

الأدوية والدهم والعصيدة الشريانية

الأستاذة الدكتورة هند داود

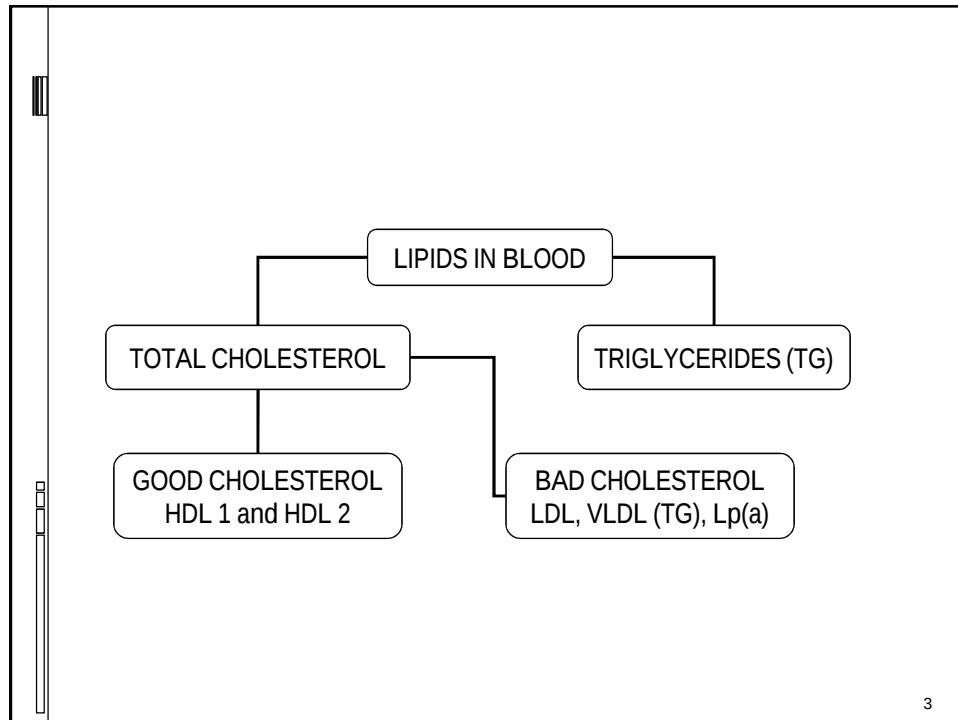
■ الدهم ضرورية لحياة الإنسان

■ Cholesterol

- مركب أساسي لغشاء الخلية
- هو طليعة لمركبات الـ sterol والـ steroid

■ Triglycerides (TG)

- تتكون من ثلاثة حموض دسمة و glycerol
- المخزن الرئيس للوقود ، يولد مركباً ذو قدرة عالية (ATP)، الذي يوفر القدرة للتقلص العضلي ولتفاعلات الاستقلاب



3

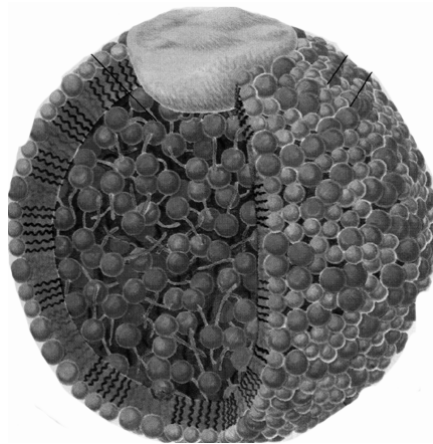
الدهم البروتينية

Lipoproteins

- هي جزيئات في البلازما تنقل الدهم بما فيها الـ cholesterol
- lipoprotein classes
 - chylomicrons تأخذ الدهم من المعى الدقيق خلال الخلايا اللمفاوية
 - very low density lipoproteins (VLDL)
 - intermediate density lipoproteins (IDL)
 - low density lipoproteins (LDL)
 - high density lipoproteins (HDL)

جزيئات الـ Lipoprotein

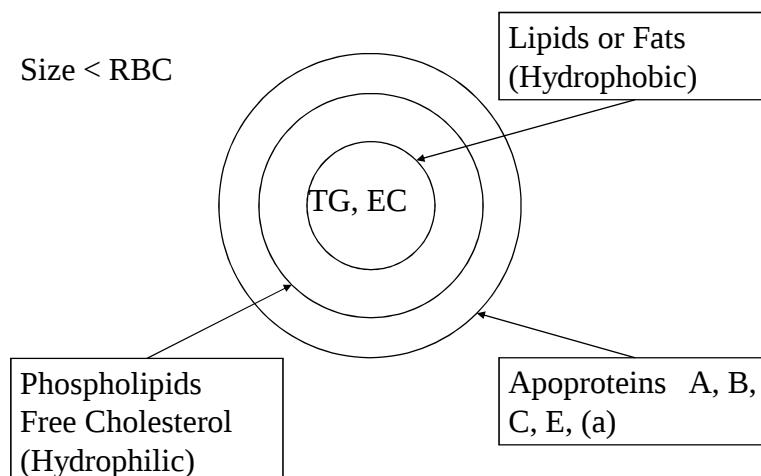
البنية



5

Lipoprotein

Size < RBC



6

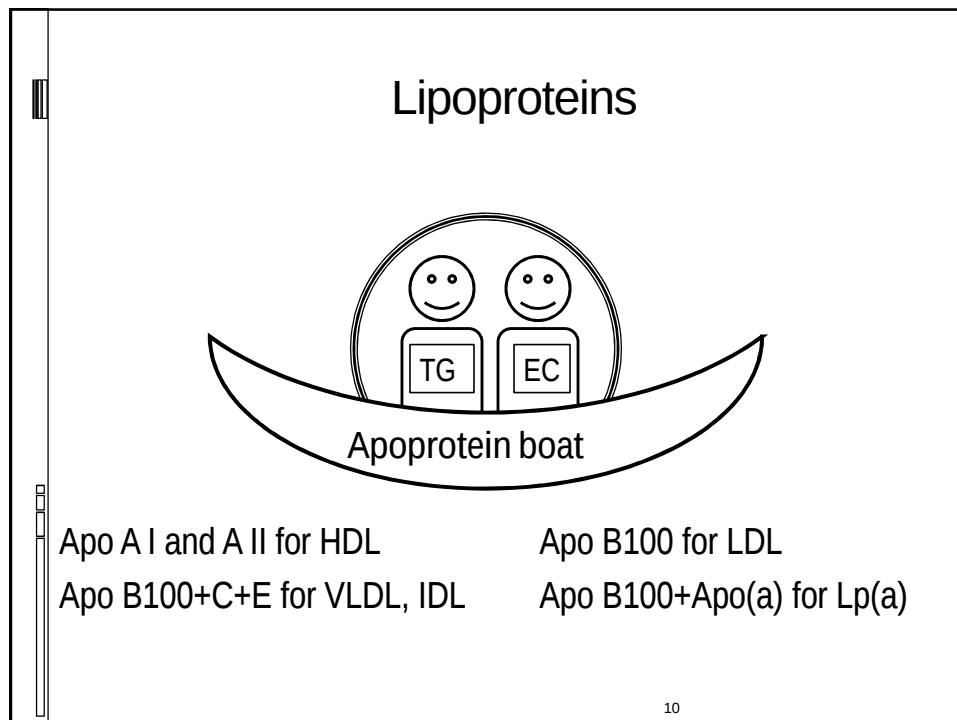
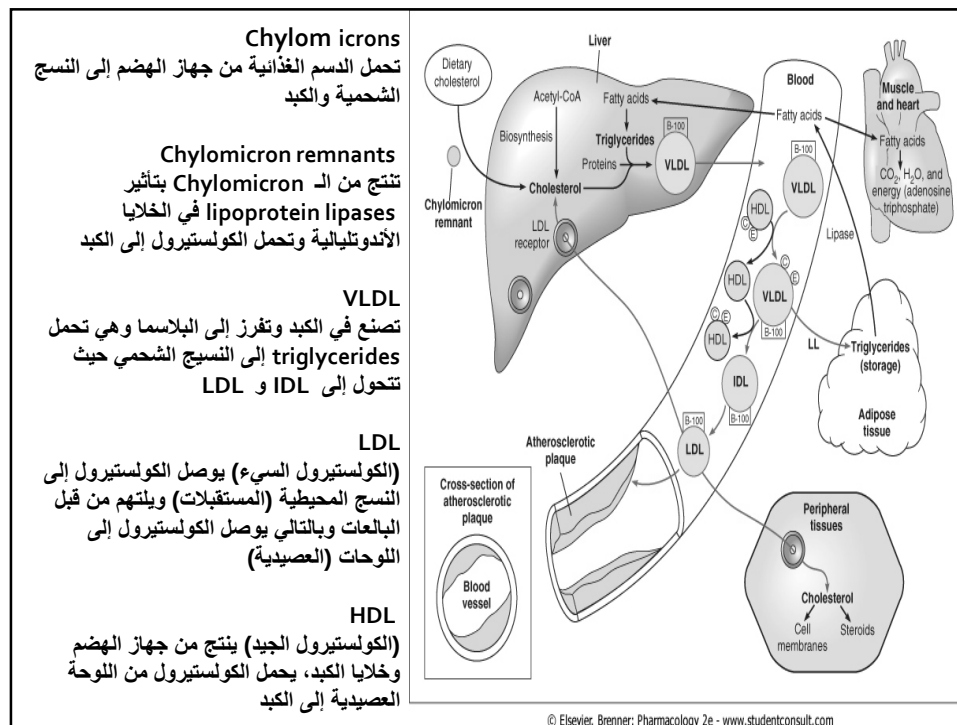
Lipoprotein class	Density (g/mL)	Diameter (nm)	Protein % of dry wt	Phospholipid %	Triacylglycerol % of dry wt
HDL	1.063-1.21	5 – 15	33	29	8
LDL	1.019 – 1.063	18 – 28	25	21	4
IDL	1.006-1.019	25 - 50	18	22	31
VLDL	0.95 – 1.006	30 - 80	10	18	50
chylomicrons	< 0.95	100 - 500	1 - 2	7	84

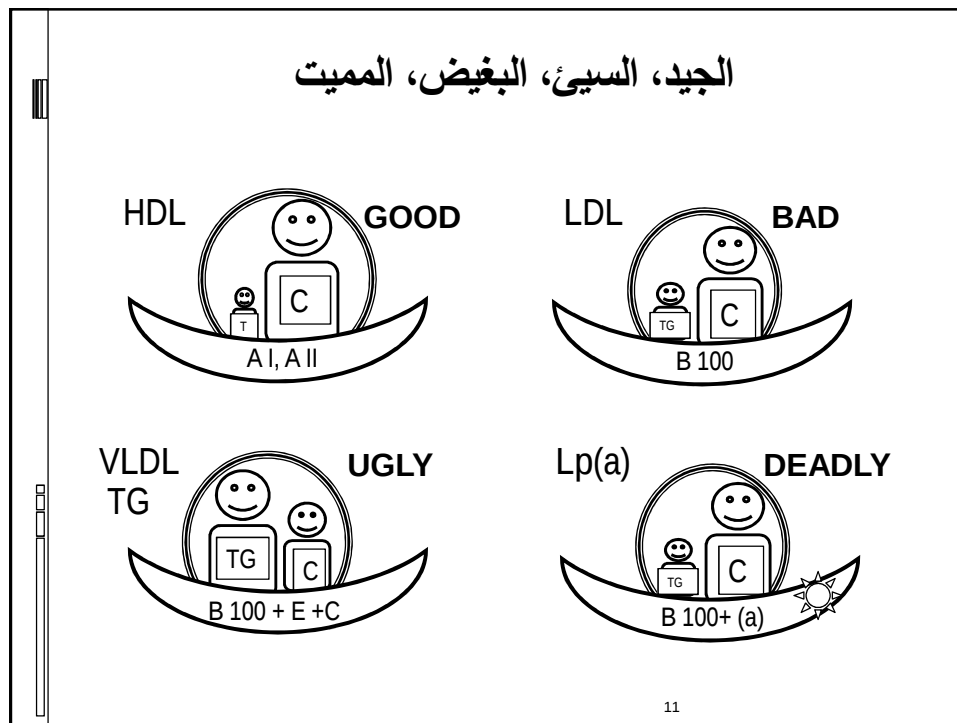
تركيب وخصائص الـ lipoproteins عند الإنسان

most proteins have densities of about 1.3 – 1.4 g/mL and lipid aggregates usually have densities of about 0.8 g/mL

تصنيف جزيئات الـ lipoprotein

	Composition	Density	Size
Chylomicrons	TG >> C, CE	Low	Large
VLDL	TG > CE		
IDL	CE > TG		
LDL	CE >> TG		
HDL	CE > TG	High	Small





The Good and Bad

▪ Total Cholesterol	< 200
▪ 'Good' Cholesterols	
▫ HDL 1, HDL 2, HDL 3	> 50
▪ 'Bad' Cholesterols (Non HDLc)	< 150
▫ LDLc, IDLc	< 100
▫ VLDLc, VLDLr	< 30
▫ Lp(a), small LDL	< 20

HDL 1 and HDL 2 are protective

12

Lp(a) or Little'a'

- تشبه جزيئة الـ LDL
- Apo B + additional Apo 'a' attached by S=S bond
- حددت جينياً
- القيم الطبيعية ٢٠ ملغ % وذات خطر كبير عندما تكون < ٣٠ ملغ %
- تتنافس مع البلاسمينوجين بسبب تشابه التركيب وبالتالي تتداخل مع اصطناع البلاسمين والسبيل الحال للفيبرين
- Nicotinic acid, ? Bezafibrate, Estrogens ↓

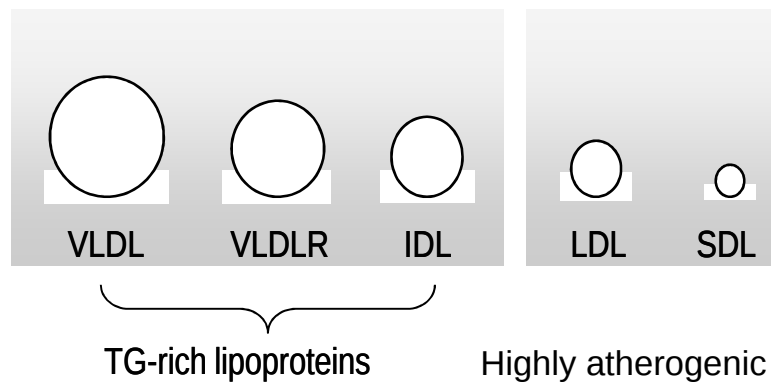
13

All are the terrorists !!

Measurements

Apolipoprotein B

Non-HDL-C



14

الفعل مولد للعصيدة للـ LDL الصغير الكثيف (SDL)

الـ SDL ذو قدرة مولدة للعصيدة عالية يتصف بـ:

- يولد جذور حرة
- يزيد الارتشاح عبر البطانة الوعائية
- يزيد القابلية للتأكسد
- ينقص الألفة تجاه مستقبل الـ LDL
- يزيد الارتباط بـ proteoglycan البطانة الوعائية
- ↑ من طليعة المجمعات الصفحية / المقبضات الوعائية

Normal Lipid Profile

- | | |
|------------------------------|-------|
| ▪ Total Cholesterol | < 200 |
| ▪ TG 'Ugly' Lipid | < 150 |
| ▪ 'Bad' Cholesterol LDL | < 100 |
| ▪ HDL 'Good' cholesterol | > 50 |
| ▪ VLDL is Ugly TG ÷ 5 | < 30 |
| ▪ Lp(a) 'Deadly' cholesterol | < 20 |

Lipid Calculations

A. Total Cholesterol	200
HDL Cholesterol	50
LDL Cholesterol (TC –(HDL+VLDL))	120
VLDL Cholesterol (1/5 of TG)	30
B. Triglycerides	150

17

Calculation of LDL Cholesterol Friedewald Equation

• **$LDL = TC - (TG/5 + HDL)$**

Example: $LDL = 235 - (160/5 + 35)$

$LDL = 235 - (32 + 35)$

$LDL = 235 - 67$

$LDL = 168$

أسباب ارتفاع الدسم الدموية الثانوي

Diabète

Hypothyroïdie

Néphropathies

I. hépatique

Cholestase

Grossesse

Cushing

Alcool

Autres:VIH, Myélome...

Médicaments:

- Œstrogènes
- androgènes
- Corticoïdes
- β bloquants
- Diurétiques
- Immunosupresseurs
- antirétrovirus
- Rétinoïdes

How to interpret Lipid Profile Report?

A. Total Cholesterol	200
HDL Cholesterol (Soldiers) - Good	50
Non HDL Cholesterol (Culprits)	150
LDL Cholesterol – Bad fellows	100
Lipoprotein(a) – Deadly fellows	20
VLDL Cholesterol (1/5 of TG)- Ugly	30
B. Triglycerides	150

Normal Lipid Profile

Hyperlipidemia Hyperlipoproteinemia

- زيادة تراكيز الدسم والليبوبروتينات
- فرط كولسترول الدم **Hypercholesterolemia**
 - عسيده شريانية وامراض شرياني اكليلي
- فرط ثلاثيات الشحوم الدموية **Hypertriglyceridemia**
 - التهاب البنكرياس
 - تطور تصلب عصيدي وامراض قلبي

21

Interpret this Lipid Profile Report

A. Total Cholesterol	240
HDL Cholesterol (Soldiers) - Good	50
Non HDL Cholesterol (Culprits)	190
LDL Cholesterol – Bad fellows	140
Lipoprotein(a) – Deadly fellows	20
VLDL Cholesterol (1/5 of TG)- Ugly	30
B. Triglycerides	150

Hyper cholesterolemia ↑LDL, HDL, TG, Lp(a) - N

22

Interpret this Lipid Profile Report

A. Total Cholesterol	200
HDL Cholesterol (Soldiers) - Good	50
Non HDL Cholesterol (Culprits)	150
LDL Cholesterol – Bad fellows	70
Lipoprotein(a) – Deadly fellows	20
VLDL Cholesterol (1/5 of TG)- Ugly	60
B. Triglycerides	300
<u>Hyper triglyceridemia</u> ↑TG, HDL, LDL, Lp(a) - N	

23

Interpret this Lipid Profile Report

A. Total Cholesterol	160
HDL Cholesterol (Soldiers) - Good	25
Non HDL Cholesterol (Culprits)	135
LDL Cholesterol – Bad fellows	85
Lipoprotein(a) – Deadly fellows	20
VLDL Cholesterol (1/5 of TG)- Ugly	30
B. Triglycerides	150
<u>Low HDL</u> : ↓ HDL, LDL, TG, Lp(a) - N	

24

Interpret this Lipid Profile Report

A. Total Cholesterol	200
HDL Cholesterol (Soldiers) - Good	45
Non HDL Cholesterol (Culprits)	155
LDL Cholesterol – Bad fellows	75
Lipoprotein(a) – Deadly fellows	50
VLDL Cholesterol (1/5 of TG)- Ugly	30
B. Triglycerides	150
<u>High Lipoprotein(a)</u> : ↑ Lp(a) , HDL, LDL, TG - N	

25

Interpret this Lipid Profile Report

A. Total Cholesterol	200
HDL Cholesterol (Soldiers) - Good	25
Non HDL Cholesterol (Culprits)	175
LDL Cholesterol – Bad fellows	95
Lipoprotein(a) – Deadly fellows	20
VLDL Cholesterol (1/5 of TG)- Ugly	60
B. Triglycerides	300
<u>High Lipoprotein</u> : ↓ HDL, ↑ TG, LDL, Lp(a) - N	

26

Interpret this Lipid Profile Report

A. Total Cholesterol	260
HDL Cholesterol (Soldiers) - Good	50
Non HDL Cholesterol (Culprits)	210
LDL Cholesterol – Bad fellows	120
Lipoprotein(a) – Deadly fellows	40
VLDL Cholesterol (1/5 of TG)- Ugly	50
B. Triglycerides	250

Combined Dyslipidemia : ↑ TC ↑ LDL ↑ TG ↑ Lp(a)

27

دلائل الخطر

- Low HDL + High LDL +
- LP(a) excess > 30 mg% +
- LP(a) excess > 30 mg% + LDL high ++
- LP(a) excess > 30 mg% + low HDL +++
- LP(a) excess > 30 mg% + Incr. tHCy ++++
- LP(a) excess + Incr. tHCy + low HDL +++++
- Circulating lipids are one aspects
- Tissue lipid content is more important

28

أسباب ونماذج Hyperlipoproteinemia

- عوامل وراثية وبيئية
- زيادة التشكيل أو إنقاص تصفية الـ LP من الدوران
- العوامل
 - خلل حيوي كيميائي في استقلاب الـ LP
 - زيادة الدسم في الغذاء
 - خلل غدي
 - استعمال أدوية تؤدي إلى اضطراب في تشكّل أو تخريب الـ LP

29

أمراض القلب الإكليلية (CHD)

- هي السبب الرئيس للوفيات المبكرة في الدول الصناعية
- عوامل الخطر القابلة للتغيير
 - ارتفاع الضغط الشرياني
 - تدخين السجائر
 - HDL > ٤٠ ملغ / دل
- عوامل الخطر غير القابلة للتغيير
 - الجنس الذكري
 - قصة عائلية لـ CHD ، و CHD درجة أولى عند ذكر > ٥٥ وأنثى > ٦٥
 - العمر المتقدم : الرجل < ٤٥ ، المرأة < ٥٥

30

Hyperlipidemia

Types of hyperlipidemias

	I	IIa	IIb	III	IV	V
Lipids						
Cholesterol	N-↑	↑	↑	N-↑	N-↑	N-↑
Triglycerides	↑	N	↑	N-↑	↑	↑
Lipoproteins						
Chylomicrons	↑	N	N	N	N	↑
VLDL	N-↑	N-↓	↑	N-↑	↑	↑
LDL	↓	↑	↑	↑	N-↓	↓
HDL	↓	N	N	N	N-↓	↓

N = normal, ↑ = increase; ↓ = decrease; ↗ = slight increase; ↘ = slight decrease

3/16/2014

31

العوامل التي تشجع على ارتفاع الدسم في الدم

- العمر
 - الرجل < ٤٥ سنة من العمر ، المرأة < ٥٥ سنة من العمر
- قصة عائلية لـ CAD
- التدخين
- ارتفاع الضغط الشرياني < ١١٤ / ٩٠ ملم زئبقي
- HDL منخفض
- بدانة < ٣٠ % زيادة وزن
- داء سكري
- عدم حركة | فقدان التمارين الفيزيائية

العصيدة الشريانية

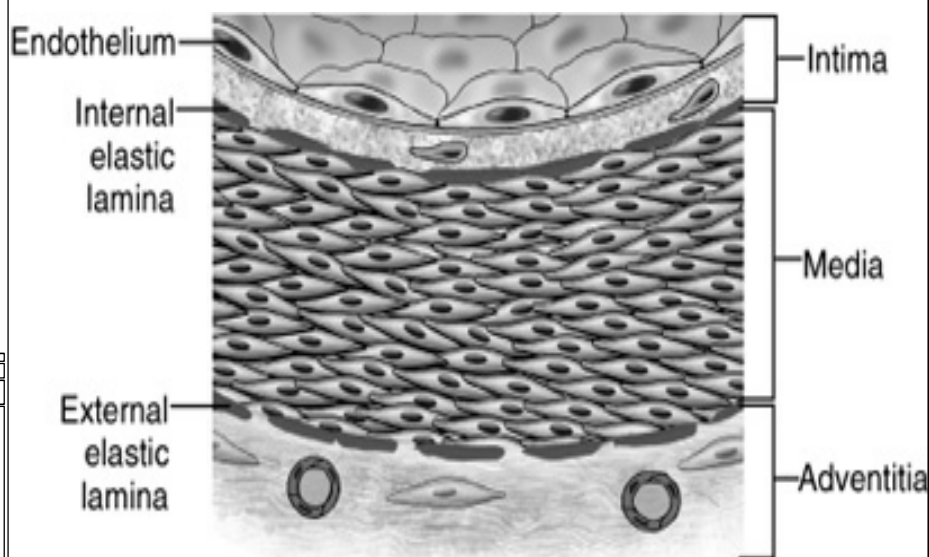
- قساوة تصلب شرياني بسبب توضع اللوحات العصيدية
- الأمراض القلبية السبب الأول في الوفيات
- تتسبب بتوضع cholesteryl esters على جدر الشرايين
- التصلب العصيدي يتناسب مع قيم عالية للـ LDL ومنخفضة للـ HDL

A disease of the intima

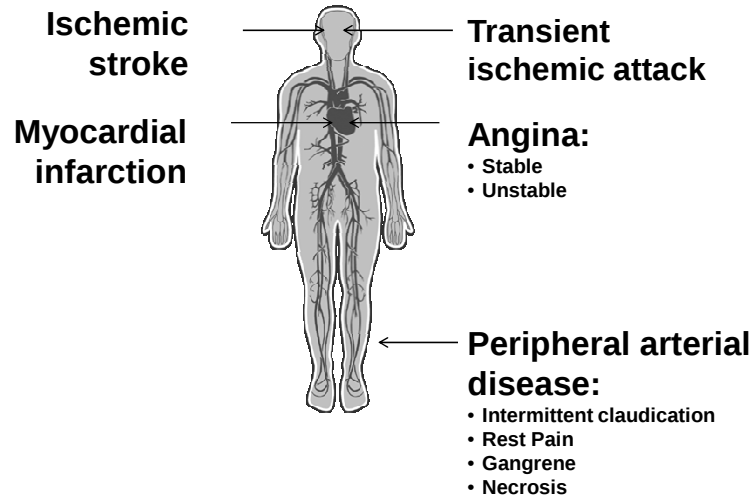
A disease of the intima

A disease of the intima

Normal Artery



Major Clinical Manifestations of Atherothrombosis

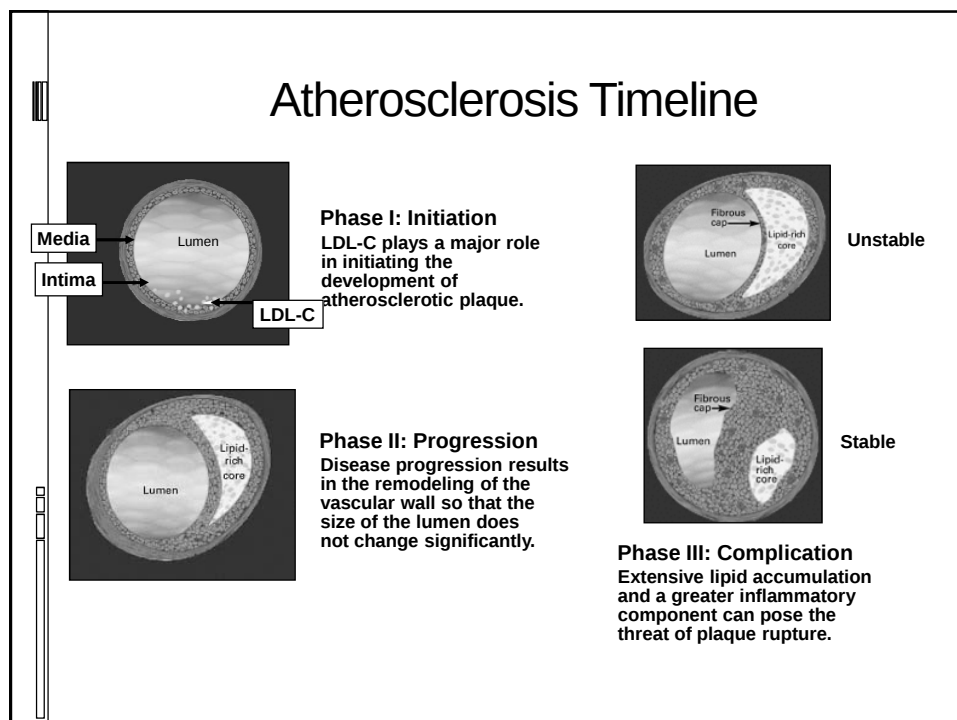
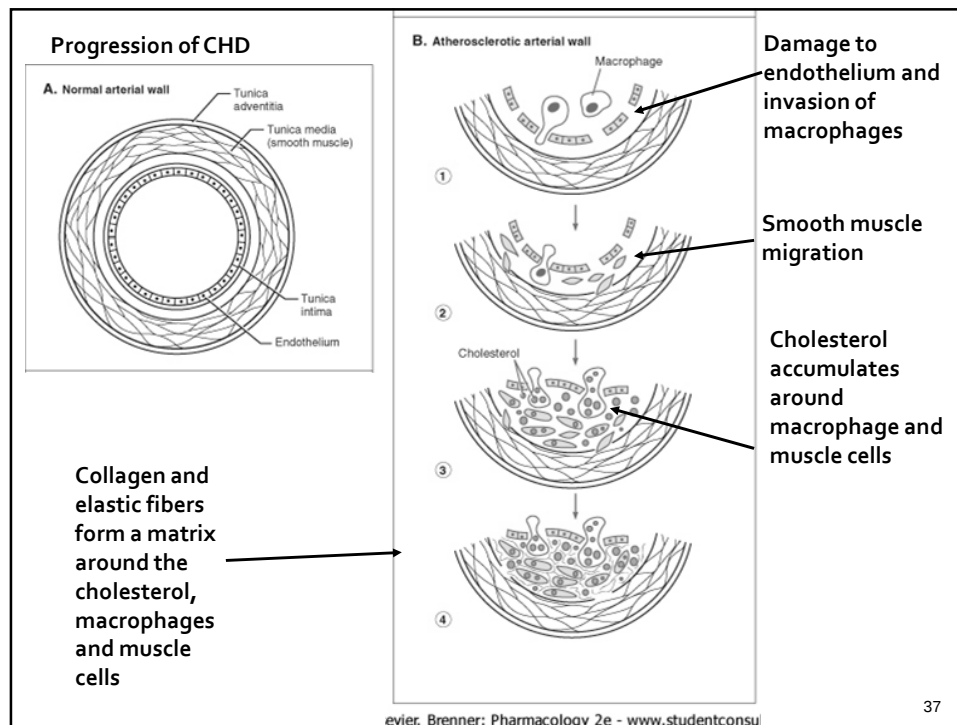


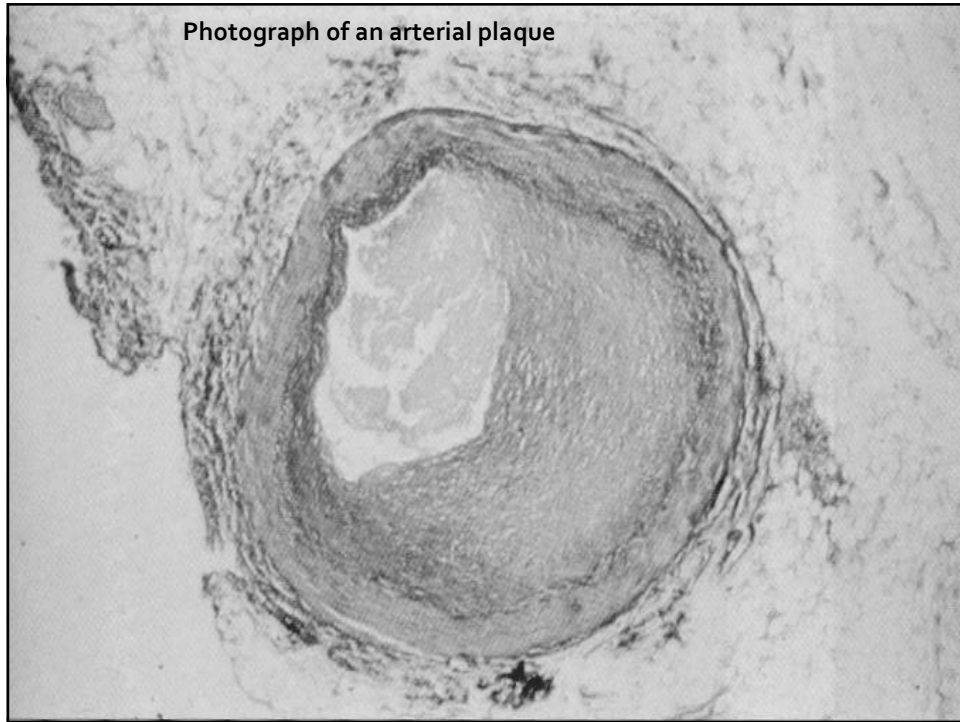
التصلب العصيدي واستقلاب الـ lipoprotein

الإمراض العصيدي هو سبب الوفاة (احتشاء العضلة القلبية) والعجز (الصدمة الدماغية) في الدول الصناعية
ارتفاع الضغط الشرياني واضطراب الدسم هي إحدى العوامل الرئيسية والخطرة والتي تقود إلى استعمال الدواء في العلاج
العصيدة هي مرض البطانة للشرايين المتوسطة والكبيرة

يتطلب تكون العصيدة عدة مراحل:

- سوء في وظيفة البطانة مترافق باضطراب في اصطناع الـ NO و PGI_2
- التصاق وحيدات النوى
- ارتباط الخلايا البطانية بالـ **LDL**
- تبدلات تأكسدية للـ **LDL** بواسطة البالعات
- تصبح البالعات خلايا رغوية تهاجر في ما تحت البطانة
- تشكل لوحة العصيدة
- تمزق اللوحة





خافضات شحوم الدم

يجب اتباع الإستراتيجية العلاجية التالية في معالجة اضطراب الشحوم الدموية :

- اتباع معايير صحية غذائية والتي يمكن لها أن تصحح اضطراب الشحوم الدموية على المدى الطويل
- إنقاص مقدار الكوليسترول السيء
- العمل على زيادة الكوليسترول الجيد HDL cholesterol لأنه عامل حامي وواقى

الأدوية الخافضة للدهم

- عدة أدوية تستعمل لإنقاص الـ LDL-CHO في البلازما
- تعتبر الأدوية الخافضة للدهم في البلازما فقط إحدى الأهداف في المعالجة وتستعمل مترافقة للحمية وبعد تصحيح عوامل الخطورة القلبية الوعائية
- أدوية فرط كولستيرول الدم
 - 3-hydroxy-3- methylglutaryl Co A (HMG-CoA) reductase inhibitor
 - Bile acid-binding resin
 - Ezetimibe
- الأدوية الخافضة للـ TG المرتفع والرافعة للـ HDL-C
 - Fibric acid derivatives
 - niacin
- الأدوية الخافضة للـ TG المرتفع
 - Fish oil (Omega 3)

Therapeutic Lifestyle Changes - TLC

Nutrient	Recommended Intake
▪ Saturated fat	< 7% of calories
▪ PUFA fat	Up to 10% of calories
▪ MUFA fat	Up to 20% of calories
▪ Total fat	25–35% of calories
▪ Carbohydrate	50–60% of calories
▪ Fiber	20–30 grams per day
▪ Protein	Approx. 15% of calories
▪ Cholesterol	Less than 200 mg/day

DIETARY THERAPY

Dyslipidémies

Cholestérol et Triglycérides

- **CHOL** $\uparrow\uparrow \Rightarrow \downarrow$ gras saturés



- **TG** $\uparrow \Rightarrow \downarrow$ poids + $\downarrow$ alcool



Dyslipidémies

CHOL-HDL abaissé: que faire ?

- Cesser le tabagisme
- Faire de l'exercice
- Huiles mono-insaturées (olive, canola)
- Ne pas déconseiller l'alcool



Dyslipidémies Antioxydants / vitamines

■ Vitamines et anti-oxydants

■ Origine alimentaire

✓ Encourager +++

■ Suppléments inutiles

✓ *Interférence avec les statines*



Dyslipidémies

يمنع تناول الحموض الدسمة من نوع « trans »

- Ces gras résultent de l'hydrogénation incomplète des acides gras mono ou poly-insaturés vers leurs formes saturées.
- Ce processus « intermédiaire » transforme les gras cis en gras trans, athérogéniques et pires pour le CHOL-LDL que les gras saturés!



Dyslipidémies

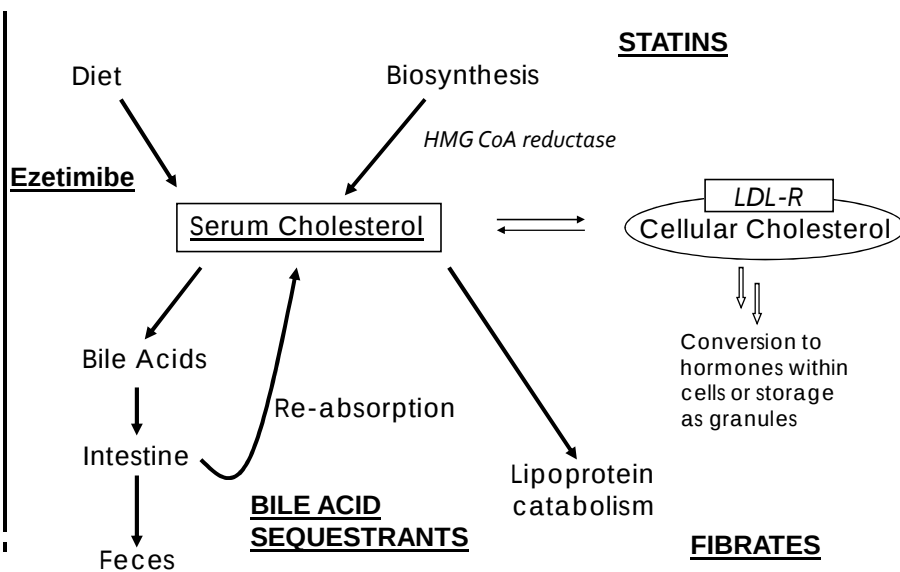
Acides gras poly-insaturés Oméga-3

Sources

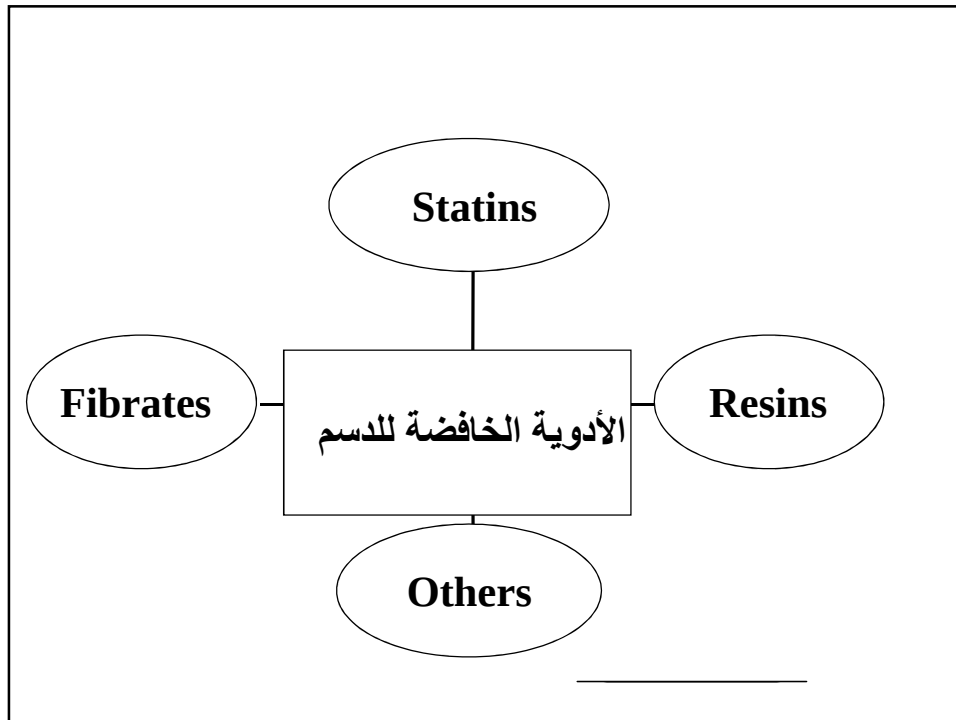
- ✓ Poissons gras
 - Source d'DHA et de EPA
 - 22 et 20 carbones
 - Efficaces en soi (↓TG et mort.)
- ✓ Végétaux : lin, canola, noix, algues...
 - Source d'ALA
 - 18 carbones
 - Élongation partielle in vivo en DHA et EPA
 - Efficaces après conversion



Strategy for Controlling Hyperlipidemia



48



Statins

HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A) reductase inhibitors.

إن الريدوكتاز تحفز تحول الـ HMG-CoA إلى mevalonic acid

Simvastatin + pravastatin + atorvastatin

تنقص من اصطناع الـ CHO الكبد

↑ في اصطناع مستقبلات الـ CHO + ↑ تصفية الـ LDL

أثبتت عدة دراسات تأثيرت إيجابية على المراضة والوفيات

مثبطات HMG-CoA reductase

Acetyl-CoA $\xrightarrow{*}$ HMG-CoA $\xrightarrow{2 \text{ NADPH} + 2 \text{ H}^+ \rightarrow 2 \text{ NADP}^+}$ Mevalonic acid $\xrightarrow{*}$ Cholesterol

$\star$ Many steps

Pravastatin

Therapy	Low-Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol Concentration	High-Density Lipoprotein (HDL) Cholesterol Concentration	Total Triglyceride Concentration	Other Effects
HMG-CoA reductase inhibitors	↓20-50%	↑10%	↓10-40%	Increase in hepatic LDL receptors.

التأثيرات غير المرغوبة
مغص بطني، إمساك، إسهال، حس حرقة، التهاب كبد، ارتفاع إنزيمات الكبد، اعتلال عضلي (آلام عضلية، التهاب عضلي، انحلال عضلي)

51

آلية تأثير الـ Statins

Cholesterol synthesis $\xrightarrow{\text{HMGCoA}}$ Intracellular Cholesterol

LDL receptor (B-E receptor)

VLDL

LDL

Apo B

LDL receptor-mediated hepatic uptake of LDL and VLDL remnants

Serum LDL-C

Serum VLDL remnants

Serum IDL

الخلية الكبدية

الدوران الجهازي

١. ↓ اصطناع الكولستيرول في الكبد
٢. ↓ الكولستيرول داخل الخلايا
٣. تنظيم أعلى لمستقبلات الـ LDL
٤. ↑ قبط الكولستيرول غير الـ HDL من الدوران

52

Statins

الحرانك الفارماكولوجية

- تمتص بشكل جيد عندما تؤخذ من طريق الفم بلعاً
 - تستخلص من قبل الكبد (النسيج الهدف) بعد أن تستقلب بكمية كبيرة بالعبور الكبدي الأولي
- Simvastatin** هو طليعة دوائية عاطلة

الاستعمالات السريرية

- الوقاية الثانوية لإحتشاء العضلة القلبية عند المرضى الذين يشكون من أعراض أمراض تصلب شرياني (خناق صدر، هجمة قصور تروية عابر) وبعد إحتشاء العضلة القلبية الحاد أو السكتة
- الوقاية البدئية لأمراض شرياني عند المرضى ذوي الخطر الشديد بسبب ارتفاع تركيز الـ **CHO** في البلازما وخاصة عند الذين يملكون عوامل خطر أخرى للإصابة بتصلب الشرايين
- يخفض الـ **CHO Atorvastatin** البلازما عند مرضى ارتفاع الكوليستيرول الدموي العائلي ذوي زيغوت المتجانس الألائل (homozygous)

➤ التأثيرات غير المرغوبة المشتركة

➤ صداع، آلام عضلية، تعب، عدم تحمل هضمي، علامات أنفلونزا

➤ ارتفاع إنزيمات الكبد

➤ تحدث عند ٠,٥ - ٢,٥% من الحالات وهي ذات علاقة بالمقدار

➤ اعتلال عضلي عند ٠,٢ - ٠,٤% من المرضى

➤ حالات نادرة من الانحلال العضلي

يمكن إنقاص هذه الأخطار بـ :

➤ استعمال الـ **statins** بحذر عند المرضى المصابين بقصور في الكلية

➤ استعمال المقدار الأدنى الفعال

➤ تشرك الـ **statins** بحذر مع الـ **fibrates**

➤ يتطلب التسمم العضلي وقف استعمال الـ **statin**

مثبطات (Statins) HMG CoA Reductase

Statin	Dose Range
Lovastatin	20–80 mg
Pravastatin	20–40 mg
Fluvastatin	20–80 mg
Simvastatin	20–80 mg
Atorvastatin	10–80 mg
Rosuvastatin	5–20 mg
Cerivastatin	0.4–0.8 mg

55

الخصائص الحركية الفارماكولوجية للـ Statins

	Bioavail.	Dosage (mg)	Protein Binding	Metabolites
Atorvastatin	~14%	10 – 80	>98%	Active
Cerivastatin	~60%	0.2 – 0.3	>99%	Active
Fluvastatin	~24%	10 – 80	98%	Active
Lovastatin	~5%	10 – 80	>95%	
Pravastatin	~17%	10 – 40	~50%	
Simvastatin	~5%	10 - 80	~95%	

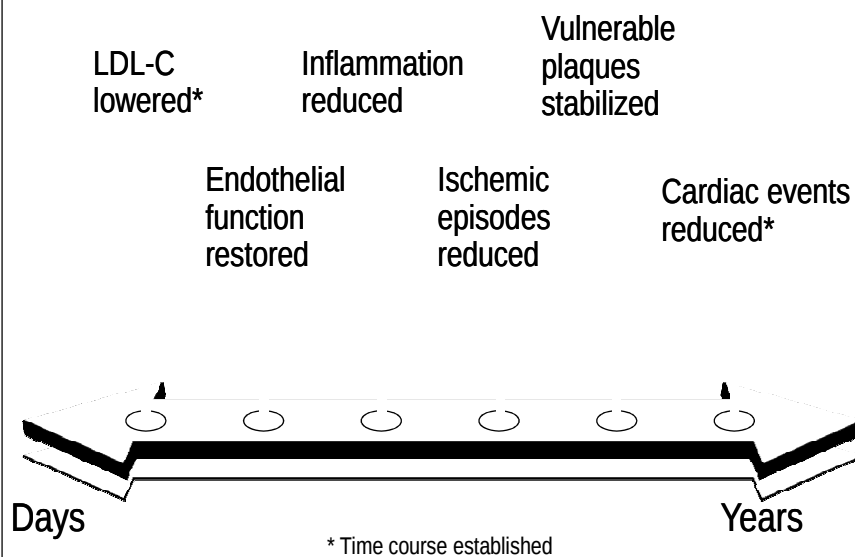
56

Statins

التأثيرات الفارماكودمائية الواعدة

- تحسين الوظيفة الأندوتليالية
- ↓ الإلتهاب الوعائي والتجمع الصفحي
- تأثير مضاد للتخثر
- ثبات اللوحات العصيدية
- زيادة التوعية الجديدة في النسيج المصابة بقصور التروية
- تفاقم انحلال الفيبيرين
- تثبيط المناعة
- موت الخلايا الهادمة للعظم (osteoclast) وزيادة في اصطناع وفعالية الخلايا البانية للعظام (osteoblasts)

Time course of Statin effects



مشتقات الـ Fibric Acid

Drug	Dose
Clofibrate	1000 mg BID
Bezafibrate	200 mg BID
Gemfibrozil	600 mg BID
Fenofibrate	200 mg OD
Fenofibrate micronized	160 mg OD

59

مشتقات الـ Fibric Acid

- التأثيرات الهامة
 - $TG \downarrow$ ٢٠ - ٥٠ %، $\downarrow$ اصطناع الـ VLDL
 - $HDL-C \uparrow$ ١٠ - ٢٠ %
 - $LDL \downarrow$ (TG طبيعي)، $LDL \uparrow$ (TG $\uparrow$)
 - $\uparrow$ جزيئات الـ SDL (أقل إحداثاً للعصيدة)
- التأثيرات غير المرغوبة
 - عسرة هضم، حصيات، أمراض عضلي، اضطراب في وظائف الكبد
- مضادات الاستعمال
 - أمراض كلوية وكبدية خطيرة / أمراض صفراوية

60

Fibrates

-ينبه أكسدة الحموض الدسمة
-يحرر الحموض الدسمة الحرة من مخازنها في النسيج الشحمية أو للاستقلاب في العضلات المخططة

-يزيد من فعالية الـ lipoprotein lipase وبالتالي يزيد من إماهة ثلاثيات الشحوم إلى chylomicrons وجزيئات الـ VLDL

-↓ إنتاج الـ VLDL في الكبد ويزيد من قبط الـ LDL في الكبد

-يحسن من التحمل للغلوكوز
-يثبط الإلتهاب في الليف الأملس الوعائي

fenofibrate clofibrate gemfibrozil ciprofibrate

Fenofibrate

آلية التأثير

❖ يزيد من فعالية lipoprotein lipase

❖ ينقص من اصطناع الحموض الدسمة في الكبد

❖ يثبط فعالية الـ HMG co-enzyme A reductase

❖ يزيد من فعالية الـ LCAT

❖ يزيد من إنتاج Apo A I والـ Apo A II

التأثيرات غير المرغوبة

انحلال عضلي عند المرضى المصابين بقصور كلوي
قصور كلية حاد، بيلة ميوغلوبينية
أعراض هضمية معتدلة
يمنع استعمال الفيبرات عند الكحوليين

الاستعمالات السريرية

اضطراب الدسم الدموية المختلطة ($\uparrow$ TG و $\uparrow$ CHO)
المرضى ذوي الـ HDL المنخفض والخطورة العالية للإصابة بالتصلب العصيدي
(غالباً المصابون بالداء السكري نمط ٢)
المرضى المقاومون بشدة على الأدوية المضادة لاضطراب الدسم الدموية (مشاركة مع
أدوية أخرى خافضة للشحوم الدموية)

الراتنجيات الرابطة للحموض الصفراوية

حصر الحموض الصفراوية في السبيل الهضمي ← يمنع عود امتصاصها والعبور الكبدي الأولي

تكون النتيجة:

↓ امتصاص الـ CHO الخارجي و $\uparrow$ استقلاب الـ CHO الداخلي إلى حموض صفراوية

↑ في مستقبلات الـ LDL على الخلايا الكبدية

↑ في تحرك الـ LDL من الدم

↓ تركيز الـ LDL CHO في البلازما

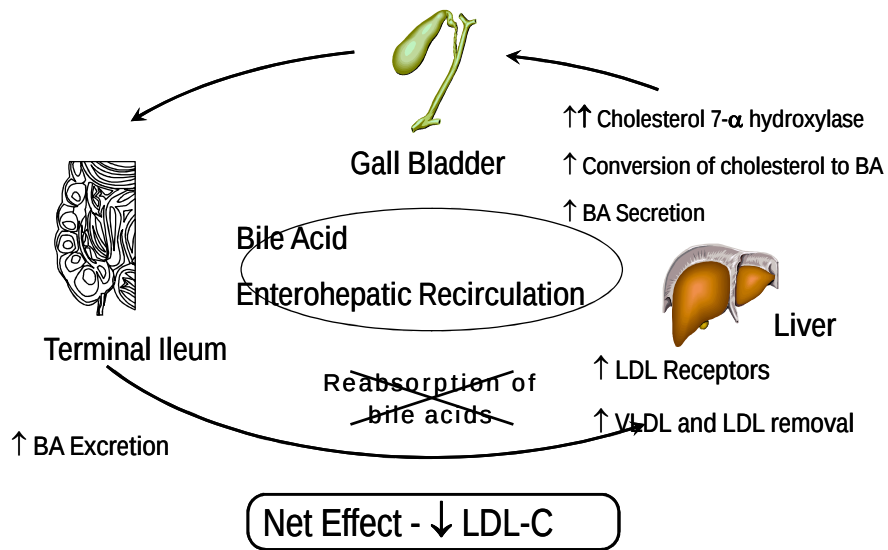
($\uparrow$ في الـ TG غير مرغوبة)

الراتنجيات الرابطة للحموض الصفراوية

- معتدلة الفعالية وجيدة التحمل
- ذات وزن جزيئي كبير وتحوي الـ Cl^-
- راتنجيات تربط الحموض الصفراوية وتشكل معها مركباً يفرغ
 - تمنع الدورة المعوية الكبدية للحموض الصفراوية
 - تجبر الكبد لاصطناع حموض صفراوية من الكولستيرول
- $\uparrow$ الكبد من عدد مستقبلات الـ LDL ليحصل على كمية أكبر من الكولستيرول
- $\downarrow$ مستويات الـ LDL-C في الدم $\leftarrow$ كمية أكبر من الكولستيرول تصل إلى الكبد
- تأثيرها ضعيف على مستويات الـ HDL-C والـ TG
- ذات خيار ممتاز عند الأشخاص غير القادرين على تحمل بقية الأدوية

65

آلية تأثير الراتنجيات الرابطة للحموض الصفراوية



66

الراتنجيات الرابطة للحموض الصفراوية (BAR)

التأثيرات الرئيسية

• LDLc ↓ ١٥ - ٣٠ %

• HDLc ↑ ٣ - ٥ %

• يمكن أن ↑ TG

التأثيرات غير المرغوبة

• انزعاج هضمي / إمساك / غثيان

• ↓ امتصاص أدوية أخرى

مضادات الاستعمال

• شذوذ betalipoproteinemia

• انسداد صفراوي

• ↑ TG (< ٤٠٠ ملغ/د ل)

67

الراتنجيات الرابطة للحموض الصفراوية

Drug	Dose Range
Cholestyramine	4–16 g
Colestipol	5–20 g
Colesevelam	2.6–3.8 g

68

Colestyramin colestipol

راتنجيات مبدلة للشوارد

الاستعمالات السريرية

heterozygous familiar hypercholesterolemia

تشارك مع ستاتين إذا كان الجواب غير كاف

hypercholesterolemia

عندما يكون الستاتين مضاد استعمال

استعمالات ليس لها علاقة بالتصلب العصيدي:

حكة عند المرضى المصابين بانسداد صفراوي جزئي

إسهالات صفراوية (اعتلال سكري عصبي)

التأثيرات غير المرغوبة

أعراض هضمية : غثيان، تطبل بطني، إمساك أو إسهال (يمكن منع حدوثها بزيادة شرب الماء)، تخريش شرجي وطفح جلدي

الراتنجيات غير مستساغة الطعم (يمكن تحسين الطعم باستعمالها مع عصير الفاكهة)

تتداخل مع امتصاص الفيتامينات المنحلة بالدهن وبعض الأدوية

(chlorothiazide digoxin, warfarin)

هذه الأدوية يجب استعمالها على الأقل ١ ساعة قبل أو ٤ - ٦ ساعات بعد استعمال الراتنج

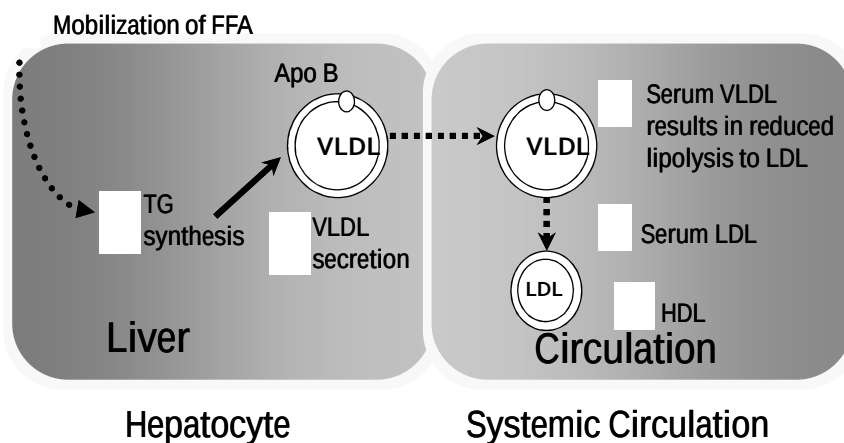
أدوية أخرى خافضة للدهم الدموية

Nicotinic acid يثبط إنتاج الـ TG الكبدي وإفراز الـ VLDL ←

↓ ضعيف في الـ LDL و ↑ الـ HDL

التأثيرات غير المرغوبة:
توهج، خفقان، اضطراب هضمي

آلية تأثير الـ Nicotinic Acid



ينقص إنتاج الكبد للـ VLDL والـ apo B

Nicotinic Acid

- أفضل دواء يزيد من الـ HDL-C
- ينقص من الحوادث الإكليلية
- التأثيرات غير المرغوبة
- توهج، حكة، صداع (تحرر أني Niaspan®)
- تسمم كبدي، أعراض هضمية (مديد التحرر)
- تفاقم قرحة هضمية
- ارتفاع سكر الدم ونقص التحسس للأنسولين
- موانع الاستعمال
- أمراض كبدي أو ارتفاع غير مفسر بوظائف الكبد
- أمراض قرحي هضمي

73

أدوية أخرى خافضة للدهن

Fish oil غني بكميات كبيرة من الحموض الصفراوية غير المشبعة
omega-3 marine TG

-ينقص من TG البلازما لكنه يزيد من **CHO** (**CHO**) يترافق بزيادة
في الأمراض الإكليلية)

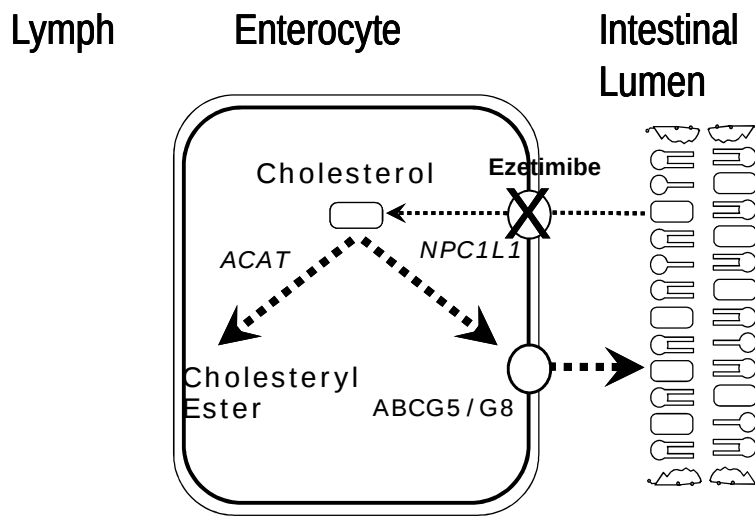
- لم يتم التأكد من علاقتها مع المراضة والوفيات القلبية

-دراسات وبائية أثبتت تناقص الإصابة بقصور التروية القلبية عند الذين
يتناولون الأسماك

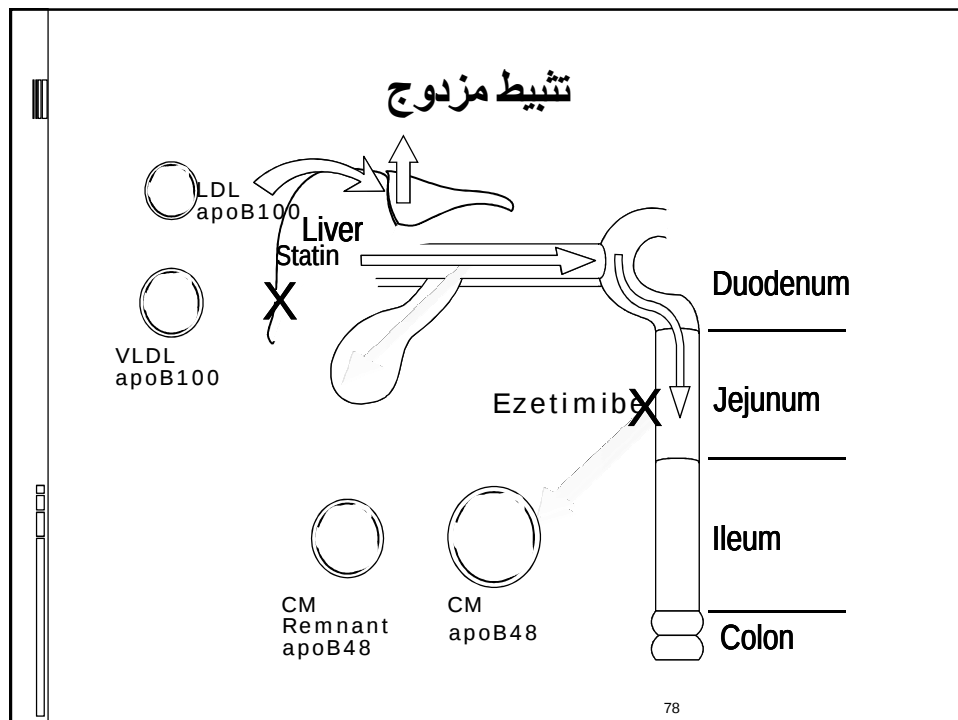
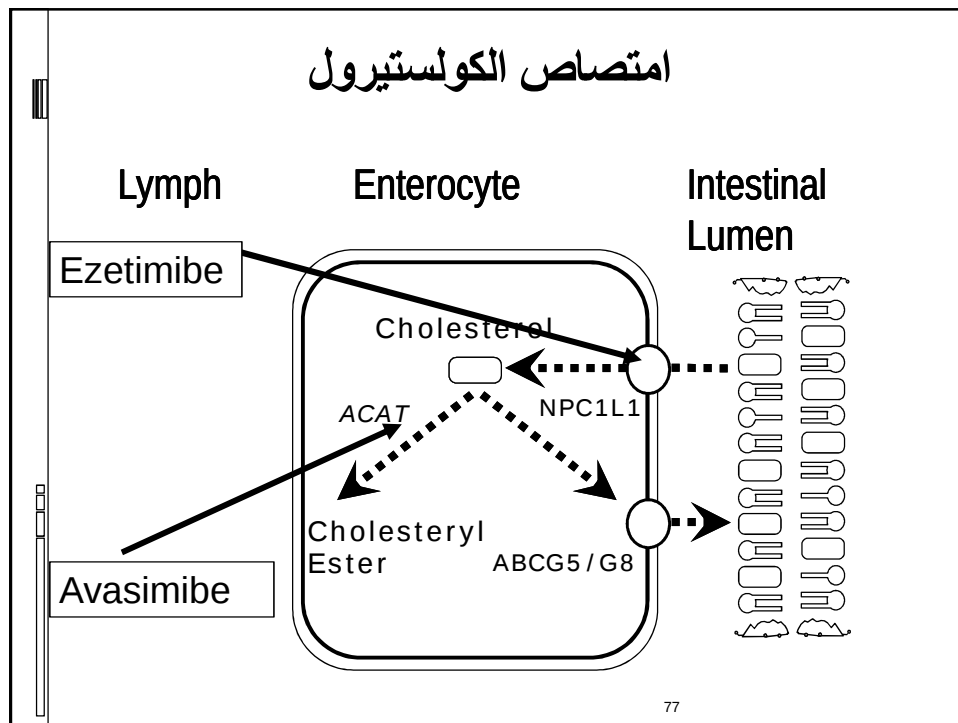
Ezetimibe (Zetia™)

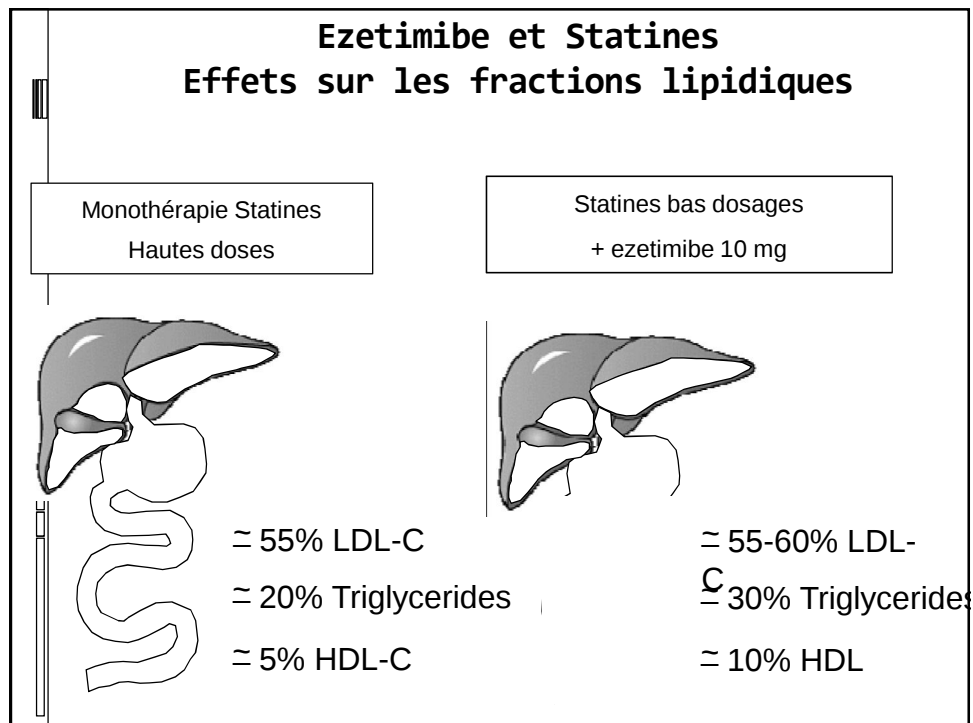
- يثبط امتصاص الكولستيرول
- يستعمل وحيداً أو مشتركاً مع أدوية أخرى
- مشتركاً مع (statin) $\downarrow$ LDL-C ~ ٢٠ %
- تأثيره ضئيل على TG و HDL-C

Ezetimibe



76



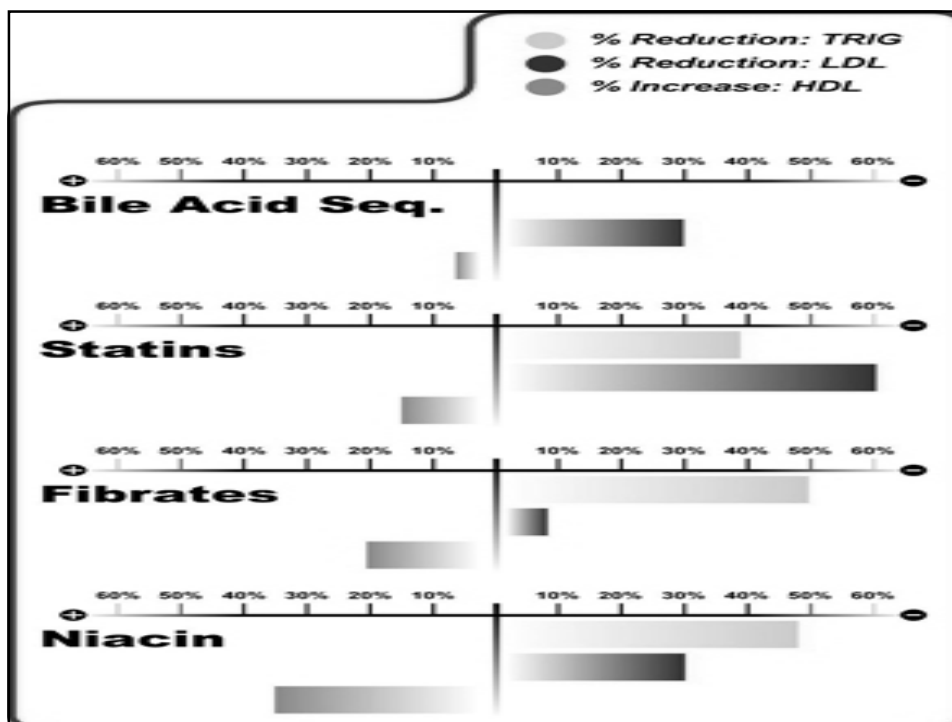
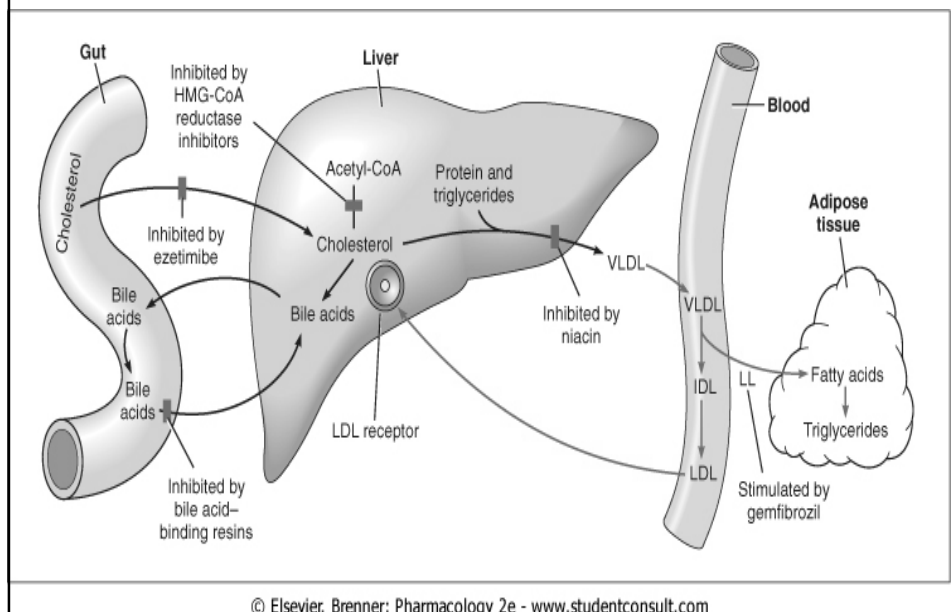


Probucol

١. Probucol (Lorelco) ٥٠٠ ملغ / ٢ مرة / اليوم مع الطعام
٢. خيار ثالث في المعالجة تأثيراته مختلفة على الـ LDL والـ HDL
٣. ينقص الكوليستيرول وهو الدواء الوحيد الذي يؤدي إلى تراجع الـ xanthomas
٤. هو مضاد تأكسد للـ LDL
٥. إسهال، تطبل بطن، غثيان، زيادة QTc
٦. يمكن مشاركته مع BAR

80

مواقع وآلية تأثير أدوية فرط الدسم الدموية



Drug name	Reduction in LDL	Yearly cost
Atorvastatin (Lipitor)	10 mg 39%	\$750
	80 mg 51%	\$1,150
Fluvastatin (Lescol)	40 mg 25%	\$600
	80 mg 31%	\$825
Lovastatin (Mevacor, generic)	40 mg 31%	\$500
	80 mg 37%	\$1,475
Pravastatin (Pravachol)	40 mg 34%	\$1,400
	80 mg 40%	\$1,500
Rosuvastatin (Crestor)	10 mg 39%	\$850
	40 mg 57%	\$850
Simvastatin (Zocor)	20 mg 35%	\$1,500
	80 mg 47%	\$1,500
Bile acid binders (Colestid, WelChol)	15%–30%	\$400–\$1,700
Ezetimibe (Zetia)	15%–20%	\$900
Fibrates (Lopid, Tricor, others)	4%–30%	\$200–\$1,100
Niacin (Niaspan, generic)	5%–25%	\$100–\$1,400

Standard dose
 Highest dose

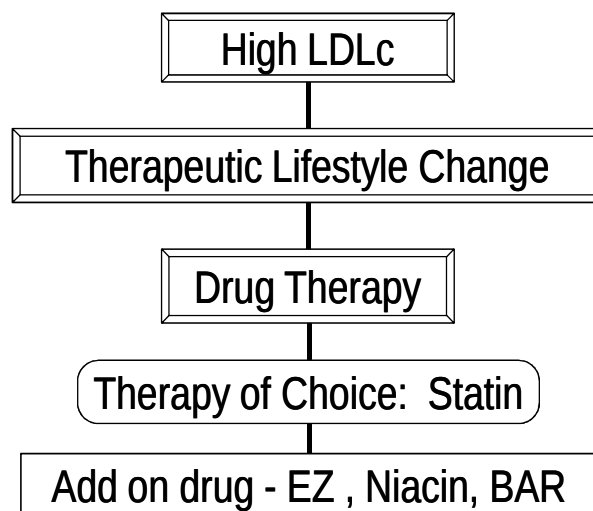
Main Drugs That Increase the Risk of Myopathy and Rhabdomyolysis When Used With Statins

- fibrates (gemfibrozil > fenofibrate)
- niacin
- cyclosporin, tacrolimus
- protease inhibitors (aprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)
- calcium channel blockers (diltiazem, verapamil)
- macrolide antibiotics (azithromycin, clarithromycin, erythromycin)
- warfarin
- sildenafil
- digoxin

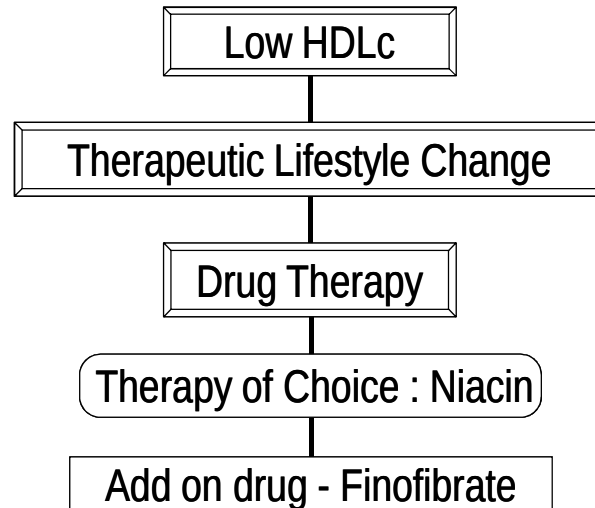
Cholesterol Control With Foods and Herbs

- **Fiber:** Decreases LDL; increases HDL
- **Carrots/Grapefruit:** Fiber and pectin (whole fruits most beneficial)
- **Avocado:** monounsaturated fat
- **Beans:** High in fiber, low fat; contain lecithin
- **Phytosterols:** sesame, safflower, spinach, okra, strawberries, squash, tomatoes, celery, ginger.
- **Shiitake mushrooms:** contain lentinan (25% reduction in animal studies)
- **Garlic, onion oil:** lowers chol. 10-33%
- **Omega 3 fish oils**
- **Red Yeast Rice:** a natural substance that inhibits HMG-CoA reductase. Same ingredient in Lovastatin.

Treatment of ↑ LDLc



Treatment of ↓ HDLc

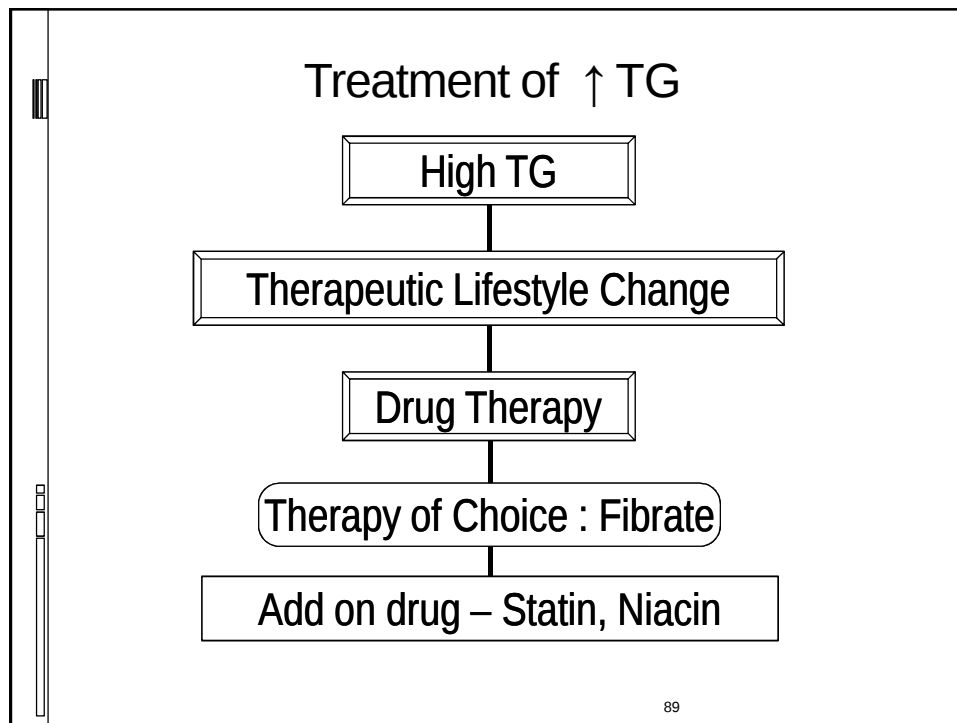


87

أسباب إنخفاض الـ HDL

- التدخين
- البدانة (الدسم الحشوية)، عدم الفعالية الفيزيائية
- حمية غنية جداً بالكاربوهيدرات
- الداء السكري نمط II
- فرط triglyceridemia
- بعض الأدوية (beta-blockers, androgenic steroids)

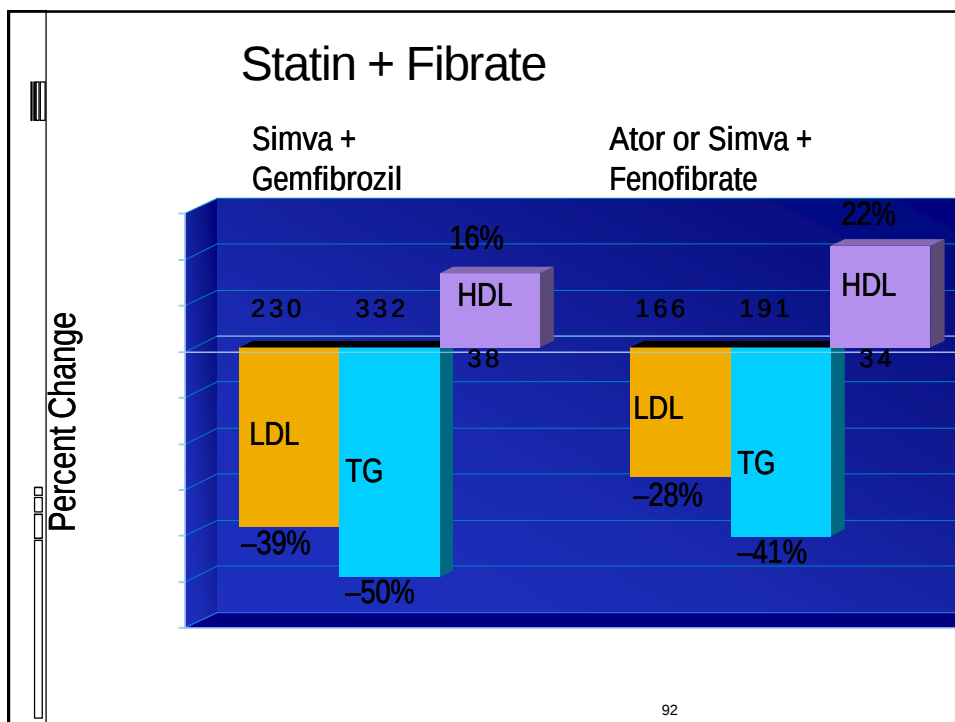
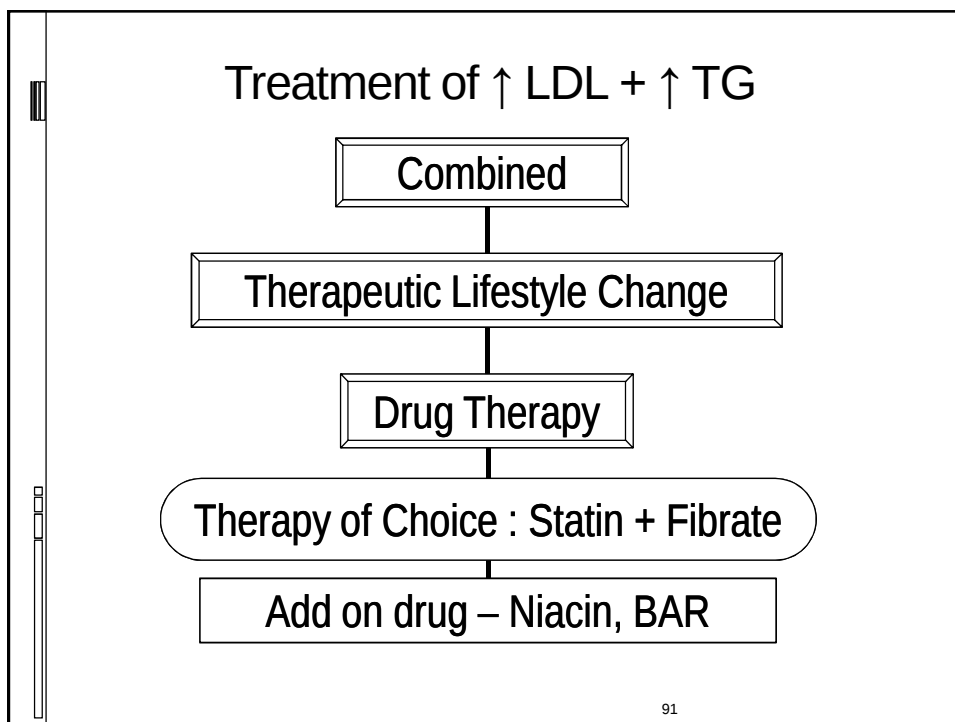
88



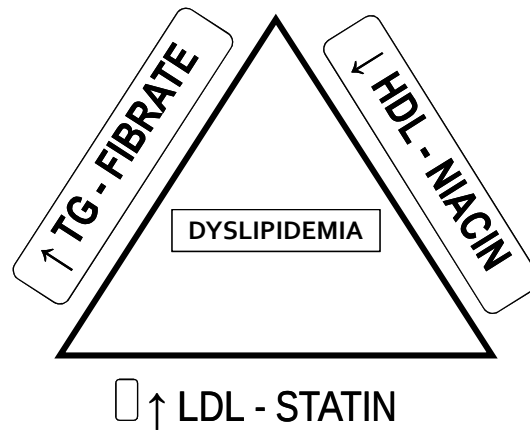
Triglycerides

TG Level	Classification	Treatment
< 150 mg%	Normal TG	No Rx.
150 to 200 mg%	Borderline high	Diet alone
201 to 500 mg%	High	Diet + drugs
> 500 mg%	Very high	Diet + Intensive Rx

90



The Three Canons



93

كيف نعالج؟

- | | |
|----------------------|------------------|
| ▪ Increased LDL | Statins +/- EZ |
| ▪ Increased TG | Fibrates |
| ▪ Decreased HDL | Niacin |
| ▪ Increased Lp(a) | Niacin |
| ▪ Increased LDL + TG | Statin + Fibrate |
| ▪ ↑ LDL + ↓ HDL | Statin + Niacin |
| ▪ ↑ TG + ↓ HDL | Fibrate + Niacin |

94

Statin + Fibrate – Precautions

- Use statin alone for non-HDL-C goals
- Use fish oils or niacin rather than fibrates
- Keep the doses of the statin and fibrate low
- Dose the fibrate in the AM and the statin in the PM
- Avoid (or cautiously use) combo in renal impairment
- Teach the patient to recognize muscle symptoms
- Discontinue therapy if muscle symptoms are present and CK is >10 times the upper limit of normal

95

Summary of Drug choice

Lipid abnormality type	First choice	Additional	Remarks
↑ LDL	Statin	Ezetimibe	Myopathy ↑
↑ TG	Fibrate	Niacin	↓ CHO intake
↓ HDL	Niacin	Fibrate	Exercise
↑ LDL + ↑ TG	Statin + Fibrate	Niacin	Myo risk ↑ ↑
↑ LDL + ↓ HDL	Statin + Niacin	Fibrate	Exercise
↑ TG + ↓ HDL	Fibrate + Niacin	Statin	Exercise
↑ LDL + ↑ TG + ↓ HDL	Statin + Fibrate		Myo risk ↑ ↑ ↑

96

New Treatments

Drug therapy

1. Colesevelam (BAR)
2. Phytosterols
3. Avasimibe – ACAT inhibitor
4. Torcetrapib – CETP inhibitor
5. Drugs decreasing Apo B synthesis

97

Médicaments à venir

- Nouveaux séquestrants biliaires
 - Colesevelam (WelChol™, USA)
- *Inhibiteurs de ACAT*
 - *Avasimibe*
- ApoA-1 Milano
- Inhibiteurs de CTEP (hausser HDL): Torcetrapib
- Activeurs de récepteurs □:
- Inhibiteurs de protéines de transfert de TG
 - (MTTP Inh.)



