

دراسة تأثير المعالجة بالأتورفاستاتين على مستوى حمض البول في المصل لدى مرض ارتفاع الكولسترول

الدكتور بسام عابدين*
الدكتور منيف المرعي**
صفاء حنا***

(قبل للنشر في 2006/10/22)

□ الملخص □

درس تأثير المعالجة بالأتورفاستاتين على مستوى حمض البول في المصل لدى مرضى ارتفاع الكولسترول، على اعتبار أن حمض البول عامل خطورة قلبي وعائي مستقل. تمت دراسة 50 مريضاً لديهم ارتفاع في كولسترول الدم وغير خاضعين لأي علاج خافض للكولسترول. قمنا بمعايرة حمض البول في المصل لدى هؤلاء المرضى قبل البدء بالمعالجة 20mg/ يومياً، ومن ثم أجريت معايرة أخرى لحمض البول في المصل بعد 12 أسبوعاً من العلاج. تبين من دراستنا الإحصائية وجود فروقات جوهرية بين مستوى حمض البول قبل البدء بالمعالجة بالأتورفاستاتين وبعده، أي أنه مبدئياً يمكن القول إن الأتورفاستاتين يلعب دوراً في خفض مستوى حمض البول في المصل، وهذا يحتاج لدراسات لاحقة على عدد أكبر من المرضى. كلمات مفتاحية: أتورفاستاتين، فرط كولسترول الدم.

*أستاذ في قسم الطب المخبري، كلية الطب، جامعة تشرين، اللاذقية، سوريا.

**أستاذ في قسم الأمراض الباطنة، كلية الطب، جامعة تشرين، اللاذقية، سوريا.

***طالبة الدراسات العليا في قسم الطب المخبري اختصاص الطب المخبري، كلية الطب، جامعة تشرين، سوريا.

Effect of Atorvastatin Treatment on the Serum Uric Acid in Patients of Hyper Cholesterolemia

Dr. Bassam Abdeen*
Dr. Munif Meri**
Safaa Hanna***

(Accepted 22/10/2006)

□ ABSTRACT □

The effect of atorvastatin treatment on the level of serum uric acid had been studied in patients of hyper cholesterolemia, as the uric acid is considered an independent cardiovascular risk factor.

50 patients of hyper cholesterolemia who did not have any kind of lowering cholesterol therapy had been studied. We had analyzed the serum uric acid in the patients before applying the Atorvastatin 20 mg\ a day. We the analyzed it again after 12 weeks of the start of treatment.

Our statistical study showed that there were significant differences between the level of serum uric acid before the treatment of Atorvastatin and after it. We can accept that Atorvastatin may have a reducing effect on the level of uric acid in the serum.

Key words: Atorvastatin, Hypercholesterolemia.

* Professor, Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

**Professor, Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

***Postgraduate Student, Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقدمة:

أخذ المرض القلبي الوعائي في السنوات الأخيرة يشكل مشكلة صحية واجتماعية واقتصادية مهمة، نظراً لارتفاع نسبة الوفيات التي يسببها. وكما يلعب ارتفاع مستوى كولسترول الدم دوراً أساسياً في حدوث المرض القلبي الوعائي، كذلك يشكل ارتفاع مستوى حمض البول في المصل الذي اعتبر جزءاً من المتلازمة الاستقلابية- عامل خطورة قلبي وعائي مستقل. ونحن في دراستنا نسلط الضوء على أهمية الدور الذي يلعبه العلاج بالسنتاتينات في خفض مستوى الكولسترول وحمض البول في المصل.

هدف البحث:

يهدف البحث إلى تقدير أهمية الدور الذي قد يلعبه العلاج بالأتورفاستاتين لدى مرضى ارتفاع الكولسترول في خفض مستوى حمض البول في المصل الذي يشكل عامل خطورة قلبي وعائي مستقل (5-6-7-8) بهدف التوصل إلى نتائج عملية وسريية تفيد هذه المجموعة من المرضى .

أهمية البحث :

أخذ ارتفاع ارتفاع نسبة انتشار المرض القلبي الوعائي في العالم يشكل مشكلة صحية حقيقية(1). وفي بحثنا هذا نسلط الضوء على الأهمية السريية التي يلعبها العلاج بالأتورفاستاتين -وهو دواء يستخدم في علاج فرط كولسترول الدم -في خفض مستوى حمض البول في المصل. فقد كان انخفاض مستوى حمض البول في المصل لدى مجموعة من المرضى المعالجن بالأتورفاستاتين ملاحظة مهمة لا يمكن إغفالها. وقد تمت الإشارة إليها من قبل مجموعة من الباحثين، فقد أشارت الدراسة (15) التي أجراها ELSAF إلى أنه عند تطبيق جرعة متوسطة من الأتورفاستاتين عيار 24ملغ/يوم على 800 مريض يعانون من أمراض القلب الإكليلية حدث انخفاض ملحوظ بمستوى حمض البول في المصل (15).

كما أشارت الدراسة(16) التي أجراها MOSES إلى أن العلاج بالسنتاتينات يقلل من الانخفاض الحاصل بمستوى الوظيفة الكلوية لدى مرضى فرط شحوم الدم ويمارس تأثيراً إيجابياً على كل من الوظيفة الكلوية والقلبية لدى هؤلاء المرضى (16).

كذلك فقد تمت الإشارة إلى دور الأتورفاستاتين في تحسين الوظيفة الكلوية وخفض كل من حمض البول والكرياتينين وخفض عوامل الخطورة القلبية الوعائية في عدة دراسات ومنها الدراسة (17) التي قام بها DIMITRI ورفاقه.

تعريف الأتورفاستاتين :

هو مركب دوائي من مجموعة دوائية كبيرة تدعى السنتاتينات. (STATINS) وهي مثبطات انتقائية تنافسية لخميرة H.M.G.Co.A reductase والتي تحول مركب هيدروكسي متيل غلوتاريل كو إنزيم A إلى الميفالونات (Mevalonate) سليفة السترولات (steroles) وهي تثبط عملية الاصطناع الداخلي للكولسترول في الكبد [12]. يعتبر الكبد المكان الرئيس لاصطناع الكولسترول و تشكل البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL-C.

أثبتت الدراسة [12] أن الأتورفاستاتين يخفض سوية كل من ال LDL-C المصلي و الصميم البروتيني B (Apo-B) المصلي اللذين يعززان حديثة التصلب العصيدي ,وذلك عن طريق زيادة عدد مستقبلات ال LDL-C على سطح الخلايا مما يعزز دخوله واستقلابه داخل الخلية [12].

أهمية المرض القلبي الوعائي:

لقد أشارت الدراسة (1) إلى أن المرض القلبي الوعائي يشكل القاتل الأكبر لسكان الولايات المتحدة الأمريكية، إذ بلغ عدد اليافعين الذين عانوا من نقص تروية في عام 2002 حوال 1.1مليون يافع وقد قدرت القيمة الاقتصادية للتكاليف بحوال 100بليون دولار آنذاك. كما أنه اعتبر مسؤولاً عن 32% من وفيات النساء في العالم عام 2001 مقابل 26.5% من وفيات الرجال بحسب الدراسة نفسها (1).

كما أكدت دراسة إحصائية أخرى (2) إلى العلاقة القوية والمستمرة بين المرض القلبي الوعائي وارتفاع مستوى الكوليسترول بالدم . وأشارت الدراسة (3-4) إلى أهمية خفض ال LDL-C في الإقلال من حوادث نقص التروية القلبية والاحتشاءات والسكتات الدماغية.

وكما يلعب ارتفاع الكوليسترول دوراً مهماً في حدوث المرض القلبي الوعائي، كذلك يشكل ارتفاع مستوى حمض البول في المصل عامل خطورة قلبي وعائي مستقل في حدوث المرض القلبي الوعائي والحوادث الوعائية الدماغية والكلوية (5-6-7-8).

فقد تم وصفه منذ حوال 120 عاماً" كعامل خطورة مستقل في حدوث المرض القلبي الوعائي، وأن المرضى الذين لديهم ارتفاع بمستوى حمض البول في المصل لديهم خطر أكبر ب 3 إلى 5مرات للإصابة بالحوادث الوعائية الدماغية وأمراض الشرايين الإكليلية من الذين لديهم مستوى طبيعي من حمض البول (5-9).

كما اعتبر ارتفاع مستوى حمض البول في المصل جزءاً من المتلازمة الاستقلابية [6] والتي تعرف بحسب مقررات البرنامج العالمي التثقيفي للكوليسترول (NCEP) كما يلي:

1-بدانة بطنية: محيط خصر أكثر من 102 سم لدى الرجال و 88 سم لدى النساء .
2-شحوم ثلاثية ≤ 150 ملغ/100مل.

3-كوليسترول البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL-C بالمصل > 40 ملغ/100مل.

4-ارتفاع توتر شرياني $\leq 85 / 130$ مم زئبقي.

5-سكر بلازما صيامي بين 110-125ملغ/100مل.

ويعرف ارتفاع مستوى حمض البول في المصل بأنه أي قيمة لحمض البول تحقق ما يلي(13):

عند الرجال <math>< 6.5</math> ملغ/100مل. عند النساء <math>< 6</math> ملغ/100مل.

وعلى الرغم من أن الآلية الإمرضية غير واضحة في ذلك، إلا أنه يعتقد أن ذلك يحدث بسبب التأثير المتلف للبطانة الوعائية والذي يمارسه حمض البول عليها، كذلك الى الأوكسدة الاستقلابية وحدث تكسب الصفائح والنزف(13). وقد جرت العادة لتخفيض مستوى حمض البول في المصل على استخدام حاصرات أنزيم الاكزانتين أكسيداز (الألورينول) وأدوية تزيد مقدار الطرح الكلوي له(البرونيسيد).

أما هنا وبالنسبة للأنتورفاستاتين فتعود الآلية بحسب الدراسة (11) إلى أنه يزيد من تركيز NO (أكسيد الآزوت) والذي يؤدي إلى توسع وعائي وإلى تحسين الفعالية الوعائية الكلوية ويزيد من مقدار الرشح الكبي وتصفية العديد من المواد وعلى رأسها حمض البول (11).

وبالنسبة للكولسترول فإن الجدول (1) يبين القيم المرجعية والمقادير الموصى بها من قبل NCEP والتي نشرت في أيار 2004 (18).

جدول (1) يبين القيم المرجعية لكولسترول الدم

UNETS mg\dl	Sex	Desirable	Borderline	High risk
T-cholesterol	M,F	120-200	200-240	>240
LDL-C	M,F	60-130	130-160	>160
HDL-C	M	>45	36-45	<35
HDL-C	F	>55	36-55	<35

طرائق البحث:

تم إجراء البحث على 50 عينة من مرضى يشكون من ارتفاع كولسترول الدم، دون التقيد بشرط العمر مع التأكيد على توافر شروط طبقت الدراسة العالمية (14) وهي:

- (1) قيمة كولسترول المصل أكبر من 240 ملغ %.
- (2) لا يوجد إصابة بنقص تروية أو أي مرض وعائي آخر.
- (3) لا توجد إصابة بالداء السكري.
- (4) وظائف كبد و كلية سليمة.
- (5) لا يسمح بتناول أي من المركبات الدوائية التالية: الألوبرنول-بروبنيسيد - VB12 -السالسيلا-المدارات- الوارفارين - إيتامبتول - تريميميتوبريم سلفا - الليفو دوبا - مضادات الأورام - الإستروجين - حاصرات الأنزيم القلب. تم جمع العينات من المرضى المراجعين للعيادة القلبية في مشفى الأسد الجامعي في اللاذقية ومن المرضى غير المراجعين للعيادة القلبية، وذلك خلال الفترة الواقعة ما بين شهر تشرين الثاني 2005 وحتى شهر أيار 2006 ، بعد التأكد من تحقيق شروط عينة البحث.

الإجراءات المخبرية:

العينة الأولى: تم سحب الدم الوريدي على مانع تخثر هو الليتيوم هيبارين بعد فترة صيام 14 ساعة، وبعد التنقيط والفصل بالسرعة القصوى تم استبعاد العينات المنحلة واليرقانية منعاً لحدوث التداخلات وأجريت عليها التحاليل الآتية:

- 1- الكولسترول: بطريقة CHOD-PAP.
- 2- حمض البول: بطريقة أنزيمية لونية باستخدام طريقة uricase PAP.
- 3- البولة: باستخدام الطرق الحركية.
- 4- الكرياتينين: باستخدام طريقة الـ PICRIC ACID في وسط قلوي.
- 5- SGOT: باستخدام الطرق الحركية.

6-SGPT : باستخدام الطرق الحركية.

7-Gama GT: باستخدام الطرق الحركية.

وذلك للتأكد من سلامة وظائف الكبد و الكلى وأن قيمة كوليسترول المصل أكبر من 240 ملغ%.

تم تطبيق الخطة العلاجية بالأتورفاساتين عيار 20ملغ/يوميًا جرعة واحدة مسائية، ولقد اخترنا عيار 20 ملغ/يوم لمحاولة معرفة هل يعود التأثير الخافض لحمض البول في المصل إلى قيمة معينة من عيار الدواء أم أن ذلك يعود إلى طبيعة عمل الدواء بحد ذاته.

العينة الثانية: تمت إعادة المعايرة لمجموعة المعايير المذكورة سابقًا و ذلك بعد 12 ساعة من بدء العلاج بالأتورفا ستاتين 20 ملغ /يوم بعد صيام 14 ساعة.

وكانت النتائج كما هو مبين بالجدول (2) و(3).

جدول (2) يبين القيم المخبرية قبل المعالجة بالأتورفاساتين.

Gmma GT	قيمة SGPT	قيمة SGOT	قيمة الكرياتينين	قيمة البولة	قيمة الكوليسترول	المرضى
14	20	39	0.54	32	240	1
32	4	11	0.65	28	265	2
20	13	22	1.2	22	270	3
30	21	27	1.05	14	255	4
40	15	40	0.94	15	315	5
28	36	12	1.1	30	285	6
42	22	23	0.55	42	245	7
15	31	24	0.94	14	300	8
35	4	15	0.76	39	327	9
21	40	13	1.2	40	350	10
17	18	24	0.56	28	410	11
36	23	26	0.74	16	370	12
16	5	37	0.67	14	284	13
29	15	14	0.58	27	276	14
17	35	25	0.9	29	315	15
40	25	17	0.6	18	405	16
27	12	26	0.84	25	325	17
22	24	13	1.2	28	247	18
41	32	25	0.59	16	370	19
12	40	33	0.52	38	252	20

4	17	15	0.7	27	286	21
25	22	28	1.2	37	317	22
30	13	26	0.69	25	329	23
24	32	34	1.18	16	411	24
15	31	16	0.5	19	250	25
34	25	29	0.94	24	370	26
12	32	40	0.71	32	294	27
5	18	27	0.76	29	290	28
23	14	35	0.61	26	254	29
32	25	17	1.14	14	369	30
14	37	30	0.84	32	258	31
35	15	15	0.68	38	420	32
12	37	28	0.7	24	447	33
24	26	36	1.03	35	310	34
31	14	18	0.51	15	275	35
14	37	24	0.62	27	460	36
19	22	39	1.2	23	427	37
7	39	25	1.13	24	278	38
18	16	20	0.72	37	308	39
14	38	28	0.52	27	324	40
25	27	40	0.83	34	415	41
7	12	30	0.63	32	270	42
19	17	38	0.8	18	302	43
33	28	19	0.73	35	404	44
24	21	31	1.15	17	335	45
40	18	21	0.53	23	280	46
16	40	11	1.07	22	418	47
12	29	32	0.65	30	357	48
24	19	14	0.64	33	362	49
31	30	24	0.9	28	249	50

(3) يبين قيم حمض البول في المصل قبل وبعد المعالجة بالأتورفاستاتين.

المرضى	قيم حمض البول قبل البدء	قيم حمض البول بعد البدء
--------	-------------------------	-------------------------

بالاتورفاستاتين	بالاتورفاستاتين	
3.68	5.8	1
6.8	9.7	2
6.38	8.73	3
4.67	6.8	4
4.08	6.16	5
5.1	6.11	6
4.47	6.76	7
6.58	9.83	8
3.5	5.48	9
3.1	4.5	10
5.87	8.46	11
5.5	7.05	12
6.81	9.21	13
3.26	5.43	14
5.07	7.89	15
5.71	8.43	16
4.66	7.22	17
3.2	5.3	18
5.9	8.86	19
5.25	7.64	20
3.48	5.18	21
4.7	6.9	22
3.21	4.32	23
3.5	5.17	24
5.94	8.93	25
4.42	7.72	26
3.63	5.73	27
5.57	6.4	28
5.86	8.14	29
5.42	7.35	30
3.1	5.6	31

3.55	6.5	32
3.4	4.45	33
5.67	8.2	34
5.38	7.43	35
3.5	5.47	36
3.65	6.12	37
6.67	9.3	38
5.2	7.1	39
3.04	4.13	40
3.45	5.2	41
4.9	7.82	42
4.6	6.61	43
4.05	6.45	44
3.02	4.32	45
3.35	5.15	46
3.04	3.83	47
4.05	4.37	48
4.1	5.19	49
3.9	5.67	50

تم حساب المتوسط الحسابي لمجموعة النتائج الأولى (قبل إعطاء الأتورفاستاتين) $X_1 = 6.6$

تم حساب المتوسط الحسابي لمجموعة النتائج الثانية (بعد إعطاء الأتورفاستاتين) $X_2 = 4.54$

نحسب التباين للقيم الأولى = 2,52 فيكون الانحراف المعياري = 1.58

نحسب التباين للقيم الثانية = 1,3 فيكون الانحراف المعياري = 1.14

باعتبار أن المجتمع يتبع التوزيع الطبيعي وباستخدام اختبار الفرق بين متوسطي مجتمعين عند مستوى دلالة 5%.

نصوغ فرض العدم الذي ينص على عدم وجود اختلافات جوهرية بين متوسط المجتمع الأول ومتوسط المجتمع الثاني . وبحسب قاعدة القرار: نرفض فرض العدم إذا كانت القيمة المحسوبة أكبر من الجدولية عندما تكون الإشارة موجبة. أو إذا كانت القيمة المحسوبة أصغر من الجدولية عندما تكون الإشارة سالبة .

القيمة المحسوبة $Z = 2.004$

القيمة الجدولية عند مستوى دلالة 5% $Z_c = 1,98$

بالمقارنة نجد أن القيمة المحسوبة أكبر من الجدولية وهي ذات إشارة موجبة ، هذا يعني رفض فرض العدم والقبول بوجود اختلافات جوهرية في تركيز حمض البول بين المجموعتين الأولى و الثانية ،أي مجموعة المرضى قبل تناول الأتورفاستاتين و مجموعة المرضى بعد تناول الأتورفاستاتين. وهذا يشير مبدئياً إلى أن الأتورفاستاتين يلعب دوراً في خفض مستوى حمض البول في المصل لدى مرضى ارتفاع الكوليسترول، مما يستدعي دراسات لاحقة على عدد أكبر من المرضى مع وجوب الإشارة إلى أن بعض هؤلاء المرضى كان يتبع نظام حماية خاص بتخفيض الكوليسترول، وذلك بالامتناع عن تناول المواد الدسمة ذات المنشأ الحيواني، فربما كان هذا سبباً بالامتناع عن تناول اللحوم من دون قصد الإقلال من الوارد البروتيني بل بهدف الإقلال من الوارد الدسم. ولكن لم يتم حذفهم من الدراسة لأن عددهم لم يتجاوز الثلاثة مرضى كما أن نسبة انخفاض حمض البول لديهم كانت قريبة جداً من نسبة انخفاضه لدى باقي المرضى.

الاستنتاجات والتوصيات :

- 1- لقد احتلت الستاتينات STATINS مكاناً مهماً في الوقاية من الحوادث القلبية الوعائية. وثبت بعد مرور حوالي ربع قرن من استخدامها (12) أنها الأفضل من بين خافضات الكوليسترول وأنها تحسن وظيفة البطانة الوعائية (11) ونحن في دراستنا هذه مع عدة دراسات عالمية سلطنا الضوء على فائدة أخرى لهذه المركبات وهي خفضه حمض البول في المصل والمعروف كعامل خطر قلبي وعائي مستقل (5-6).
- لذا نوصي بتوسيع استطبابات هذه المركبات خاصة الأتورفاستاتين مع الأخذ بعين الاعتبار الآثار الجانبية والمراقبة الحثيثة لوظائف الكبد والارتكاس السريري.
- 2- إجراء دراسات مشابهة لسبر فوائد إعطاء للأتورفاستاتين على معايير مخبرية أخرى على مجموعة أوسع من المرضى.

المراجع:

- 1- DALLAS, TX. *Heart and stroke statistical update*. American Heart

- Association, Vol.123, N°.12,2001,102-110.
- 2- STAMLER, J. WENTOERTH, D. NEATON, JD. *relationship between serum cholesterol and coronary heart disease*. JAMA ,vol.256,No22,1986,2823-2830.
 - 3- Study Group. *Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease*. Engl J Med ,vol.122,No.1,1998,1349-1357.
 - 4- DOWNS, JR. CLEARFIELD ,M. *Primary prevention of acute coronary events men and women with average cholesterol levels*. JAMA ,vol.112,No.14,1998,310-350.
 - 5- ADERMAN,MH. COHEN, H. *Serum uric acid and cardiovascular events unsuccessfully treated hypertensive patients*.JAMA,vol.140,No.10,1999,144-150.
 - 6- JOHNSON, RJ. KIVLIGHN, SD. *Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension. cardiovascular disease and renal disease*, Am J Kidney Dis ,vol.50,No.33,1999,225-238.
 - 7- FANG, J. ALDERMAN, MH. *Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES epidemiologic follow-up study*. National Health and Nutrition Examination Surve, JAMA,vol.28 ,No.10,2000,283-290.
 - 8- VERDECHIA, P. S. REBOLDI, G. *Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease*. The PIUMA study Hypertension,vol.453,No26,2000,1072-1080.
 - 9- GELTER,M.M. *Serum uric acid in relation to age in health and coronary heart disease*. An Intern Med,vol.78,No.34, 1951,1421-1431.
 - 10- PLEHN, JF. DAVIS, BR. *Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin*.JAMA,vol.115, No99, 1999,216-230.
 - 11- VANDEJK ,MA. KAMPER, AM. *Effect of simvastatin on renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant,vol.112,No.16,2001, 2152–2157.
 - 12- DOWNS, JR. Clearfield ,M. *Primary prevention of acute coronary events with lovastatin*. JAMA,vol.70,No.279,1988,1615-1622.
 - 13- Curr Med Res Opin ,vol.20,No.3,2004,369-379.
 - 14- MOSES, DG. *Effect of ATORVASTATIN on uric acid haemostasis*. Uptodate,vol.245,No.178, 2001,785-796.
 - 15- [Am J Kidney Dis,vol.164,No.43, 2004, 589-599.](#)
 - 16- VASILIOS, G. DIMITRI, P. *Effect of Statins on the rinal function*. GREACE Study,JAMA,vol.60,No.14,2001,456-470.
 - 17- ANNA, KAKAFIKA. GEORGE, Liamis..*Atovastatin and uric asid*. Curr Med Res Opin,No.17,2001, 230-231.
 - 18- Agroup study, *cholestol and heart disease*. New England Journal,. vol.4,No.4, 2004,p220.