





دانشگاه علوم پزشکی و  
خدمات بهداشتی، درمانی استان اردبیل

## دانشکده داروسازی

### پایان نامه جهت دریافت درجهٔ دکتری حرفه‌ای داروسازی

#### عنوان

بررسی فاکتورهای بیوشیمیایی و کلینیکی در بیماران  
تحت درمان مبتلا به هایپرکلسترولمی فامیلی

#### اساتید راهنما

دکتر محمد جوهری

دکتر شادی فرسایی

#### اساتید مشاور

دکتر گلناز واثقی

دکتر نضال صراف زادگان

#### نگارش

پریناز سادات محمودی

شماره پایان نامه: د - ۹۷

آبان ۱۴۰۰

## تقدیم به

با کمال افتخار این پایان نامه را تقدیم می کنم به:  
محضر پدر و مادر مهربان و دلسوزم که با صبر و از خود گذشتگی در  
تمامی مراحل زندگی همراه همیشگی و خستگی نا پذیرم بودند.  
به خواهر و برادر مهربانم که همواره بهترین دوست و مشاور زندگی  
ام بوده اند.

## سپاس گزاری

با سپاس فراوان از جناب آفای دکتر محمد جوهری و سرکار خانم دکتر شادی فرسایی که زحمت راهنمایی این پایان نامه را عهده دار گردیدند و همواره از دانش و تحریبات گرانها و راهنمایی های بی دریغشان بهره بردم. تشکر و مراتب سپاس قلبی خود را اعلام نموده و توفیقات روز افزون ایشان را توأم با صحت و سعادت خواستارم.

با سپاس فراوان از سرکار خانم دکتر گلناز واثقی و سرکار خانم دکتر نصال صراف زادگان که در طول انجام این مطالعه راهنما و یاور من بودند. توفیقات روز افزون ایشان را توأم با صحت و سعادت خواستارم.

## چکیده

مقدمه: هایپرکلسترولمی فامیلی، یک اختلال شایع ژنتیکی با سطح بالایی از LDL-C در جریان خون و خطر ابتلا به بیماری های قلبی عروقی زودرس می باشد. اطلاعات محدودی در مورد عوامل مرتبط با نتایج درمان بیماران FH وجود دارد. هدف مطالعه ما ارزیابی عواملی مانند دارودارمانی، پروفایل چربی و شاخص های سلول های خونی مرتبط با کاهش LDL-C است.

روش کار: این مطالعه مقطعی تحلیلی با شرکت بیماران FH دعوت شده از سیستم ثبت نامی FH انجام شد. آزمایش کامل خون بیماران شامل اندازه گیری HDL-C، LDL-C، ALT، NLR، RDW، PDW، MCV، MCH، AST، هماتوکریت و شمار پلاکت ها و اندازه گیری قد، وزن، BMI، دور کمر و باسن بیماران انجام شد. بیماران بسته به سطح LDL-C در دو گروه بیماران با سطح LDL-C<100 و بیماران با LDL-C>100 تقسیم شده و فاکتور های پیش بینی کننده دستیابی به هدف LDL-C در آن ها بررسی شد.

یافته ها: در کل ۲۳۳ بیمار مبتلا به FH ارزیابی شدند. انجام آنالیز تک متغیره و آزمون لجستیک ساده نشان داد که مصرف دارو های کاهنده چربی در مرد ها با شانس بخت ( $P = 0.042$ ) و زن ها با شانس بخت ( $P = 0.042$ ) با افزایش شانس دستیابی به هدف LDL-C مرتبط بود. سابقه فامیلی سکته قلبی در مرد ها با شانس بخت ( $P = 0.027$ ) و زن ها با شانس بخت ( $P = 0.027$ ) با افزایش شانس دستیابی به هدف LDL-C مرتبط بود. تری گلیسیرید در مرد ها با شانس بخت ( $P = 0.012$ ) و در زن ها با شانس بخت ( $P = 0.012$ ) با افزایش شانس دستیابی به هدف LDL-C مرتبط بود. سایر عوامل مرتبط با شانس بخت ( $P = 0.001$ ) و در زن ها با شانس بخت ( $P = 0.001$ ) با افزایش شانس دستیابی به هدف LDL-C مرتبط بودند. دستیابی به هدف LDL-C مرتبط بودند.

**بحث و نتیجه گیری:** مصرف دارو های کاهنده چربی، سبب افزایش دستیابی به هدف LDL-C و سابقه فامیلی سکته قلبی و هر یک واحد افزایش در سطح هماتوکریت، LDL-C، MCH، تری گلیسیرید و کلسترول تام سبب کاهش دستیابی به هدف LDL-C می گردد. شناسایی فاکتور های پیش بینی کننده دستیابی به هدف LDL-C مانند LDL-C، کلسترول تام، تری گلیسیرید، هماتوکریت، MCH، سابقه فامیلی سکته قلبی و مصرف دارو های کاهنده چربی در زمینه شناسایی بیماران FH با ریسک بالاتر و کنترل هرچه سریع تر علائم و موفقیت در درمان آن ها موثر می باشد. در حالیکه فاکتور هایی چون RDW، LDL-C، MCV، PDW، NLR، ALT، AST، شمار پلاکت ها، قد، وزن، BMI، دور کمر و دور باسن با دستیابی به هدف C مرتبط نیستند و برای پیش بینی پاسخ مطلوب بیماران FH به درمان مناسب نمی باشند.

**کلمات کلیدی:** هایپرکلسترولمی فامیلی، LDL-C، دستیابی به هدف C، فاکتور های بیوشیمیایی، فاکتور های کلینیکی

## فهرست مطالب

عنوان	صفحه
<b>فصل اول: مقدمه</b>	
۱-۱- مقدمه اي بر کلسترون و اهميت آن در بدن انسان.....	۲
۱-۱-۱- انواع حامل هاي کلسترون در خون و اهميت آن ها در بدن انسان.....	۲
۱-۱-۲- بيماري هايپرکلسترونمي.....	۴
۱-۲- بيماري هايپرکلسترونمي فاميلى.....	۵
۱-۲-۱- علائم بيماري هايپرکلسترونمي فاميلى.....	۸
۱-۲-۲- تشخيص هايپرکلسترونمي فاميلى.....	۸
۱-۲-۳- دستورالعمل هاي درمانی هايپرکلسترونمي فاميلى.....	۱۰
۱-۲-۴- درمان هاي هايپرکلسترونمي فاميلى.....	۱۲
۱-۳- فاكتور هاي بيوشيميايی و کلينيکي که با هايپرکلسترونمي فاميلى می توانند مرتبط باشند.....	۱۵
۱-۳-۱- تعريف فاكتور ها.....	۱۵
۱-۳-۲- ارزش فاكتور ها در تعیین پيش آگهی و تشخيص.....	۱۸
۱-۴- مطالعات پيشين.....	۱۹
۱-۵- ضرورت انجام مطالعه و اهداف مطالعه.....	۲۶
۱-۵-۱- اهداف مطالعه.....	۲۸
۱-۶- فرضيات مطالعه.....	۲۹
<b>فصل دوم: مواد، دستگاهها و روش‌ها</b>	
۲-۱- روش، مكان و زمان اجرای طرح.....	۳۱
۲-۲- معیار هاي ورود و خروج بيماران به مطالعه.....	۳۱
۲-۲-۱- معیار هاي ورود بيماران به مطالعه.....	۳۱
۲-۲-۲- معیار هاي خروج بيماران از مطالعه.....	۳۱
۲-۳- حجم نمونه مطالعه.....	۳۱
۲-۴- روش انجام مطالعه.....	۳۲
۲-۴-۱- جامعه آماري شركت کنندگان در مطالعه.....	۳۲
۲-۴-۲- نحوه جمع آوري اطلاعات فاكتور هاي کلينيکي.....	۳۳
۲-۴-۳- نحوه جمع آوري اطلاعات فاكتور هاي بيوشيميايی.....	۳۴
۲-۴-۵- نحوه جمع آوري اطلاعات.....	۳۵
۲-۶- نحوه تنظيم دو گروه مطالعه.....	۳۵

۳۶.....	۷-۲- متغیر های مورد مطالعه
۳۶.....	۸- روش تجزیه و تحلیل آماری داده ها
۳۷ .....	۹- ملاحظات اخلاقی

### فصل سوم: یافته های پژوهش

۳۹ .....	۱- خصوصیات دموگرافیک و بالینی بیماران شرکت کننده در مطالعه
۴۲ .....	۲- فاکتور های بیوشیمیابی و کلینیکی بیماران به تفکیک دستیابی یا عدم دستیابی به LDL-C هدف
۴۵ .....	۳- دارو های کاهنده چربی مصرفی در بیماران مورد مطالعه
۴۵ .....	۱-۳-۳- دارو های کاهنده چربی به تفکیک شدت اثر
۴۶ .....	۴-۳- بررسی تاثیر فاکتور ها بر دستیابی به هدف LDL-C و تعیین پیش بینی کننده های مستقل دستیابی به هدف LDL-C
۴۶ .....	۴-۳-۱- نسبت شانس یا بخت دستیابی به هدف LDL-C به ازای تک تک شاخص ها
۴۷ .....	۴-۳-۲- نسبت شانس یا بخت دستیابی به هدف LDL-C در مدل توأم

### فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

۵۳ .....	۴-۱- نتیجه گیری و بحث
۵۳ .....	۱-۱-۴- بررسی رابطه LDL-C، کلسترول تام و تری گلیسرید با دستیابی به هدف C
۵۵ .....	۱-۲-۴- بررسی رابطه مصرف دارو های کاهنده ی چربی با دستیابی به هدف LDL-C
۵۷ .....	۱-۳-۴- بررسی رابطه هماتوکریت و MCH با دستیابی به هدف LDL-C
۵۸ .....	۱-۴-۴- بررسی رابطه سابقه فامیلی سکته قلبی با دستیابی به هدف LDL-C
۵۹ .....	۱-۵-۴- بررسی رابطه شمار پلاکت ها، RDW و PDW با دستیابی به هدف LDL-C
۶۰ .....	۱-۶-۴- بررسی رابطه MCV و NLR با دستیابی به هدف LDL-C
۶۲ .....	۱-۷-۴- بررسی رابطه ALT و AST با دستیابی به هدف LDL-C
۶۲ .....	۱-۸-۴- بررسی رابطه قد، وزن، BMI، دور کمر و دور باسن با دستیابی به هدف LDL-C
۶۳ .....	۱-۹-۴- بررسی رابطه جنسیت، سن، بیماری های زمینه ای و تظاهرات بالینی بیماری با دستیابی به هدف LDL-C
۶۴ .....	۲-۴- نتیجه گیری
۶۴ .....	۳-۴- محدودیت ها
۶۴ .....	۴-۴- پیشنهادات
۶۵ .....	منابع

## فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول ۱-۱- جهش های ژنتیکی شایع عامل هایپرکلسترولمی فامیلی.....	۶
جدول ۱-۲- نحوه امتیاز دهی سیستم (DLCNS) .....	۱۰
جدول ۱-۳- تعیین هدف LDL-C مناسب جهت درمان بر اساس ریسک فاکتور ها.....	۱۱
جدول ۲-۱- متغیر های مورد مطالعه.....	۳۶
جدول ۲-۲- خصوصیات دموگرافیک بیماران به تفکیک دستیابی به هدف LDL-C .....	۴۰
جدول ۲-۳- فاکتور های بیوشیمیایی و کلینیکی بیماران به تفکیک دستیابی یا عدم دستیابی به هدف- C .....	۴۴
جدول ۳-۱- دارو های مصرفی بیماران شرکت کننده در مطالعه به تفکیک دو گروه.....	۴۵
جدول ۳-۲- پیش بینی کننده های مستقل دستیابی به هدف LDL-C در مرد ها.....	۴۸
جدول ۳-۳- پیش بینی کننده های مستقل دستیابی به هدف C در زن ها.....	۵۰

## فهرست اشکال

صفحه	عنوان
۴	شكل ۱-۱- ساختار انواع لیپوپروتئین ها و چرخه متابولیسم آن ها
۸	شكل ۱-۲- ریسک فاکتور های رخداد آتروواسکلروز
۴۲	شكل ۳-- فلوچارت بیماران شرکت کننده در مطالعه

## فهرست اختصارات و اصطلاحات:

ACS: Acute Coronary Syndrom  
APO-B: Apolipoprotein B  
BMI: Body Mass Index  
CAD: Coronary Artery Disease  
CBC: Complete Blood Count  
CVD: Cardiovascular Disease  
DLCNS: Dutch Lipid Clinic Network Score  
EDTA: Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid  
FBG: Fasting Blood Glucose  
FH: Familial Hypercholesterolemia  
HbA1c: Hemoglobin A1C  
HDL: High Density Lipoprotein  
HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterol  
IDL: Intermediate Density Lipoprotein  
LDL: Low Density Lipoprotein  
LDL-R: LDL Receptor  
LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterol  
PCI: Percutaneous Coronary Interventions  
PCSK9: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9  
PVD: Peripheral Vascular Disease  
RBC: Red Blood Cell  
VLDL: Very Low Density Lipoprotein