والعلاج والتعامل مع زيادة مستويات LDL مع تقدم العمر.

تستقر مستويات الشحوم مع الستاتينات على وجه الخصوص في غضون عدة أسابيع بعد تغيير الجرعة، وبالتالي فإن فحص مستويات الشحوم بعد ستة أسابيع من تغيير الجرعة يجب أن يوفر نتيجة موثوقة. ومع ذلك يبدو أن الآثار المفيدة للستاتينات تحدث في وقت أقل مما يمكن تفسيره بالتغيرات في LDL-C، ومع التوقف عن العلاج قد تنعكس الفائدة بسرعة أكبر أيضًا.[65]

3. الأساس المنطقي لخفض (LDL-C) Rationale for LDL-C Lowering:

تعتمد خطة خفض كوليسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL-C) في المرضى الذين يعانون من أمراض القلب والأوعية الدموية (CVD) أو المعرضين لخطر كبير على النقاط الآتية :

- يلعب LDL-C دورًا رئيسيًا في التسبب في الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية والتصلب العصيدي.
- ترتبط المستويات المرتفعة من LDL-C بزيادة مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، كما يرتبط خفض LDL-C بانخفاض الخطر.[65]

4. الفوائد المرتبطة بخفض (LDL-C) Benefits Associated with LDL-C Lowering:

تؤدي معظم العلاجات التي تخفض LDL-C إلى انخفاض مهم سريريًا في خطر الإصابة باحتشاء عضلة القلب (MI) والسكتة الدماغية وذلك باختلاف الخطورة القلبية الوعائية القاعدية والمستويات القاعدية من البروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL-C). أظهرت الدراسات التي قارنت الستاتين بالدواء الوهمي placebo تحسنًا في معدلات البقيا.

يُعتقد أن الآليات التي تفيد بها الستاتينات مرتبطة بحجم التغيير في LDL-C ولكن قد توجد آليات إضافية.[65]

4-1. توقيت وآليات الفائدة:

لوحظ أن الآليات التي تؤدي بها خافضات الشحوم (وخاصة الستاتين) إلى الفوائد لا تفسر بشكل كامل بتراكيز البروتين الشحمي منخفض الكثافة في الدم (LDL) القاعدية أو بعد العلاج.

على الرغم من أن الستاتينات من المحتمل أن تسبب تراجعًا للتصلب العصيدي، إلا أنه يمكن إثبات حدوث تحسن في سريري في وقت مبكر يصل إلى ستة أشهر، وهو الوقت الذي يعد مبكرًا جدًا لتراجع كبير في الآفات. بالإضافة إلى الوقت، فإن مقدار تراجع الآفة صغير مقارنة بحجم الفائدة السريرية المرصودة.[66]

وجدت دراسة حالة وشاهد case-control study على البالغين الذين يعانون من أول عرض سريري لأمراض القلب الإكليلية أن استخدام الستاتينات كان مرتبطًا بانخفاض احتمالية أن يكون هذا العرض هو احتشاء عضلة القلب الحاد وبالتالي زيادة احتمال الإصابة بخناق صدر مستقر. تشير هذه الملاحظات إلى آلية مفيدة للستاتينات تؤثر في الآفات الإكليلية غير المستقرة.[67]

من بين الآليات غير المتعلقة بالتأثير على الشحوم التي قد تفسر النتائج السريرية: تثبيت اللويحات العصيدية plaque stabilization، وتقليل الالتهاب، وعكس سوء وظيفة البطانة، وخفض الأهبة للتخثر.

4-2. تراجع التصلب العصيدي Regression of atherosclerosis:

يمكن أن يحدث تراجع في آفات التصلب العصيدي بعد خفض الشحوم، دون تغيير في سماكة أو مساحة جدار الوعاء الدموي، وقد يكون ذلك مهمًا من الناحية السريرية.

تتضح فائدة خفض الشحوم من خلال ملاحظة أنه في دراسات مختلفة، أظهر تصوير الأوعية الإكليلية زيادات في قطر اللمعة الوعائية عند عامين وأربع سنوات أو درجة أقل من تطور التضيق بعد ثلاث سنوات من بدء العلاج بالستاتين.

4-3. تثبيت اللويحات العصيدية Plaque stabilization:

تمزق اللويحة العصيدية في الشريان الإكليلي ركيزة أساسية في معظم المرضى الذين يعانون من متلازمة الشريان الإكليلي الحادة. وهناك أدلة متزايدة على أن العديد من هؤلاء المرضى لديهم لويحات متعددة غير مستقرة في الشرايين الإكليلية المختلفة، وهذا يشير إلى وجود حالة التهابية منتشرة في الدورة الدموية الإكليلية.

أظهرت نماذج حيوانية ودراسات بشرية أن العلاج بالستاتين يمكن أن يقلل من معدل تقدم تطور اللويحات ويثبت لويحات التصلب العصيدي التي تمزقت وكذلك تلك المعرضة للتمزق.

قد يكون الحفاظ على سلامة الغطاء الليفي للويحة أحد الآثار المهمة للعلاج بالستاتين، وبالتالي الحماية من تمزق اللويحة العصيدية.[66]

4-4. تقليل الالتهاب Inflammation reducing:

كما ذكر سابقاً فإنَّ الحالة الالتهابية عامل مهم آخر يسهم في التصلب العصيدي وتمزق العصائد. ترتبط المشعرات الالتهابية المرتفعة في المصل، ولا سيما البروتين التفاعلي C (CRP)، بتطور التصلب العصيدي، وتتنبأ بخطر الإصابة باحتشاء عضلة القلب لأول مرة بين الرجال الأصحاء ظاهرياً، وترتبط بإنذار أسوأ بين المرضى الذين يعانون من الخناق المستقر وغير المستقر وحتى المرضى الذين سيخضعون للدعامات الإكليلية.

يقلل العلاج بالستاتين، سواء المُعطى كوقاية أولية أو ثانوية، من تركيز CRP في الدم، وهو تأثير لا يرتبط في الغالب بمستويات الشحوم القاعدية أو أثناء العلاج. يبدأ انخفاض CRP في غضون 14 يومًا.[66–68]

وتشير التحليلات من التجارب العشوائية randomized trials التي قارنت شدة العلاج بالستاتين إلى أنه إلى جانب خفض LDL-C، فإن انخفاض تراكيز CRP تفسر جزئيًا التأثيرات التفاضلية للستاتينات.[66]

5-4. عكس سوء وظيفة البطانة Reversal of endothelial dysfunction:

سوء وظيفة البطانة من الموجودات المتكررة في الشرايين الإكليلية العصيدية، وتتمثل إحدى سماتها في تحريض تضيق الأوعية بواسطة الأستيل كولين بدلاً من توسع الأوعية المتوقع المتواسط بأكسيد النيتريك.

أظهرت معظم الدراسات أن تضيق الأوعية المرتبط بخلل وظيفي في بطانة الأوعية الدموية يمكن تخفيفه أو حتى إزالته باستخدام العلاج بالستاتين، وهو تأثير يمكن أن يحسن السعة الموسعة للأوعية vasodilator capacity واحتياطي تدفق الدم في عضلة القلب myocardial flow reserve في غضون ستة أسابيع.[66]

تعمل الستاتينات على تحسين الوظيفة البطانية من خلال واحدة أو أكثر من الآليات الآتية:

- زيادة نشاط أكسيد النيتريك البطاني (NO) بسبب زيادة في تخليق NO.
- انخفاض في LDL المؤكسد في الدم الذي يقلل من تصنيع البطانة لـ NO.
- تثبيط تصنيع الإندوثيلين endothelin.
- تحسين ترابط integrity البطانة مع انخفاض قابلية النفاذية للكوليسترول LDL.
- إبطال مفعول الأكسيد الفائق superoxide، والذي يُضعف وظيفة NO.

يبدو أن العديد من التأثيرات المذكورة أعلاه مستقلة عن مستوى خفض الكوليسترول LDL.[66]

6-4. انخفاض الأهبة للتخثر Decreased thrombogenicity:

إن تشكل الخثرة في موقع تمزق اللويحات العصيدية هو المسؤول عن معظم متلازمات الشريان الإكليلي الحادة. ويبدو أنَّ لخفض الشحوم، ولا سيما مع العلاج بالستاتين، مجموعة متنوعة من التأثيرات التي قد تقلل من تكوين الخثرة. وتشمل هذه:

- انخفاض التعبير عن العامل النسيجي tissue factor في الخلايا البطانية والبالعات في اللويحة العصيدية.
- انخفاض فعالية البروثرومبين وتوليد الثرومبين.
- تحسين الفعالية الحالّة للفبرين.
- انخفاض تنشيط الصفيحات الدموية.

قد تكون هذه التأثيرات مستقلة عن خفض الكوليسترول أو مفسرة جزئيًا فقط بهذا الانخفاض.[66,69]

4-7. انخفاض اللانظميات البطينية Reduction in ventricular arrhythmia:

يقلل خفض الشحوم في المرضى الذين يعانون من أمراض الشرايين الإكليلية من حدوث الموت القلبي المفاجئ، وفي الدراسات التي أجريت على المرضى الذين لديهم مزيل رجفان (ICD)، قلل العلاج الخافض للشحوم من معدل اللانظميات البطينية المهددة للحياة.[66,70]

4-8. فوائد أخرى:

للعلاج بالستاتينات مجموعة متنوعة من التأثيرات الأخرى التي قد تسهم في تحسين النتائج لدى مرضى الداء الإكليلي:

- انخفاض التصاق adhesion الوحيدات بالبطانة.
- انخفاض التعديل التأكسدي لـ LDL.
- زيادة التعبئة والتمايز للخلايا سليفة البطانية endothelial progenitor، وهذا يشير إلى دور محتمل في تكوين الأوعية الجديدة.[66]

5. تحديد هدف العلاج Establishing a Treatment goal:

فيما يتعلق بصياغة توصيات هدف العلاج، فإننا نفسر الأدلة بالمجمل وفق الآتي :

- يحصل المرضى المعرضون لخطر عالٍ على انخفاض مطلق أكبر للخطر مع العلاج مقارنة بالمرضى الأقل خطورة.
- كلما زادت فعالية العلاج الخافض للشحوم في تقليل LDL-C، زاد تقليل الخطر النسبي للأمراض القلبية الوعائية.

اعتبارات خاصة:

النساء في سن الإنجاب: لا يتم استخدام العلاج بالستاتين أثناء الحمل ويعد مضاد استطباب. ويصنف Ezetimibe في الفئة C بالنسبة للحمل. لا توجد بيانات متاحة حول استخدام مثبطات PCSK9 أثناء الحمل.

المرضى الأكبر سنًا: قرار علاج فرط كوليسترول الدم لدى كبار السن أمر يناقش بشكل فردي لكل حالة، بناءً على العمر الزمني والفسيولوجي. قد لا يكون المريض ذو متوقع العمر المحدود بسبب مرض مصاحب (سرطان متقدم كمثال) مرشحًا للعلاج بالستاتين. من ناحية أخرى، لا ينبغي حرمان الفرد الأكبر سنًا الذي يتمتع بصحة جيدة من العلاج الدوائي على أساس العمر وحده، على الرغم من أنه قد يتم تحديد جرعات أقل لكبار السن.

مرضى المتلازمات الإكليلية الحادة: يقلل العلاج المكثف بالستاتين من الأحداث القلبية الوعائية اللاحقة والوفيات في المرضى الذين يعانون من متلازمة إكليلية حادة.[66]

الحد الأدنى من LDL: في حين أن هناك مخاوف نظرية حول خفض LDL-C إلى درجة غير مألوفة، فإن كثرة الأدلة تشير إلى أن القيام بذلك ليس له آثار ضارة على مدى فترة من 5 إلى 10 سنوات.

قيمت التحليلات من تجربة JUPITER معدلات الأحداث الضارة adverse events في المرضى الذين يتناولون Rosuvastatin الذين وصلوا إلى LDL-C أقل من 50 أو 30 مغ/دل:

- كان لدى المرضى الذين تلقوا Rosuvastatin والذين حصلوا على LDL-C أقل من 50 مغ/دل معدل أعلى قليلاً من الأحداث الضارة مقارنة بالذين لم يحصلوا على هذه التركيز. هذا المعدل المرتفع للأحداث الضارة الكلية لم يكن موجهًا بفئة معينة من الأحداث الضارة، وكانت معدلات الأحداث العضلية الهيكلية والعصبية على وجه الخصوص متشابهة في المجموعتين.[71]
- أما المرضى الذين حصلوا على LDL-C أقل من 30 مغ/دل فقد كان لديهم أيضًا معدل أعلى قليلاً من الأحداث الضارة مقارن مع الذين لم يصلوا إلى هذا التركيز. كانت بعض الأحداث الضارة المحددة أكثر

شيوعًا في مجموعة الكوليسترول المنخفض، وتضم الداء السكري، والاضطرابات الكبدية، والاضطرابات النفسية ولا سيما الأرق. ومع ذلك، فقد نظرت الدراسة في العديد من الأحداث الضارة المحتملة، وبالتالي فإن هذه الأحداث المحددة قد تعكس ببساطة تباينًا بسبب الصدفة.[72]

فيما يتعلق بالعلاج بالـ Ezetimibe، وجد تحليل محدد مسبقًا لتجربة IMPROVE-IT أن المرضى الذين حصلوا على LDL-C أقل من 30 مغ/دل في شهر واحد لديهم أمان مشابه على مدى ست سنوات، مقارنة بالمرضى الذين حصلوا على تركيزات أعلى من LDL-C.

وتشير تجارب مثبطات PCSK9 إلى أن المستويات المنخفضة جدًا من LDL-C ليس لها أحداث سلبية كبيرة خلال فترة تتراوح من سنتين إلى أربع سنوات.[65]

رابعًا: توصيات تدبير شذوذ شحوم الدم بالأدوية الخافضة للشحوم في المرضى الذين يعانون من الداء السكري Recommendations for the management of dyslipidemia with lipid-lowering drugs in patients with DM (ESC 2019)

الجدول 4 توصيات لتدبير خلل شحوم الدم بالأدوية الخافضة للدهون لدى مرضى السكري[34]

التوصية	درجة التوصية	مستوى الدليل
الأهداف		
في مرضى T2DM مع خطر معتدل قلبي وعائي، يوصى باستخدام LDL-C هدف < 100 مغ/دل	I	A
في مرضى T2DM المعرضين لخطر كبير للإصابة القلبية الوعائية، يوصى باستخدام هدف LDL-C أقل من 70 مغ/دل وتقليل LDL-C بنسبة 50% على الأقل	I	A
في مرضى T2DM المعرضين لخطر كبير جدًا للإصابة القلبية الوعائية، يوصى باستخدام هدف LDL-C أقل من 55 مغ/دل وتقليل LDL-C بنسبة 50% على الأقل	I	B
في مرضى T2DM، يكون الهدف الثانوي لـ non-HDL-C أقل من 85 مغ/دل في المرضى المعرضين لخطر كبير جداً، وأقل من 100 مغ/دل للمرضى المعرضين لخطر كبير للإصابة القلبية الوعائية	I	B
العلاج		
يوصى باستخدام الستاتينات كعلاج أول لخفض الشحوم في مرضى السكري مع مستويات عالية من LDL-C	I	A
إذا لم يتم الوصول إلى LDL-C المستهدف، يوصى بالعلاج المشارك مع ezetimibe.	I	B

يوصى باستخدام مثبط PCSK9 في المرضى المعرضين لخطر الإصابة القلبية الوعائية بشكل كبير جداً، مع استمرار ارتفاع LDL-C على الرغم من العلاج بأقصى جرعة ممكنة من الستاتين، بالاشتراك مع ezetimibe، أو في المرضى الذين يعانون من عدم تحمل الستاتين.	I	A
يجب مراعاة التعديل في نمط الحياة (مع التركيز على إنقاص الوزن وتقليل استهلاك الكربوهيدرات سريعة الامتصاص والكحول) والألياف في المرضى الذين يعانون من انخفاض HDL-C ومستويات عالية من الشحوم الثلاثية.	IIa	B
يجب مراعاة تكثيف العلاج بالستاتين قبل إدخال العلاج المشارك.	IIa	C
يجب أخذ الستاتينات في الاعتبار في المرضى الذين يعانون من T1DM المعرضين لخطر كبير للإصابة القلبية الوعائية، بغض النظر عن مستوى LDL-C الأساسي.	IIa	A
يمكن استخدام الستاتينات في المرضى غير العرضيين مع T1DM بعد سن 30 عامًا.	IIb	C
لا يوصى باستخدام الستاتينات في النساء في سن الإنجاب.	III	A

المصدر: *2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. Eur Heart J. 2020*

الفصل الثالث: دراسات مرجعية:

نستعرض فيما يأتي بعض أهم الدراسات العالمية التي تناولت موضوع المقارنة بين الستاتينات:

1. تعد دراسة VOYAGER ونتائجها من أهم الدراسات التي تناولت فوائد الستاتينات عالية الشدة حيث درست إلى أي مدى يمكن أن تخفض الستاتينات عالية الشدة من مستويات LDL-C وفي ذلك في أربع مجموعات من المرضى الذين يستفيدون من علاج الستاتين وهم الذين يعانون من: 1) أمراض القلب والأوعية الدموية العصيدية؛ و2) مستوى LDL-C ≥ 190 مغ/دل؛ و3) مرضى السكري؛ أو 4) مرضى مع خطر ASCVD لمدة 10 سنوات ≥ 7.5%. تم تحديد العقاقير المخفضة للكوليسترول عالية الشدة المتوقع أن تقلل LDL-C بنسبة 50%، على أنها روزوفاستاتين 20–40 مغ وأتورفاستاتين 40–80 مغ.

تم استخدام بيانات المريض الفردية (32258) من قاعدة بيانات VOYAGER المكونة من 37 دراسة. ومقارنة معدل التغير في LDL-C خلال 8496 حالة معالجة بالروزوفاستاتين 20–40 مغ، أو بأتورفاستاتين 40–80 مغ في مجموعات الفائدة الأربعة للمرضى. كان الانخفاض في LDL-C مع روزوفاستاتين 20 و40 مغ أكبر من تلك الموجودة مع أتورفاستاتين 40 مغ بشكل عام وفي كل مجموعة فائدة ستاتين، ومع روزوفاستاتين 40 مغ كانت أكبر منها مع أتورفاستاتين 80 مغ بشكل عام وفي ثلاث من مجموعات الفوائد الأربع. (الكل p <0.05). وعلى سبيل المثال، في مجموعة ASCVD، كان انخفاض LDL-C 40% ، 59% ، 57% و 71% من المرضى الذين عولجوا بأتورفاستاتين 40 مغ، أتورفاستاتين 80 مغ، روزوفاستاتين 20 مغ، وروزوفاستاتين 40 مغ، على التوالي.

الاستنتاجات: إن اختيار الستاتين وجرعته له تأثير على كل من النسبة المئوية لخفض LDL-C وتحقيق انخفاض 50% أو أكثر في LDL-C، وتحقيق المستويات العلاجية بشكل عام وضمن كل من مجموعات فوائد الستاتين الأربع الموضحة في إرشادات ACC / AHA لعام 2013. وهذا مهم جدًا للأطباء في اختيارهم للعلاج الفردي للمرضى.[73]

2. . نظرًا لوجود مؤلفات محدودة متاحة حول فعالية الستاتينات في السكان الآسيويين أجريت دراسة Zhang et al. للمقارنة بنتائج VOYAGER في خفض الكولسترول LDL-C. قارنت الدراسة بين تأثيرات الروزوفاستاتين والأتورفاستاتين على مستويات LDL-C في سكان شرق آسيا.

بتحليل 16 تجربة معشاة ذات شاهد مع 5930 مشاركًا. كان لدى المرضى الذين عولجوا بالروزوفاستاتين انخفاض كبير في LDL-C بالمقارنة مع أتورفاستاتين ($p <0.0001$). كشفت التحليل الإحصائي عن عدم وجود ارتباط كبير بين الفوائد الأعلى للروزوفاستاتين والمتغيرات الأخرى بما في ذلك العمر والجنس ومستوى LDL-C الأساسي ومدة المتابعة. كان كل من روزوفاستاتين وأتورفاستاتين جيدي التحمل، مع معدل آثار جانبية متماثل.

وبالنتيجة وعلى غرار دراسة VOYAGER التي أظهرت فعالية أكبر للروزوفاستاتين مقارنة مع أتورفاستاتين في المرضى القوقازيين، وجد هذه الدراسة أن فعالية روزوفاستاتين كانت أعلى من أتورفاستاتين في مرضى شرق آسيا المصابين بفرط كوليسترول الدم.[74]

3. في دراسة أجريت في مصر من قبل .Werida et al نشرت 2021 كان هدفها دراسة فعالية كل من روزوفاستاتين وأتورفاستاتين على وظيفة البطين الأيسر وعلامات الالتهاب لدى مرضى السكري المصابين بشذوذ شحوم الدم. شملت 160 مريضًا سكرياً تلقوا إما أتورفاستاتين 80 مغ أو روزوفاستاتين 10 مغ ومتابعتهم لمدة ستة أشهر.

خلصت الدراسة إلى أن روزوفاستاتين أكثر فعالية في تحسين مستويات الشحوم، ومشعرات تصلب الشرايين وتعديل المشعرارات الحيوية الالتهابية في مرضى السكري واضطرابات شحوم الدم مقارنة مع أتورفاستاتين. ومع ذلك، فإن كلا العقارين متكافئان كعوامل لحماية القلب في مرضى السكري.[75]

4. قام Zhao et al. بتقييم ومقارنة فعالية وسلامة روزوفاستاتين مقابل أتورفاستاتين في الصينيين المعرضين لمخاطر قلبية عالية مع فرط كوليسترول الدم.

لدى إجمالي 414 مريضاً كانت معدلات تحقيق هدف LDL-C مع روزوفاستاتين 5 مغ، روزوفاستاتين 10 مغ وأتورفاستاتين 10 ملغ 61.0%، 79.1% و58.3% في المرحلة العشوائية. في مرحلة التسمية المفتوحة، تم تحقيق هدف LDL-C في أكثر من 40% مع كلتا الجرعتين من روزوفاستاتين. كان معدل التأثيرات الجانبية متشابهًا بين المجموعات. وبالتالي أظهر روزوفاستاتين 5 مغ عدم الدونية وأظهر الروزوفاستاتين 10 مغ تفوقًا على أتورفاستاتين 10 مغ لخفض LDL-C في المرضى الصينيين المعرضين لمخاطر عالية مع شذوذ شحوم الدم.[76]

5. قام الباحثون في دراسة POLARIS بالتحقيق في فعالية وسلامة روزوفاستاتين 40 ملغ وأتورفاستاتين 80 ملغ في المرضى المعرضين لمخاطر قلبية عالية مع فرط كوليسترول الدم. تم توزيع المرضى بشكل عشوائي وعددهم 871 مريضًا ليتلقوا روزوفاستاتين 40 مغ / يوم أو أتورفاستاتين 80 مغ / يوم لمدة 26 أسبوعًا. كانت نقطة النهاية الأولية هي النسبة المئوية للتغير في مستويات LDL-C في 8 أسابيع. تضمنت التقييمات الثانوية السلامة والتحمل، وتحقيق هدف NCEP ATP III LDL-C، والتغيير في الشحوم والبروتينات الدهنية الأخرى خلال 8 و26 أسبوعًا. انخفض متوسط مستويات LDL-C بشكل ملحوظ مع رووفاستاتين 40 مغ مقارنة مع أتورفاستاتين 80 ملغ في 8 أسابيع (−56% مقابل −52%، $p < 0.001$). كانت نسبة المرضى الذين حققوا هدف NCEP ATP III LDL-C في 8 أسابيع أعلى بشكل ملحوظ في مجموعة روزوفاستاتين (80% مقابل 72%، $p < 0.01$). لوحظت فروق ذات دلالة إحصائية في التغيير من خط الأساس في كوليسترول HDL-C بين روزوفاستاتين وأتورفاستاتين ($p < 0.05$). وكان كل من العلاجات جيد التحمل. قدم العلاج المكثف لخفض الشحوم باستخدام الروزوفاستاتين 40 مغ / يوم فعالية أكبر في خفض LDL-C من أتورفاستاتين 80 مغ / يوم، مما مكن المزيد من المرضى من تحقيق أهداف LDL-C. لذلك قد يحسن روزوفاستاتين تحقيق هدف LDL-C في المرضى المعرضين لمخاطر عالية مع فرط كوليسترول الدم.[77]

الجزء الثاني: الدراســة العمليــة

الفصل الأول: المواد والطرائق:

تمهيد: قبل البدء بالطرائق لابد من تعريف المصطلحات الآتية:

1) تصنيف المرضى وفق الخطورة القلبية الوعائية:

a) الخطورة عالية جدًا very high risk (خطر الوفاة بأمراض القلبية والوعائية خلال 10 سنوات أكثر من 10%):

i) مرضى السكري مع وجود الأمراض القلبية الوعائية المثبتة، أو السكري مع أذية الأعضاء الهدف (بيلة بروتينية أو القصور الكلوي مع تصفية كلوية (eGFR) أقل من 30 مل/دقيقة/1.73م2، تضخم البطين الأيسر، أو اعتلال الشبكية).

ii) المرضى المصابون بالداء السكري مع ثلاثة أو أكثر من عوامل الخطر الرئيسية (العمر المتقدم، ارتفاع ضغط الدم، شذوذ شحوم الدم، التدخين، السمنة)، أو الذين تزيد مدة إصابتهم بالسكري عن 20 عامًا.

iii) الداء السكري من النمط الأول T1DM بعمر 40 عامًا مع بداية مبكرة (أي المشخص لهم بعمر 1–10 سنوات) وخاصة عند الإناث.

b) الخطورة العالية high risk (خطر الوفاة بأمراض القلبية والوعائية خلال 10 سنوات 5–10%): المرضى الذين يعانون من داء السكري أكثر من 10 سنوات دون أذية الأعضاء الهدف بالإضافة إلى أي عامل خطر إضافي

c) الخطورة المعتدلة intermediate risk (خطر الوفاة بأمراض القلبية والوعائية خلال 10 سنوات أقل من 5%): المرضى الشباب لذين تقل أعمارهم عن 35 عامًا مع T1DM لمدة قصيرة (أقل من 10 سنوات)، والمرضى الذين يعانون من الداء السكري من النمط الثاني T2DM الذين تقل أعمارهم عن 50 عامًا مع مدة السكري أقل من 10 سنوات وبدون عوامل خطر كبيرة.

2) الأهداف المطلوب تحقيقها لمستويات الكولسترول منخفض الكثافة LDL-C كما يأتي:

a) لمجموعة السكريين بالخطورة العالية جداً: < 55 مغ/دل.

b) لمجموعة السكريين عاليي الخطورة: < 70 مغ/دل.

c) لمجموعة السكريين متوسطي الخطورة: < 100مغ/دل[4].

تصميم الدراسة:

الدراسة تجريبية معشاة معماة متوازنة الأذرع مقارنة بين الأتورفاستاتين (سيرمز له ATV) والروزوفاستاتين (RSV) بجرعات أتورفاستاتين مقابل روزوفاستاتين (20 مغ مقابل 10 مغ، 40 مغ مقابل 20 مغ، 80 مغ مقابل 40 مغ بالترتيب) بنسبة 1:1 بتوزيع العينات بالفعالية الخافضة لمستويات كولسترول المصل الكلي ومنخفضة الكثافة والشحوم الثلاثية والرافعة للكولسترول عالية الكثافة والفعالية الخافضة لمستويات CRP الكلي.

مكان الدراسة:

أُجرِيَت الدراسة في مستشفيي المواساة والأسد الجامعي في العيادات الخارجية وأجنحة القبول.

زمان الدراسة:

ابتداءً من 1 نيسان 2018 وحتى نيسان 2020.

معايير الاشتمال:

- أي مريض سكري تم تشخيصه بناء على التعريف المعتمد عالمياً وفق ADA.
- العمر تجاوز 20 عاماً.

معايير الاستبعاد:

- الحمل والإرضاع.
- وجود مضاد استطباب للستاتين (ارتفاع خمائر كبدية منذ البداية أو مرض عضلي أو ارتفاع في الخمائر العضلية في بدء الدراسة)
- العمر بين 20 و40 سنة دون وجود أمراض قلبية وعائية أو أي عامل خطر إضافي والسبب أن هذا العمر مختلف في استطباب الستاتينات في حال عدم غياب عوامل الخطورة.
- العلاج السابق بالستاتينات أو خافضات الشحوم الأخرى.
- مرضى الحالات القلبية الوعائية الحادة (المتلازمات الإكليلية الحادة، حادث وعائي دماغي حديث، إصابة وعائية محيطية حادة مهددة للطرف خلال فترة الاستشفاء) ومرضى العناية المركزة.

طريقة الإجراء:

تمت دراسة المرضى السكريين المراجعين للعيادات أو المقبولين للتقييم فقط في الأجنحة من أحد المستشفيين بعد أخذ موافقة مستنيرة للاشتراك بالدراسة وتوضيح الهدف والفوائد والآثار المترتبة على الدراسة.

ثم تم سحب عينات دم مبدئية يعاير فيها كل من (Total Cholesterol، LDL-C، HDL-C، TG، ALT، CRP) كما تم تحديد عوامل الخطورة الموجودة لديهم وبعدها تقسيمهم إلى ثلاث مجموعات:

- المجموعة A: مجموعة الخطورة العالية جداً وستعطى الستاتينات المكثفة بالجرعات 80 مغ ATV أو 40 مغ RSV (علبة A).
- المجموعة B: مجموعة الخطورة العالية وستعطى الستاتينات المكثفة بالجرعات 40 مغ ATV أو 20 مغ RSV (علبة B).

- المجموعة C: مجموعة الخطورة المتوسطة وستعطى الستاتينات المتوسطة الشدة بالجرعات 20 مغ ATV أو 10 مغ RSV (علبة C).

بعد ذلك أُدخِل المرضى ضمن نظام تعشية ليتلقوا ATV أو RSV بجرعة حسب مجموعته (A,B,C) وبشكل معمى بحيث لا يعرف الطبيب ولا المريض الدواء الذي يأخذه وبحيث تتشابه العلب والتغليف وذلك وفق نظام تعشية ألي وتعمية معتمدة من قبل الشركة المصنعة* بكودات آلية موضوعة أسفل العلبة.

ثم أُعيد إجراء التحاليل المخبرية بعد العلاج لمدة ستة أسابيع مع تسجيل أي تأثير حاصل خلال المعالجة بشكل جانبي.

حجم العينة: باعتبار هامش خطأ 5% ومستوى ثقة 95% يقدر حجم العينة (تم حسابه الكترونياً عبر موقع raosoft) بعدد 384 شخصاً.

المتغيرات المراد دراستها:

الهدف الأساسي Primary Endpoint:

1. معدل انخفاض الكولسترول المنخفض الكثافة LDL-C والمقارنة بين الأتورفاستاتين والروزوفاستاتين عند استعماله في كل من المجموعتين.
2. معدل تحقيق الهدف العلاجي لـ LDL-C والمقارنة بين الأتورفاستاتين والروزوفاستاتين عند استعماله في كل من المجموعتين.

* الأدوية المستخدمة مصنعة من قبل شركة أفاميا للصناعات الدوائية.

الأهداف الثانوية Secondary Endpoint:

1. معدل انخفاض الكولسترول الكلي والمقارنة بين الأتورفاستاتين والروزوفاستاتين عند استعماله في كل من المجموعتين.
2. معدل ارتفاع الكولسترول عالي الكثافة والمقارنة بين الأتورفاستاتين والروزوفاستاتين عند استعماله في كل من المجموعتين.
3. معدل انخفاض الشحوم الثلاثية والمقارنة بين الأتورفاستاتين والروزوفاستاتين عند استعماله في كل من المجموعتين.
4. معدل انخفاض البروتين الارتكاسي والمقارنة بين الأتورفاستاتين والروزوفاستاتين عند استعماله في كل من المجموعتين.
5. التأثيرات الجانبية المشاهدة والمقارنة بين الأتورفاستاتين والروزوفاستاتين عند استعماله في كل من المجموعتين.

كيفية قياس المتغيرات:

تم تحليل العينات الدموية في مخبر واحد (جهاز HITACHI cobas 6000 بكيتات CHOL2، LDL3، HDL3، TRIG) وأُخذَت العينات بعد صيام عن المواد الدسمة بمعدل 12 ساعة وإعادة التحاليل بعد ستة أسابيع بالمخبر والجهاز نفسهما.

تحليل البيانات:

باستخدام برنامج SPSS v. 26 واستعمال الاختبارات الإحصائية المناسبة للمتغيرات باعتبارها رقمية مستمرة (اختبار T test أو مان ويتني) واختبارات الارتباط وباعتبار p value < 0.05 ذات أهمية إحصائية. وتم إجراء اختبار chi-square مع تعديل فيشر إن لزم للمتغيرات الاسمية.

الاستبيان:

تم ملء الاستبيان الآتي للمشاركين في الدراسة:

اسم المريض: رقم السجل:

العمر: الجنس:

الضغط الشرياني: أدوية خافضة للضغط:

الرمز:

عوامل الخطر:

- داء قلبي وعائي
- ارتفاع ضغط شرياني
- تدخين
- ارتفاع LDL-C ≥ 100 مغ/دل
- الداء الكلوي المزمن
- البيلة الألبومينية
- قصة عائلية لإصابات وعائية عصيدية مبكرة
- انخفاض HDL-C

درجة الخطورة: عالية جداً عالية متوسطة

شدة الستاتين المستخدم: عالي الشدة A عالي الشدة B متوسط الشدة C

التحاليل المخبرية	البدئية	بعد 6 أسابيع
Total Cholesterol		
LDL-C		
HDL-C		
TG		
CRP		

التأثيرات الجانبية الملاحظة: ألم عضلي أعراض هضمية ألم مفصلي

التهاب بلعوم أخرى.....

الموافقة المستنيرة:

عنوان البحث:

مقارنة بين أتورفاستاتين وروزوفاستاتين في الأثر الخافض للشحوم عند المرضى السكريين.

اسم الباحث: د. قتيبه زياده.

يهدف بحثنا العلمي لدراسة تأثير الأتورفاستاتين والروزوفاستاتين في خفض معدلات الشحوم لدى المرضى السكريين حيث يعد هذان الدواءان من أهم الأدوية المستخدمة لضبط الكولسترول وتخفيض الخطورة القلبية الوعائية لدى السكريين.

وفي حال موافقتكم على المشاركة في بحثنا سيتم إجراء تحاليل دموية لمعرفة مستويات الكولسترول والشحوم الثلاثية لديكم ثم إعطاؤكم أحد الدواءين السابقين بجرعة تتناسب مع الوضع السريري لديكم وبناءً على توزيع محوسب معشى ولمدة ستة أسابيع ثم إعادة التحاليل السابقة لتقييم الفعالية الدوائية.

سوف تسمح لنا هذه الدراسة بالمساهمة في تحسين الرعاية الصحية والقيام بالإجراءات الأمثل للتخفيض من الخطورة القلبية الوعائية ولتخفيض الكولسترول.

لن يتحمل المشارك تكلفة أي من التحاليل سابقة الذكر أو كلفة الدواء المعطى خلال الفترة المذكورة وهي ستة أسابيع.* والدواء المعطى هو دواء موصى به عالمياً. ولن يقدم للمشارك أي مكافأة مادية لقاء مشاركته.

قد تظهر بعض التأثيرات الجانبية أثناء العلاج ولكن بشكل محدود وفي حال حدوثها تتابع من قبل الفريق البحثي.

إن المشاركة في البحث طوعية مع إمكانية رفض المشاركة أو الانسحاب من الدراسة دون أن يترتب على ذلك أية عقوبات أو إخلال في الخدمات الطبية.

كل المعلومات التي ستجمع من الدراسة سرية ولن يطلع عليها إلا القائمون على البحث.

بعد الاطلاع على ما سبق التوقيع أدناه هو إقرار بالموافقة على المشاركة بالبحث.

التاريخ:

اسم المشارك وتوقيعه: توقيع الباحث: د. قتيبه زياده.

* التغطية المالية مقدمة من جامعة دمشق وشركة أفاميا للصناعات الدوائية

الفصل الثاني: النتائج والتحليل الإحصائي:

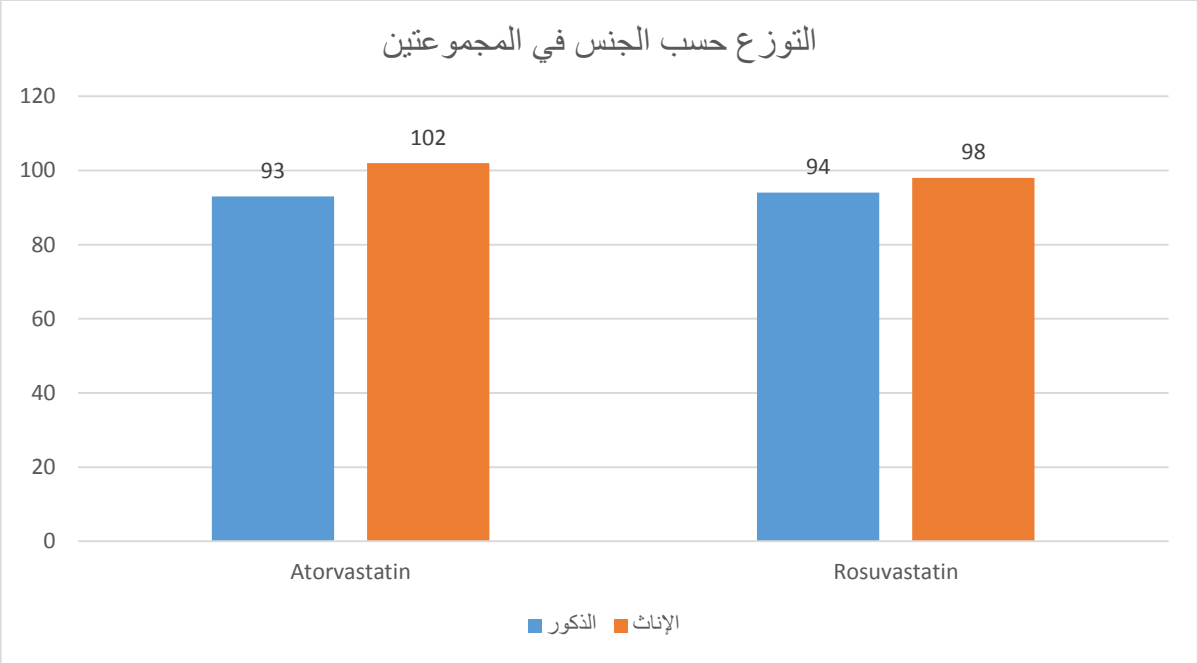
1. مواصفات عينة الدراسة:

تم إجراء الدراسة على 411 متطوعاً من السكريين بعد أخذ موافقتهم وفق معايير الاشتمال والاستبعاد تخلف عدد منهم عن المتابعة. أجرينا الدراسة الإحصائية على 387 حالة.

تم حساب درجة الخطورة والبدء بالعلاج بعد التعشية حيث ضمت مجموعة ATV 195 (50.4%) حالة ومجموعة RSV 192 (49.6%) وقياس مشعرات الشحوم عند البدء وبعد ستة أسابيع من العلاج.

2. توزع العينة حسب الجنس:

شملت الدراسة الإحصائية 387 حالة حيث تضمنت 187 (48.3%) حالة من الذكور و200 (51.7%) حالة من الإناث. وبعد التعشية كان عدد الذكور في مجموعة ال ATV 93 والإناث 102. مجموعة ال RSV 94 من الذكور و98 إناث. كما يوضح الشكل (3).

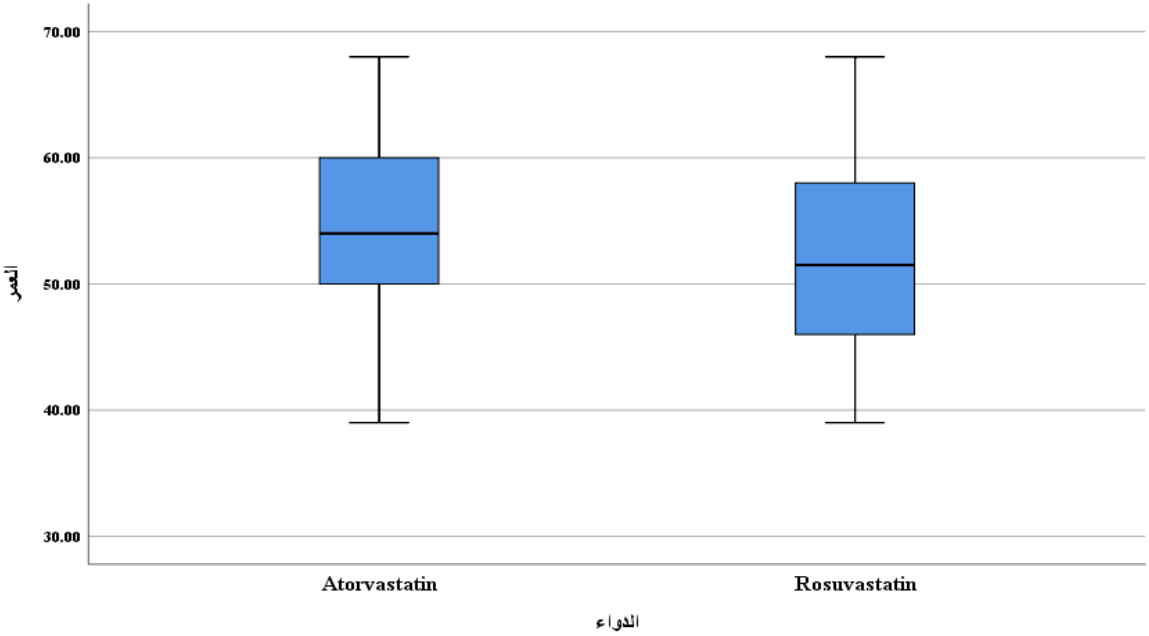


الشكل 3 التوزع حسب الجنس في المجموعتين

3. توزع العينة حسب العمر:

بلغ متوسط العمر للعينة المدروسة (53.3±7.8) عامًا، وتراوحت الأعمار بين 39 و68 عامًا.

العمر في مجموعة الATV (54.3±7.4) وفي مجموعة الRSV (52.5±8). كما يوضح الشكل (4).



الشكل 4 التوزع العمري للمجموعتين

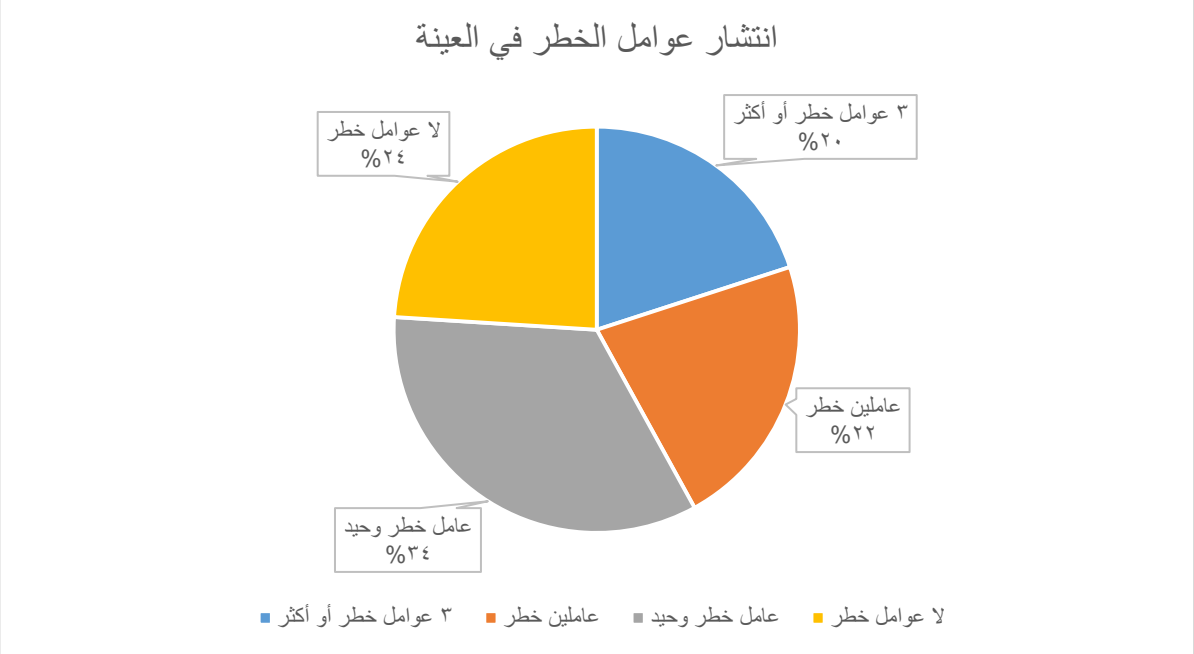
4. تواتر عوامل الخطر في العينة:

بدراسة عوامل الخطر الأساسية في المجموعة (الداء القلبي الوعائي المثبت، ارتفاع الضغط الشرياني، التدخين، الأهبة الوراثية، القصور الكلوي المزمن والبيلة البروتينية)، لوحظ أن ارتفاع الضغط الشرياني والتدخين هما الأكثر تواترًا لدى عينة الدراسة حيث بلغت نسبة الحالات التي لديها ارتفاع ضغط شرياني (41.9%) والمدخنون (34.1%) ودون فوارق مهمة بين المجموعتين. وكان خلو المرضى من أي عامل خطر يقدر بنسبة (24%).

يظهر الجدول (5) والشكل (5) انتشار عوامل الخطر لدى العينة المدروسة.

الجدول 5 توزع عوامل الخطر في العينة المدروسة

عامل الخطر	العينة الكلية	أتورفاستاتين	روزوفاستاتين
ارتفاع الضغط الشرياني	162 (%41.9)	79 (%40.5)	84 (%43.7)
التدخين	132 (%34.1)	69 (%35.4)	63 (%32.8)
الداء القلبي الوعائي	78 (%20.2)	41 (%21)	37 (%19.3)
الأهبة الوراثية	48 (%12.4)	25 (%12.8)	23 (%12)
الأذية الكلوية	29 (%7.5)	13 (%6.7)	16 (%8.3)



الشكل 5 انتشار عوامل الخطر في العينة

5. مقارنة مشعرات الشحوم بين المجموعتين عند بدء الدراسة:

متوسط مستويات الشحوم البدئية للعينة الكلية الكولسترول الكلي (204.7±39.1 مغ/دل) والشحوم الثلاثية (183.5±59 مغ/دل). أما LDL-C (131.8±30.2 مغ/دل) وHDL-C (39.8±10.3 مغ/دل).

بالنسبة للمجموعة ATV فكان الكولسترول الكلي (204.5±37.2 مغ/دل) والشحوم الثلاثية (180.4±58.2 مغ/دل). أما LDL-C (134.3±31 مغ/دل) وHDL-C (39±10.5 مغ/دل).

أما مجموعة RSV فكان الكولسترول الكلي (204.9±41 مغ/دل) والشحوم الثلاثية (186.7±59.7 مغ/دل). أما LDL-C (129.3±29.2 مغ/دل) وHDL-C (40.6±10 مغ/دل).

يظهر الجدول (6) مستويات الشحوم في العينة.

الجدول 6 مستوى الشحوم البدئي في مجموعتي الدراسة

	ATV	RSV	العينة الكاملة
Cholesterol	204.5±37.2	204.9±41	204.7±39.1
LDL-C	134.3±31	129.3±29.2	131.8±30.2
HDL-C	39±10.5	40.6±10	39.8±10.3
Triglyceride	180.4±58.2	186.7±59.7	183.5±59

6. مقارنة مستوى CRP بين المجموعتين عند بدء الدراسة:

بالنسبة لـ CRP فإن متوسط المستوى المصلي (1.96±1.26 مغ/دل) حيث كان في مجموعة ATV (1.96±1.25 مغ/دل) وفي مجموعة RSV (1.95±1.26 مغ/دل)

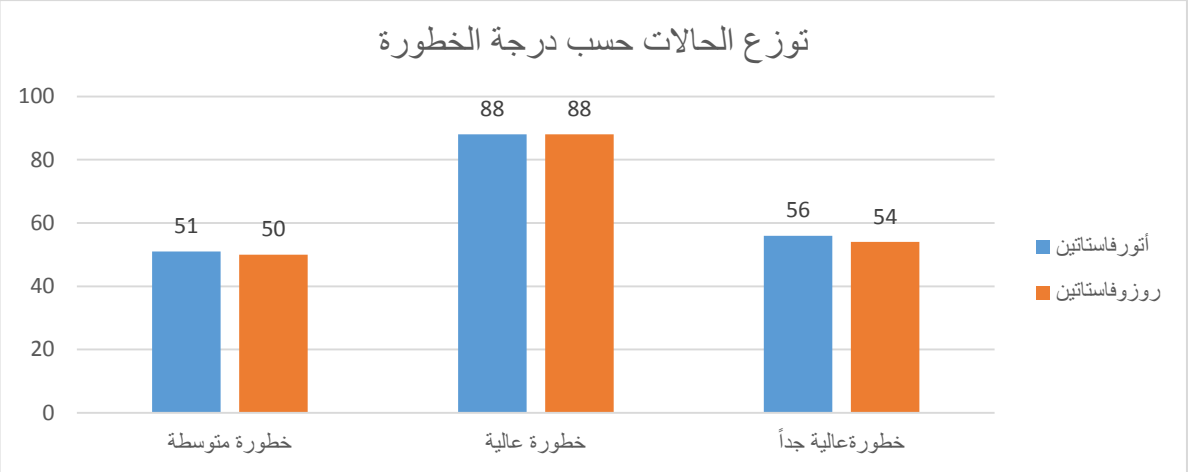
الجدول 7 مستوى CRP البدئي لمجموعتي الدراسة

المجموعة	الوسيط	الانحراف المعياري	(p value)
أتورفاستاتين	1.96	1.25	0.05<0.6
روزوفاستاتين	1.95	1.26	

لا يوجد فارق إحصائي مهم في المستوى البدئي لـ CRP بين المجموعتين

7. توزع الحالات في المجموعتين وفق درجة الخطر:

يظهر الشكل (6) توزع الحالات وفق درجة الخطورة القلبية الوعائية والعلاج المستخدم.



الشكل 6 توزع الحالات وفق مستوى الخطورة

8. مقارنة المتغيرات البدئية للمجموعتين:

بدراسة المتغيرات البدئية للمجموعتين تبين أنه لا يوجد فوارق إحصائية في التوزيع بين المجموعتين وأن هناك تجانسًا homogeneity بين المجموعتين وذلك وفق الجدول (8):

الجدول 8 المتغيرات البدئية للمجموعتين

	أتورفاستاتين	روزوفاستاتين	(p value)
العمر	7.4±54.3	8±52.3	0.17
نسبة الذكور	%47.7	%49	
TC	37.2±204.5	41±204.9	0.08
LDL-C	31±134.3	29.2±129.3	0.46
HDL-C	10.5±39	10±40.6	0.25
TG	58.2±180.4	59.7±186.7	0.88

9. مقارنة مشعرات الشحوم بين المجموعتين بعد ستة أسابيع من العلاج:

متوسط مستويات الشحوم بعد العلاج للعينة الكلية: الكولسترول الكلي (140.7±27.1 مغ/دل) والشحوم الثلاثية (138.2±43.4 مغ/دل). أما LDL-C (65.2±19.9 مغ/دل) وHDL-C (42.1±10.9 مغ/دل).

بالنسبة للمجموعة ATV فقد أصبح الكولسترول الكلي (145±26.3 مغ/دل) والشحوم الثلاثية (137.9±42.4 مغ/دل). أما LDL-C (69±20.9 مغ/دل) وHDL-C (40.8±11.2 مغ/دل).

أما مجموعة RSV فأصبح الكولسترول الكلي (136.4±27.3 مغ/دل) والشحوم الثلاثية (138.5±44.6 مغ/دل). أما LDL-C (61.4±18.1 مغ/دل) وHDL-C (43.5±10.4 مغ/دل).

يظهر الجدول (9) مستويات الشحوم في العينة بعد العلاج.

الجدول 9 مستويات الشحوم في العينة بعد العلاج

	Atorvastatin	Rosuvastatin	العينة الكاملة
Cholesterol	26.3±145	27.3±136.4	27.1±140.7
LDL-C	20.9±69	18.1±61.4	19.9±65.2
HDL-C	11.2±40.8	10.4±43.5	10.9±42.1
Triglyceride	42.4±137.9	44.6±138.5	43.4±138.2

10. دراسة معدل انخفاض LDL بين المجموعتين:

في مجموعة ATV: كان معدل انخفاض LDL-C حسب الجرعات (20 و40 و80 مغ) بالنسب (−35.9% و−49.6% و−56.2%) بالترتيب.

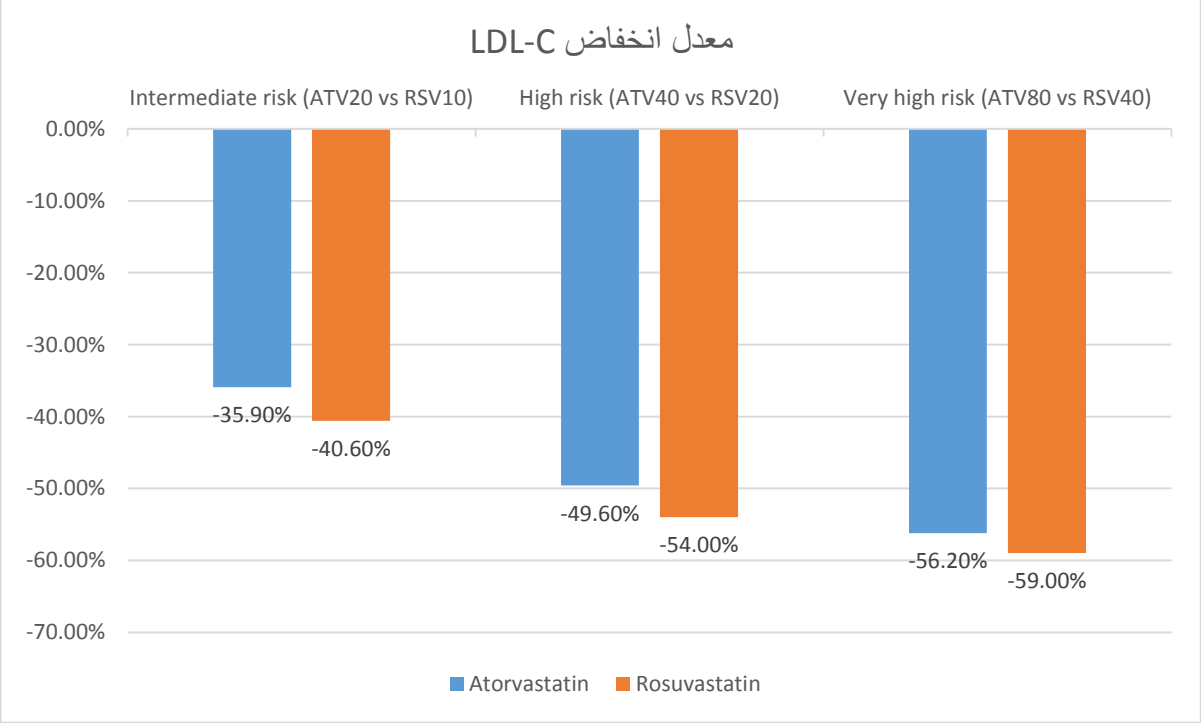
في مجموعة RSV: كان معدل انخفاض LDL-C حسب الجرعات (10 و20 و40 مغ) بالنسب الآتية (−40.6% و−54% و−59%) بالترتيب.

وبالمقارنة كان معدل انخفاض LDL-C أكبر في مجموعة RSV وبفوارق مهمة إحصائياً بالنسبة لكافة الجرعات.

يظهر الجدول (10) والشكل (7) معدل انخفاض LDL-C في المجموعتين.

الجدول 10 معدل انخفاض LDL-C في المجموعتين

	Atorvastatin		Rosuvastatin	(p value)
معدل انخفاض LDL-C	20 مغ	−35.9%(±10.7%)	10 مغ	−40.6%(±10.4%)	0.03
	40 مغ	−49.6%(±11.3%)	20 مغ	−54%(±7%)	0.002
	80 مغ	−56.2%(±7.8%)	40 مغ	−59%(±7%)	0.04



الشكل 7 معدل انخفاض LDL-C في المجموعتين

11. معدل تحقيق الهدف العلاجي لـ LDL-C بين المجموعتين:

أما بالنسبة لمعدل تحقيق الأهداف العلاجية فهو موضح في الجدول الآتي:

الجدول 11 معدل تحقيق الأهداف العلاجية

	هدف LDL-C	Atorvastatin	Rosuvastatin	(p value)
الخطر المتوسط	**< 100 مغ/دل**	%78.4	%86	***0.43***
الخطر العالي	**< 70 مغ/دل**	%68.2	%89.8	0.001>
الخطر العالي جدًا	**< 55 مغ/دل**	%58.9	%72.2	***0.16***
كامل العينة		%68.2	%83.9	0.001>

حيث نلاحظ أن نسبة الوصول للهدف العلاجي أكبر في مجموعة RSV مقارنة بمجموعة ATV. وبالنسبة للمجموعات الفرعية فكان الفارق غير مهم إحصائياً في الفئة متوسطة الخطر وعالية الخطر جدًا. بينما كان الفارق مهمًا إحصائياً في المجموعة عالية الخطر.

12. معدل انخفاض الكولسترول الكلي بين المجموعتين:

يظهر الجدول الآتي معدل انخفاض الكولسترول الكلي بين المجموعتين:

الجدول 12 معدل انخفاض الكولسترول الكلي

	Atorvastatin		Rosuvastatin		(p value)
معدل انخفاض TC	20 مغ	−22.7%(±10.3%)	10 مغ	−27.7%(±13.3%)	0.04
	40 مغ	−29.1%(±10.1%)	20 مغ	−32.9%(±10.6%)	0.016
	80 مغ	−32.4%(±8.7%)	40 مغ	−35.8%(±7.2%)	0.03

نلاحظ أن هناك فارقاً إحصائيًا مهماً في الانخفاض لصالح مجموعة RSV وبكافة الجرعات المتقابلة.

13. معدل ارتفاع HDL-C بين المجموعتين:

ارتفاع HDL-C كان أعلى في مجموع RSV بفارق مهم إحصائياً بالنسبة للجرعة القصوى. وكان هناك ميل لصالح RSV بالجرعة المتوسطة والعالية ولكن دون فارق مهم إحصائيًا. حسب الجدول الآتي:

الجدول 13 معدل ارتفاع HDL-C

	Atorvastatin		Rosuvastatin		(p value)
معدل ارتفاع HDL-C	20 مغ	+2.7%	10 مغ	+4.1%	***0.38***
	40 مغ	+5.5%	20 مغ	+8.7%	***0.09***
	80 مغ	+5.3%	40 مغ	+10%	0.02

مع ملاحظة أن الجرعات القصوى من الدواءين لم تقدم فوارق مهمة عن الجرعات العالية.

14. معدل انخفاض الشحوم الثلاثية بين المجموعتين:

لوحظ أن معدل انخفاض الشحوم الثلاثية متقارب مع ميل للانخفاض بشكل أكبر في مجموعة RSV بالنسبة للجرعات المعتدلة والعالية من الدواءين بينما أصبح هناك فارق مهم في الجرعات القصوى. حسب الجدول والرسم التوضيحي الآتي:

الجدول 14 معدل انخفاض الشحوم الثلاثية

	Atorvastatin		Rosuvastatin		(p value)
معدل انخفاض TG	20 مغ	−21.4%(±7.5%)	10 مغ	−22.7%(±7.5%)	***0.40***
	40 مغ	−22.9%(±9.8%)	20 مغ	−25.4%(±8.4%)	***0.078***
	80 مغ	−24%(±9.1%)	40 مغ	−28.3%(±5.3%)	0.004

15. مقارنة مستوى CRP ومعدل انخفاضه بين المجموعتين بعد ستة أسابيع من العلاج:

بالنسبة لـ CRP فإن متوسط المستوى المصلي بعد العلاج (0.33±0.25 مغ/دل) حيث كان في مجموعة ATV (0.32±0.26 مغ/دل) وفي مجموعة RSV (0.33±0.26 مغ/دل)

يظهر الجدول مستويات CRP في العينة بعد العلاج.

الجدول 15 مستوى CRP بعد العلاج

المجموعة	الوسيط	معدل الانخفاض	(p value)
أتورفاستاتين	0.32±0.26	−79%(±15%)	0.05<0.34
روزوفاستاتين	0.33±0.26	−77%(±18%)	
العينة الكاملة	0.33±0.25	−78%(±17%)	

ليس هناك فارق إحصائي مهم في معدل انخفاض CRP في المجموعتين بكافة الجرعات حيث قارب 80% في المجموعتين.

16. تواتر التأثيرات الجانبية:

لم تلاحظ تأثيرات جانبية شديدة على العينة المدروسة وكانت التأثيرات الجانبية قليلة نسبياً في المجموعتين (أقل من 5%) وكان أهما الألم العضلي دون الوصول إلى مرحلة الأذية العضلية (7 أفراد في مجموعة ATV و4 حالات في مجموعة RSV) مع وجود أعراض هضمية غير نوعية (حالتين في مجموعة RSV وحالة واحدة في مجموعة ATV).

الخاتمة

أولاً: مناقشة النتائج:

أُجري هذا البحث لدراسة تأثير الستاتينات (أتورفاستاتين وروزوفاستاتين) على مستويات الشحوم في الدم وقدرتها على الوصول إلى الأهداف العلاجية الموصى بها عالمياً.

شملت الدراسة عينة من 387 شخصاً (200 أنثى و187 ذكر) من مرضى الداء السكري غير المعالجين مسبقاً بالستاتينات، تمّ تصنيفهم وفق درجة الخطورة القلبية الوعائية (متوسطة، عالية، عالية جدًا)، ثم توزيعهم بشكل معشى وإعطاؤهم أتورفاستاتين (195 مريضًا) أو روزوفاستاتين (192 مريضًا) بجرعات متقابلة.

كان معدل العمر لدى العينة (53.3) عامًا حيث تراوحت الأعمار بين 39 و68 عامًا، وكان المعدل العمري للمرضى الذين تلقوا أتورفاستاتين (54.3) عامًا بالمقارنة مع (52.5) عامًا لدى مجموعة الروزوفاستاتين.

كان هناك تجانس بين مجموعتي الدراسة سواء من حيث التوزع حسب العمر أو الجنس، أو من حيث مستويات الشحوم البدئية. حيث كان الكولسترول الكلي في مجموعة ATV (204.5 مغ/دل) مقابلًا (204.9 مغ/دل) في مجموعة RSV.

LDL-C البدئي متجانس أيضاً (134.3 مغ/دل) بالنسبة لمجموعة ATV و (129.3 مغ/دل) لمجموعة RSV. HDL-C في مجموعة ATV (39 مغ/دل) وفي مجموعة RSV (40.6 مغ/دل).

أما الشحوم الثلاثية فكانت (180.4 مغ/دل) لمجموعة ATV و(186.7 مغ/دل) لمجموعة RSV.

لم يكن هناك فوارق إحصائية بين المجموعتين في التوزيع حسب المشعرات البدئية للشحوم حيث كانت p-value > 0.05 لكل المتغيرات.

لوحظ أن ارتفاع الضغط الشرياني والتدخين كانا أكثر عوامل الخطر انتشاراً لدى أفراد العينة بنسب (41.9%) و(34.1%) بالترتيب ولم يكن هناك أي عامل خطر إضافي بنسبة (24%).

بعد تلقي العلاج المناسب لمدة ستة أسابيع لدى عينة الدراسة، تم إعادة تقييم مستويات شحوم الدم لديهم لدراسة التغيرات الناتجة عن العلاج واختلافها بين المجموعتين ومقارنتها مع النتائج العالمية.

في مجموعة ATV: كان معدل انخفاض LDL-C حسب الجرعات (20 و40 و80 مغ) بالنسب الآتية (−35.9% و−49.6% و−56.2%) بالترتيب.

في مجموعة RSV: كان معدل انخفاض LDL-C حسب الجرعات (10 و20 و40 مغ) بالنسب الآتية (−40.6% و−54% و−59%) بالترتيب.

بدراسة معدل انخفاض LDL-C بين المجموعتين لوحظ أن RSV يحقق معدلات انخفاض أكبر من ATV بكافة الجرعات وبفوارق مهمة إحصائيًا لكافة الجرعات المتقابلة. حيث كانت قيمة p-value <0.05 لكافة الجرعات المتقابلة.

تفسر هذه الأفضلية للروزوفاستاتين بألفته العالية للارتباط بأنزيم HMG-CoA reductase وتثبيطه مقارنة بأتورفاستاتين وبقية مثبطات هذا الأنزيم.[51]

في التحليل التلوي VOYAGER meta-analysis[73] كان انخفاض مستوى LDL-C المصلي بنسب (−44% و−50% و−55%) بالجرعات (10 و20 و40 مغ من روزوفاستاتين على التوالي).

في دراسة PULSAR[78] التي أجريت على الجرعات المتوسطة لـ RSV 10 مغ مقابل 20 مغ من ATV كان معدل انخفاض LDL-C أكبر لمجموعة RSV (−44.6%) مقابل (−42.7%) في مجموعة ATV بفارق مهم إحصائيًا.

في دراسة POLARIS[77] التي أجريت على جرعات RSV 40 مغ مقابل ATV 80 مغ كان معدل انخفاض LDL-C أكبر في مجموعة RSV (−56%) مقابل (−52%) لمجموعة ATV مع فارق مهم إحصائيًا كما في دراستنا.

في دراسة CORALL[79] كان انخفاض LDL-C مع العلاج لجرعات ATV المتدرجة (20 و40 و80 مغ) وذلك بفواصل ستة أسابيع على النحو الآتي (−41.3% و−45.6% و−47.8% على الترتيب) مقابل RSV بجرعات (10 و20 و40 مغ) كان الانخفاض (−45.9% و−50.6% و−53.6% على الترتيب) حيث كانت RSV يحقق انخفاضاً أكبر مقارنة بـ ATV وبفوارق مهمة إحصائيًا لكافة الجرعات كما في دراستنا.

وفي دراسة Adams *et al.* [80] كان انخفاض LDL-C بالجرعات 10 حتى 40 مغ من روزوفاستاتين (−46% حتى −55%).

وأظهرت دراسة على مرضى شرق آسيا أجراها Zhang *et al.* [74] وشملت 5930 مريضاً أن روزوفاستاتين أكثر فعالية من أتورفاستاتين في خفض LDL-C.

إن نسب انخفاض LDL-C في دراستنا وفي الدراسات السابقة كان متقاربًا.

كان معدل تحقيق الهدف العلاجي المحدد حسب الخطورة القلبية وحسب التوصيات العالمية (<100 مغ/دل أو <70 مغ/دل أو <55 مغ/دل) بالنسبة لـ ATV (78.4% و68.2% و58.9%) على التوالي مقابل (86% و89.8% و72.2%) على التوالي لمجموعة RSV.

حيث لوحظ معدل أعلى للوصول للهدف في مجموعة RSV وبفارق مهم إحصائياً حيث كان معدل تحقيق الهدف أكبر مع العلاج بالروزوفاستاتين خلال 6 أسابيع (p value <0.05) للعينة الكلية.

في دراسة VOYAGER كلن تحقيق الهدف العلاجي (<70 مغ/دل أو انخفاض أكثر من 50% من LDL-C القاعدي) بنسبة أكبر للمعالجين بروزوفاستاتين (43.8% حتى 79%) بجرعات (10–40 مغ) مقارنة بأتورفاستاتين بجرعات (20–80 مغ) حيث كانت نسبة تحقيق الهدف (16–65%).[81]

في دراسة STELLAR كان الهدف المحدد هو (<100 مغ/دل) وكان معدل تحقيقه أكبر مع RSV (53–80% حسب الجرعة 10–40 مغ) مقارنة بـ ATV (18–70% حسب الجرعة 10–80 مغ) بالترتيب[82] وهو مقارب لدراستنا.

وفي دراسة CORALL كان الوصول للهدف (82%–92% حسب الجرعة من الروزوفاستاتين) مقابل (74%–81% حسب الجرعة من الأتورفاستاتين).[79]

كما ظهر في دراسة POLARIS بالنسبة للجرعات القصوى أن مجموعة الروزوفاستاتين حققت معدل وصول إلى الهدف بشكل أكبر (80%) مقارنة مع الأتورفاستاتين (72%).[77]

وفي دراسة أجراها Kong *et al.* في كوريا، كان معدل تحقيق الهدف العلاجي 95% مقابل 93.1% لدى استخدام روزوفاستاتين 10 مغ وأتورفاستاتين 20 مغ بالترتيب.[83]

أما بالنسبة للكولسترول الكلي فكان انخفاضه مع العلاج لجرعات ATV المتدرجة (20 و40 و80 مغ) على النحو الآتي (–22.7% و–29.1% و–32.4%) مقابل RSV بجرعات (10 و20 و40 مغ) كان الانخفاض (–27.7% و–32.9% و–35.8%) حيث كان الانخفاض أكبر مع RSV بفوارق مهمة إحصائيًا.

كان ارتفاع HDL-C أعلى في مجموعة RSV بفارق مهم إحصائيًا للجرعة القصوى 40 مغ (+10%) مقابل (+5.3%) لمجموعة ATV بجرعة 80 مغ ولوحظ أيضاً أن الجرعات القصوى من الدواءين (40 مغ روزوفاستاتين أو 80 مغ أتورفاستاتين) لا تقدم فارقًا مهمًا إضافيًا لرفع HDL-C مقارنة بالجرعات العالية (20

مغ روزوفاستاتين أو 40 مغ أتورفاستاتين) حيث كان الارتفاع (+8.7% و+5.5%) بالترتيب. الجرعات المتوسطة أبدت ارتفاع بمقدار (+4.1% روزوفاستاتين 20 مغ) مقابل (+2.7% أتورفاستاتين 10 مغ).

كان ارتفاع HDL-C في دراستنا بالنسبة للجرعات القصوى مقاربًا للنتائج التي ظهرت في دراسة POLARIS (9.6% لمجموعة الروزوفاستاتين مقابل 4.4% للأتورفاستاتين).[77] بينما في نتائج PULSAR (6.4% لروزوفاستاتين مقابل 3.1%) للجرعات المتوسطة.[78] في دراسة Adams *et al.* كان ارتفاع HDL-C بنسبة 7% باستخدام روزوفاستاتين.[80]

وجدنا أن التأثير الخافض للشحوم الثلاثية في مجموعة ATV (−21.4% حتى −24% حسب الجرعات المتدرجة) مقارنة بميل لانخفاض أكبر (−22.7% حتى −28.3%) في مجموعة RSV ولكن دون فارق مهم إحصائيًا إلا في الجرعات القصوى. وكانت النتائج الملاحظة مقاربة في دراسة CORALL حيث حصل انخفاض (16% حتى 24%) دون فوارق مهمة بين مجموعتي الدراسة.[79]

وتم دراسة CRP كمشعر التهابي وانخفاضه كدليل على الفعالية المضادة للالتهاب (بغياب حدثية التهابية أو إنتانية صريحة) فلوحظ أن كلا المجموعتين أظهرت انخفاضاً مهمًّا في مستوى CRP يقدر (77−79%) دون فارق مهم إحصائيًّا بين المجموعتين.

بينما نلاحظ في دراسة Kumar *et al.* كان انخفاض hs-CRP عند مستخدمي روزوفاستاتين 50% مقارنة بمعدل 35% عند مستخدمي أتورفاستاتين أي أن الفعالية المضادة للالتهاب أعلى باستخدام روزوفاستاتين.[84]

وظهر هذا أيضاً في دراسة مصرية أجرتها Werida *et al.* كان انخفاض hs-CRP أعلى أيضًا عند استخدام روزوفاستاتين من أتورفاستاتين (23% مقابل 18%).[75]

لم تلاحظ آثار جانبية كبيرة مهمة في مجموعتي الدراسة وربما يعود ذلك لصغر حجم العينة.

يظهر الجدول (16) مقارنة بين دراستنا وبعض الدراسات العالمية المشابهة.

الجدول 16 مقارنة بين دراستنا وبعض الدراسات العالمية

الدراسة	وصف الدراسة	النتائج
الدراسة الحالية (سوريا 2021)	دراسة لمقارنة أُلأثر الخافض للشحوم لأتورفاستاتين وروزوفاستاتين عند السكريين (387 مريض)	انخفاض LDL-C والوصول للهدف العلاجي أعلى باستخدام روزوفاستاتين وبفارق مهم إحصائيًا
Werida *et al.* (مصر 2021)[75]	دراسة فعالية روزوفاستاتين وأتورفاستاتين على وظيفة البطين الأيسر والمشعرات الالتهابية عند مرضى الداء السكري من النمط الثاني وشذوذ شحوم الدم (160 مريض)	روزوفاستاتين أكثر فعالية من أتورفاستاتين في تحسين مستويات الشحوم والمشعر العصيدي وتعديل المشعرات الالتهابية ولكنهما في نفس الفعالية للحماية القلبية عند المرضى السكريين
Zhang *et al.* (متعددة البلدان 2020)[74]	مقارنة تأثيرات روزوفاستاتين وأتورفاستاتين على مستوى LDL-C في شعوب شرق آسيا (5930 مريض)	روزوفاستاتين أكثر فعالية من أتورفاستاتين في مرضى فرط كولسترول الدم من شرق آسيا
Zhao *et al.* (الصين 2018)[76]	دراسة فعالية وأمان روزوفاستاتين مقارنة بأتورفاستاتين في مرضى فرط شحوم الدم عاليي الخطر (414 مريض)	روزوفاستاتين بجرعة 5 مغ لا يقل فائدة عن أتورفاستاتين 10 مغ وروزوفاستاتين 10 مغ أكثر فعالية

Kong *et al.* (كوريا 2017)[83]	فعالية الستاتينات متوسطة الشدة في علاج شذوذ شحوم الدم عند المرضى الكوريين السكريين	الفعالية جيدة لمجمل الستاتينات في تحقيق الهدف العلاجي
Karlson *et al.* VOYAGER meta-analysis (2015)[73,81]	دراسة مدى انخفاض LDL-C وتحقيق المستويات العلاجية باستخدام الستاتينات عالية الشدة	استخدام روزوفاستاتين بجرعات 20 و40 مغ أدى إلى انخفاض أكبر في LDL-C وتحقيق أكبر للهدف العلاجي مقارنة بأتورفاستاتين بجرعات 40 و80 مغ
Clearfield *et al.* PULSAR Study (متعددة البلدان 2006)[78]	دراسة معماة لمقارنة فعالية روزوفاستاتين 10 مغ مقارنة بأتورفاستاتين 20 مغ عند مرضى فرط كوليسترول الدم عاليي الخطر (996 مريض)	روزوفاستاتين 10 مغ كان أكثر فعالية من أتورفاستاتين 20 مغ في خفض LDL-C
Leiter *et al.* POLARIS Study (متعددة البلدان 2006)[77]	دراسة معماة لمقارنة فعالية روزوفاستاتين 40 مغ مقارنة بأتورفاستاتين 80 مغ عند مرضى فرط كوليسترول الدم عاليي الخطر (871 مريض)	العلاج بالجرعة المكثفة من روزوفاستاتين 40 مغ قدمت فعالية أكبر من أتورفاستاتين 80 مغ ومعدل أعلى من تحقيق الهدف العلاجي
Wolffenbuttel *et al.* CORALL Study (هولندا 2005)[79]	مقارنة فعالية روزوفاستاتين بأتورفاستاتين عند مرضى السكري من النمط الثاني (263 مريض)	في مرضى الداء السكري من النمط الثاني كان التحسن في مستوى الشحوم كان أكبر باستخدام روزوفاستاتين

Berne *et al.* URANUS Study (السويد 2005)[85]	دراسة معماة لمقارنة خفض LDL-C بين أتورفاستاتين وروزوفاستاتين (465 مريض)	كان روزوفاستاتين أكثر فعالية بشكل واضح في خفض LDL-C وتحقيق الهدف العلاجي
McKenney *et al.* STELLAR Study (2003)[82]	دراسة مقارنة فعالية روزوفاستاتين مقارنة بأتورفاستاتين وسيمفاستاتين وبرافاستاتين في تحقيق الأهداف العلاجية للشحوم	تحقيق الهدف العلاجي أكبر باستخدام الروزوفاستاتين

ثانياً: الخلاصة:

عند استخدام أتورفاستاتين وروزوفاستاتين عند المرضى السكريين لضبط شحوم الدم حدث تحسن ملحوظ في مشعرات الشحوم في الدم (انخفاض LDL-C والكولسترول الكلي والشحوم الثلاثية وارتفاع HDL-C) وكان هذا التحسن أكبر مع العلاج بروزوفاستاتين بكافة الجرعات تقريباً مقارنة بأتورفاستاتين.

وكان الوصول للهدف العلاجي المطلوب لتحقيق الفائدة القلبية الوعائية خلال ستة أسابيع من المتابعة بمعدل أكبر باستخدام الروزوفاستاتين مقارنة بأتورفاستاتين. وهذه النتائج تتوافق مع مجمل الدراسات العالمية المشابهة.

إضافة لذلك فإن الأثر المضاد للالتهاب المتمثل بانخفاض CRP كان متكافئًا في المجموعتين.

ثالثاً: محددات الدراسة:

إن صغر حجم العينة نسبياً من أهم محددات الدراسة.

تم التأكد من استخدام العلاج بسؤال المرضى عن التزامهم بالخطة العلاجية بشكل أساسي.

صعوبة التواصل بعد الفترة المحددة للعلاج للتأكد من عدم تطور تأثيرات جانبية على المدى البعيد.

تم دراسة الأثر المخبري للمعالجة فقط لقصر فترة المتابعة.

عدم استخدام قياس hsCRP عالي الحساسية بسبب عدم توافره.

رابعاً: التوصيات:

يبدو من المنطقي استخدام روزوفاستاتين كخيار أول للوقاية الأولية والثانوية في خفض LDL-C عند المرضى السكريين.

تزداد أهمية مراقبة فعالية العلاج مع ازدياد مستوى الخطورة.

زيادة التوعية المجتمعية لأهمية العلاج بالستاتينات لدى المرضى السكريين.

وبناءً على معطيات دراستنا نقترح:

- دراسة وتقييم فعالية العلاجات المشاركة للستاتينات مقارنة بالعلاج الأحادي بالستاتينات وفوائدها السريرية والمخبرية. فقد يتطلب العلاج الفعال للمرضى عاليي الخطورة جداً علاجًا مشاركًا من البدء للوصول إلى الأهداف العلاجية المحددة بالتوصيات العالمية.
- تقييم تأثير الستاتينات على ضبط الداء السكري والقيمة السريرية لذلك بسبب التقارير والدراسات التي ذُكرِت سابقاً ولاحظت زيادة مستويات الخضاب الغلوكوزي بعد المعالجة بالستاتين.

References المراجع

1. Insull W. The Pathology of Atherosclerosis: Plaque Development and Plaque Responses to Medical Treatment. *Am J Med*. 2009;122(1 SUPPL.):S3-S14. doi:10.1016/j.amjmed.2008.10.013
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: A report from the American heart association. *Circulation*. 2012;125(1):2-220. doi:10.1161/CIR.0b013e31823ac046
3. Celermajer DS, Chow CK, Marijon E, Anstey NM, Woo KS. Cardiovascular disease in the developing world: Prevalences, patterns, and the potential of early disease detection. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(14):1207-1216. doi:10.1016/j.jacc.2012.03.074
4. Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P, Burke AP, Bocciarelli M, Specchia G, et al. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart*. 1999;82(3):269-272. doi:10.1136/hrt.82.3.269
5. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe - Epidemiological update 2015. *Eur Heart J*. 2015;36(40):2696-2705. doi:10.1093/eurheartj/ehv428
6. WHO Fact Sheets - Cardiovascular Disease. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)
7. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: Lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *Lancet*. 2014;383(9932):1899-1911. doi:10.1016/S0140-6736(14)60685-1
8. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. *Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association*. Vol 143.; 2021. doi:10.1161/CIR.0000000000000950
9. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet*. 1999;353(9147):89-92. doi:10.1016/S0140-6736(98)10279-9
10. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Flaxman A, et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: The global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(14):1493-1501. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004046
11. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, Islam S, Li W, Liu L, et al. Cardiovascular

Risk and Events in 17 Low-, Middle-, and High-Income Countries. *N Engl J Med*. 2014;371(9):818-827. doi:10.1056/nejmoa1311890

12. Neumann FJ, Sechtem U, Banning AP, Bonaros N, Bueno H, Bugiardini R, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
13. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575
14. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/eht296
15. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
16. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet (London, England)*. 2004;364(9438):937-952. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9
17. Patel SA, Winkel M, Ali MK, Narayan KMV, Mehta NK. Cardiovascular mortality associated with 5 leading risk factors: national and state preventable fractions estimated from survey data. *Ann Intern Med*. 2015;163(4):245-253. doi:10.7326/M14-1753
18. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Wentworth D, Daviglus ML, Garside D, et al. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA*. 1999;282(21):2012-2018. doi:10.1001/jama.282.21.2012
19. Vasan RS, Sullivan LM, Wilson PWF, Sempos CT, Sundström J, Kannel WB, et al. Relative importance of borderline and elevated levels of coronary heart disease risk factors. *Ann Intern Med*. 2005;142(6):393-402. doi:10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00005
20. Rosenson RS. *Lipoprotein Classification, Metabolism, and Role in Atherosclerosis. In: Uptodate*. (Post TW, ed.). Uptodate; 2021.

21. Genest JJJ, Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation*. 1992;85(6):2025-2033. doi:10.1161/01.cir.85.6.2025

22. Skålén K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hultén LM, Wiklund O, Innerarity TL, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature*. 2002;417(6890):750-754. doi:10.1038/nature00804

23. Rosenson RS, Brewer HBJ, Davidson WS, Fayad ZA, Fuster V, Goldstein J, et al. Cholesterol efflux and atheroprotection: advancing the concept of reverse cholesterol transport. *Circulation*. 2012;125(15):1905-1919. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.066589

24. Saçlı H, Kara I, Kirali K. Focus on Coronary Atherosclerosis. In: Gianturco L, ed. *Atherosclerosis - Yesterday, Today and Tomorrow*. ; 2018. doi:10.5772/intechopen.77301

25. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Supplement 1):S15--S33. doi:10.2337/dc21-S002

26. Gyberg V, De Bacquer D, Kotseva K, De Backer G, Schnell O, Sundvall J, et al. Screening for dysglycaemia in patients with coronary artery disease as reflected by fasting glucose, oral glucose tolerance test, and HbA1c: a report from EUROASPIRE IV--a survey from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2015;36(19):1171-1177. doi:10.1093/eurheartj/ehv008

27. Doerr R, Hoffmann U, Otter W, Heinemann L, Hunger-Battefeld W, Kulzer B, et al. Oral glucose tolerance test and HbA_1c for diagnosis of diabetes in patients undergoing coronary angiography: [corrected] the Silent Diabetes Study. *Diabetologia*. 2011;54(11):2923-2930. doi:10.1007/s00125-011-2253-y

28. Bartnik M, Rydén L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyörälä K, Standl E, et al. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart*. 2007;93(1):72-77. doi:10.1136/hrt.2005.086975

29. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendíc S, Rydén L, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet (London, England)*. 2002;359(9324):2140-2144. doi:10.1016/S0140-6736(02)09089-X

30. Tenerz A, Norhammar A, Silveira A, Hamsten A, Nilsson G, Rydén L, et

al. Diabetes, insulin resistance, and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction without previously known diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(10):2770-2776. doi:10.2337/diacare.26.10.2770

31. Opie LH. Metabolic management of acute myocardial infarction comes to the fore and extends beyond control of hyperglycemia. *Circulation*. 2008;117(17):2172-2177. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.780999
32. Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet (London, England)*. 2010;375(9733):2215-2222. doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9
33. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035-3087. doi:10.1093/eurheartj/eht108
34. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486
35. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10146):477-486. doi:10.1016/S0140-6736(18)31506-X
36. Prospective Studies Collaboration and Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(7):538-546. doi:10.1016/S2213-8587(18)30079-2
37. Zhao XQ. *Pathogenesis of Atherosclerosis. In: Uptodate*. (Post TW, ed.). Uptodate; 2021.
38. Nesto RW. *Prevalence of and Risk Factors for Coronary Heart Disease in Patients with Diabetes Mellitus. In: Uptodate*. (Post TW, ed.). Uptodate; 2021.
39. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and T of HBC in A (Adult TPI. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-3421.

40. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invi. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol*. 2003;10(4):S1-S10. doi:10.1097/01.hjr.0000087913.96265.e2

41. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229-234. doi:10.1056/NEJM199807233390404

42. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*. 1979;59(1):8-13. doi:10.1161/01.cir.59.1.8

43. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(1):65-71. doi:10.1016/j.jacc.2005.10.008

44. Lee C Do, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109(7):855-860. doi:10.1161/01.CIR.0000116389.61864.DE

45. O'Brien T, Nguyen TT, Zimmerman BR. Hyperlipidemia and diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*. 1998;73(10):969-976. doi:10.4065/73.10.969

46. Balk EM, Earley A, Raman G, Avendano EA, Pittas AG, Remington PL. Combined Diet and Physical Activity Promotion Programs to Prevent Type 2 Diabetes Among Persons at Increased Risk: A Systematic Review for the Community Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015;163(6):437-451. doi:10.7326/M15-0452

47. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115(9):1447-1463. doi:10.1016/j.jand.2015.02.031

48. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9841):581-590. doi:10.1016/S0140-

6736(12)60367-5

49. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S125-S150. doi:10.2337/dc21-S010

50. Zhang X, Xing L, Jia X, Pang X, Xiang Q, Zhao X, et al. Comparative Lipid-Lowering/Increasing Efficacy of 7 Statins in Patients with Dyslipidemia, Cardiovascular Diseases, or Diabetes Mellitus: Systematic Review and Network Meta-Analyses of 50 Randomized Controlled Trials. *Cardiovasc Ther*. 2020;2020:3987065. doi:10.1155/2020/3987065

51. Luvai A, Mbagaya W, Hall AS, Barth JH. Rosuvastatin: a review of the pharmacology and clinical effectiveness in cardiovascular disease. *Clin Med Insights Cardiol*. 2012;6:17-33. doi:10.4137/CMC.S4324

52. Reiner Z. Managing the residual cardiovascular disease risk associated with HDL-cholesterol and triglycerides in statin-treated patients: a clinical update. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(9):799-807. doi:10.1016/j.numecd.2013.05.002

53. Mampuya WM, Frid D, Rocco M, Huang J, Brennan DM, Hazen SL, et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. *Am Heart J*. 2013;166(3):597-603. doi:10.1016/j.ahj.2013.06.004

54. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36(17):1012-1022. doi:10.1093/eurheartj/ehv043

55. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol*. 2006;97(8A):52C-60C. doi:10.1016/j.amjcard.2005.12.010

56. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E, et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J*. 2018;39(27):2526-2539. doi:10.1093/eurheartj/ehy182

57. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet (London, England)*. 2010;375(9716):735-742. doi:10.1016/S0140-6736(09)61965-6

58. Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(24):2556-2564. doi:10.1001/jama.2011.860

59. Crandall JP, Mather K, Rajpathak SN, Goldberg RB, Watson K, Foo S, et al. Statin use and risk of developing diabetes: results from the Diabetes Prevention Program. *BMJ open diabetes Res care*. 2017;5(1):e000438. doi:10.1136/bmjdrc-2017-000438

60. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43(8):2149-2156. doi:10.1161/STROKEAHA.112.655894

61. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9753):1670-1681. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5

62. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Špinar J, et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018;137(15):1571-1582. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950

63. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-2397. doi:10.1056/NEJMoa1410489

64. Handelsman Y, Lepor NE. PCSK9 Inhibitors in Lipid Management of Patients With Diabetes Mellitus and High Cardiovascular Risk: A Review. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(13). doi:10.1161/JAHA.118.008953

65. Rosenson RS, Hayward RA, Lopez-Sendon J. *Management of Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) in Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. In: Uptodate*. (Post TW, ed.). Uptodate; 2021.

66. Rosenson RS. *Mechanisms of Benefit of Lipid-Lowering Drugs in Patients with Coronary Heart Disease. In: Uptodate*. (Post TW, ed.). Uptodate; 2021.

67. Go AS, Iribarren C, Chandra M, Lathon P V, Fortmann SP, Quertermous T, et al. Statin and beta-blocker therapy and the initial presentation of coronary heart disease. *Ann Intern Med*. 2006;144(4):229-238. doi:10.7326/0003-4819-144-4-200602210-00004

68. Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, Poirier P, Grunwald GK, Marcovina SM, et al. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation*. 2002;106(12):1447-1452. doi:10.1161/01.cir.0000029743.68247.31

69. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA*.

1998;279(20):1643-1650. doi:10.1001/jama.279.20.1643

70. Mitchell LB, Powell JL, Gillis AM, Kehl V, Hallstrom AP. Are lipid-lowering drugs also antiarrhythmic drugs? An analysis of the Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(1):81-87. doi:10.1016/s0735-1097(03)00498-4

71. Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastat. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(16):1666-1675. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.082

72. Everett BM, Mora S, Glynn RJ, MacFadyen J, Ridker PM. Safety profile of subjects treated to very low low-density lipoprotein cholesterol levels (<30 mg/dl) with rosuvastatin 20 mg daily (from JUPITER). *Am J Cardiol*. 2014;114(11):1682-1689. doi:10.1016/j.amjcard.2014.08.041

73. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. To what extent do high-intensity statins reduce low-density lipoprotein cholesterol in each of the four statin benefit groups identified by the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association guidelines? A VOYAGER meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):450-454. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.029

74. Zhang L, Zhang S, Yu Y, Jiang H, Ge J. Efficacy and safety of rosuvastatin vs. atorvastatin in lowering LDL cholesterol : A meta-analysis of trials with East Asian populations. *Herz*. 2020;45(6):594-602. doi:10.1007/s00059-018-4767-2

75. Werida R, Khairat I, Khedr NF. Effect of atorvastatin versus rosuvastatin on inflammatory biomarkers and LV function in type 2 diabetic patients with dyslipidemia. *Biomed Pharmacother*. 2021;135:111179. doi:10.1016/j.biopha.2020.111179

76. Zhao S, Peng D. Efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin in high-risk Chinese patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, active-controlled study. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(2):227-235. doi:10.1080/03007995.2017.1371584

77. Leiter LA, Rosenson RS, Stein E, Reckless JPD, Schulte KL, Schleman M, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg versus atorvastatin 80 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia: results of the POLARIS study. *Atherosclerosis*. 2007;194(2):e154-64. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.12.001

78. Clearfield MB, Amerena J, Bassand JP, Hernández García HR, Miller SS, Sosef FFM, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin 10

mg and atorvastatin 20 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia--Prospective study to evaluate the Use of Low doses of the Statins Atorvastatin and Rosuvastatin (PULSAR). *Trials*. 2006;7:35. doi:10.1186/1745-6215-7-35

79. Wolffenbuttel BHR, Franken AAM, Vincent HH. Cholesterol-lowering effects of rosuvastatin compared with atorvastatin in patients with type 2 diabetes -- CORALL study. *J Intern Med*. 2005;257(6):531-539. doi:10.1111/j.1365-2796.2005.01499.x

80. Adams SP, Sekhon SS, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;2014(11):CD010254-CD010254. doi:10.1002/14651858.CD010254.pub2

81. Karlson BW, Nicholls SJ, Lundman P, Palmer MK, Barter PJ. Achievement of 2011 European low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goals of either <70 mg/dl or ≥ 50% reduction in high-risk patients: results from VOYAGER. *Atherosclerosis*. 2013;228(1):265-269. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.027

82. McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA, Cain VA, Bryzinski BS, Blasetto JW. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(8):689-698. doi:10.1185/030079903125002405

83. Kong SH, Koo BK, Moon MK. Efficacy of Moderate Intensity Statins in the Treatment of Dyslipidemia in Korean Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*. 2017;41(1):23-30. doi:10.4093/dmj.2017.41.1.23

84. Kumar B, Shah MAA, Kumar R, Kumar J, Memon A. Comparison of Atorvastatin and Rosuvastatin in Reduction of Inflammatory Biomarkers in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Cureus*. 2019;11(6):e4898. doi:10.7759/cureus.4898

85. Berne C, Siewert-Delle A, investigators the U study. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study. *Cardiovasc Diabetol*. 2005;4(1):7. doi:10.1186/1475-2840-4-7

Abstract

Background: Dyslipidemia in diabetic patients is one of the most important cardiac risk factors, and diabetes itself is one of the accelerating factors of atherosclerosis in the vascular system and the coronary arteries. Based on this principle, our research aims to study the lipid-lowering efficacy of atorvastatin and rosuvastatin and to compare them in terms of their ability to reach the recommended therapeutic goals to reduce cardiovascular risk in patients with diabetes.

Methods: The study is a balanced, parallel-group randomized controlled trial comparing atorvastatin and rosuvastatin at doses of atorvastatin versus rosuvastatin (20 mg versus 10 mg, 40 mg versus 20 mg, 80 mg versus 40 mg, respectively). Comparing the LDL-C lowering efficacy (secondarily, lowering serum total cholesterol and triglycerides and raising high-density lipoprotein cholesterol, and lowering total CRP levels). It was performed on diabetic patients who did not use lipid-lowering agents between April 2018 and April 2020. After taking informed consent and distributing groups, the initial laboratory evaluation was done, then treatment was administered for six weeks and then laboratory re-evaluation thereafter.

Results: The study included 387 patients (187 males, 48.3%) who were assigned to two groups. One group received Atorvastatin (195 patients) and the second group received Rosuvastatin (192 patients). The groups were homogeneous for initial variables. With a mean age of 53.3 ± 7.8 years. After six weeks of treatment, the rate of LDL cholesterol decrease was (-35.9%, -49.6% and -56.2%) using atorvastatin at doses (20, 40 and 80 mg, respectively), while the rate was (-40.6%, -54% and -59%). Rosuvastatin was administered at doses (10, 20, and 40 mg, respectively), with a statistically significant difference for all compared doses ($p < 0.05$). At the same time, the rate of achievement of the therapeutic goal was greater in the rosuvastatin group (83.9%) compared to atorvastatin (68.2%), with a statistically significant difference ($p < 0.001$).

Conclusion: Rosuvastatin is more effective in lowering LDL cholesterol and achieving the therapeutic target than atorvastatin in diabetic patients. At the same time, it was better at improving the lipid profile overall. With similar efficacy of reducing CRP are similar.

Keywords: Dyslipidemia, Atorvastatin, Rosuvastatin, Diabetes, ASCVD prevention, Atherosclerosis.

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty of Medicine

Internal Medicine Department

Comparison between Atorvastatin and Rosuvastatin in Lipid-Lowering Effect among Patients with Diabetes

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in **Cardiovascular Medicine**

By

Qutaibah Subhi ZIADEH

Supervisor

Ahmed Rashid ALSAADI

2022