

## خافضات شحوم الدم Lipid-regulating drugs Antihyperlipidemic drugs

**CHOLESTEROL SOURCES**

ARTERY, FOOD, PLAQUE, LIVER, CHOLESTEROL

**LIPITOR**  
20 mg  
30 Tablets

**Lopid® 300** mg capsules  
Gemfibrozilo  
Cada cápsula contiene:  
Gemfibrozilo ..... 300 mg  
Excipientes c.s.  
COSTA RICA  
PES. 3101-81-9051  
30 cápsulas

د. يوسف الأحمد

- Cholesterol & Heart Disease:
- LDL: 23 nm
- HDL: 8-11 nm
- Fatty plaques

### تصنيف خافضات شحوم الدم

- الرتتنجات المبادلة للحموض الصفراوية.
- مثبطات HMGR.
- مشتقات حمض الفيبريك.
- مركبات غير مصنفة.

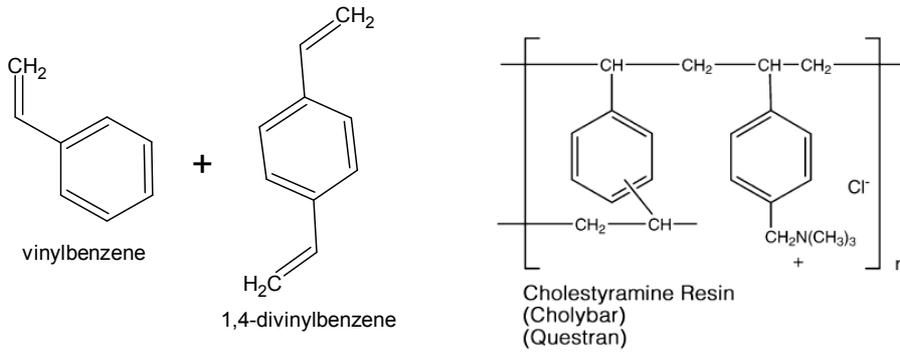
Blocked Lumen in Branch of Left Coronary Artery

Anterior Infarct

## cholestyramine

### الرتتجات المبادلة للحموض الصفراوية

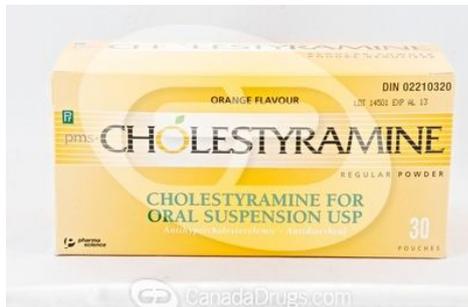
- بوليمير مشترك: ستيرن ٩٨ % و دي فينيل البنزين ٢ %.
- موقع كاتيوني ثابت من ثلاثي ميثيل بنزويل أمونيوم (رباعي) منتشر.
- يستخدم كملح كلوري.
- تتبادل شوارد الكلور مع الحموض الصفراوية في الامعاء الدقيقة مما يمنع امتصاص الدسم.
- يقوم الكبد بتصنيع حموض صفراوية جديدة من الكوليستيرول بسبب نقص الحموض الصفراوية التي لم تمتص مما يسبب نقص الكوليستيرول أيضاً .



## cholestyramine

### الرتتجات المبادلة للحموض الصفراوية

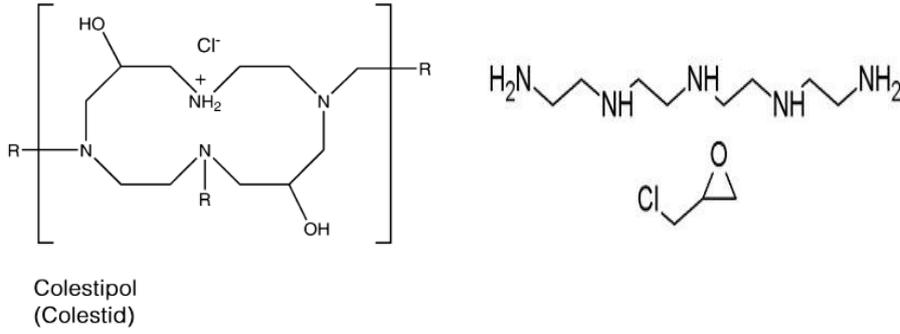
- تتبادل شوارد الكلور مع الحموض الصفراوية في الامعاء الدقيقة مما يمنع امتصاص الدسم.
- يقوم الكبد بتصنيع حموض صفراوية جديدة من الكوليستيرول بسبب نقص الحموض الصفراوية التي لم تمتص مما يسبب نقص الكوليستيرول أيضاً .
- يسبب نقص الكوليستيرول المصلي و TG و LDL.
- يسبب الإمساك.
- يعتبر دواء آمن بسبب عدم امتصاصه.
- الجرعة: ٢-٤ غ يومياً .



## Colestipol

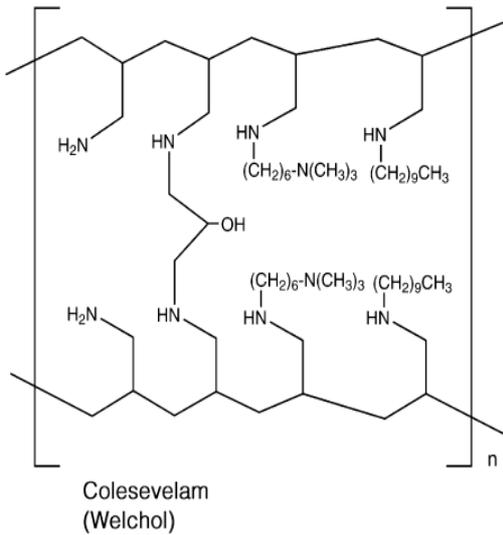
المنتجات المبادلة للحموض الصفراوية

- مركب ذو وزن جزيئي كبير (بوليمير من تترائيتلين بنتا امين مع ايبيلور هيدرين).
- يشابه الكوليستيرامين بآلية عمله.
- ينقص الكوليستيرول ولا يؤثر على TG.
- يناسب علاج فرط شحوم الدم من النمط II.



## Colesevelam

المنتجات المبادلة للحموض الصفراوية



- يشابه بنية الكوليستيرامين والكوليستيبول.
- ليس مبادلاً للأيونات.
- انتقائي للحموض الصفراوية من نمط تري هيدروكسي و دي هيدروكسي.
- لا يسبب الإمساك !!!
- ينقص الكوليستيرول ولا يؤثر على TG.
- يناسب علاج فرط شحوم الدم من النمط II.

## مثبطات HMGR

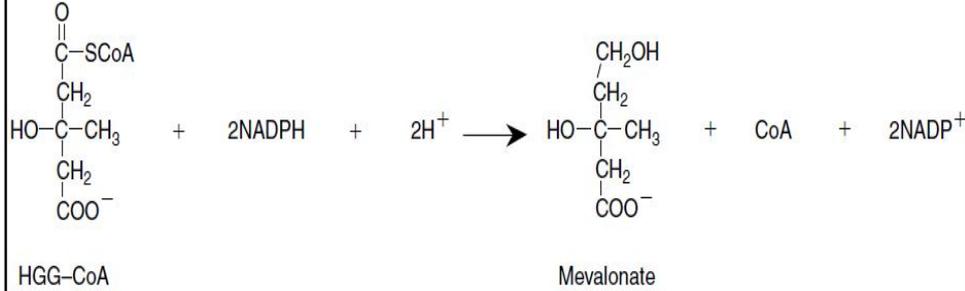


Figure 19.19 • HMG-CoA reductase reaction.

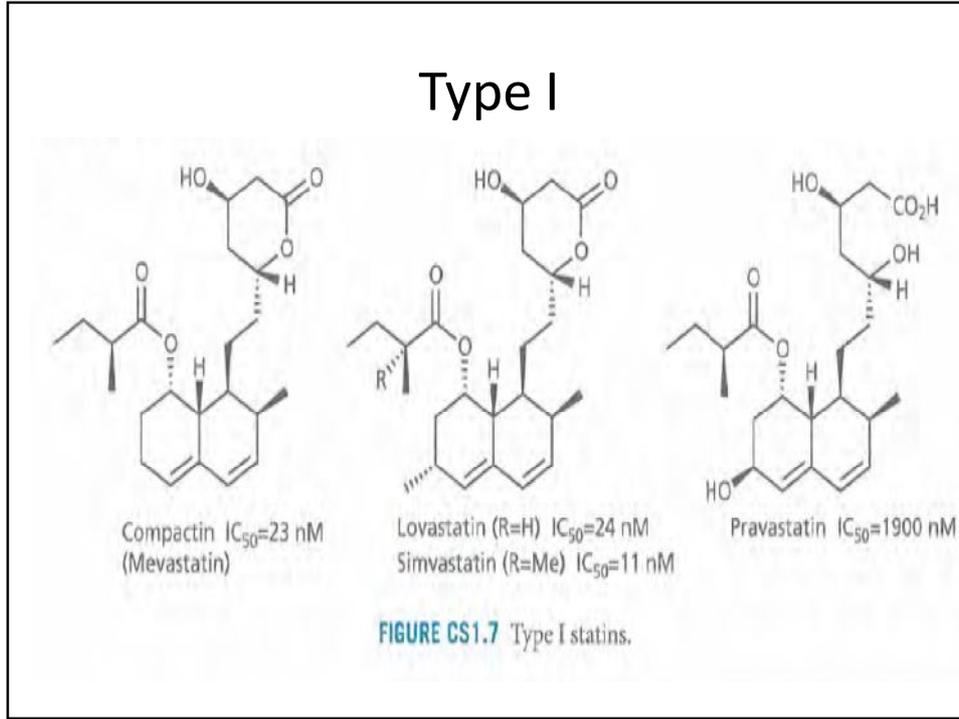
- الجيل الأول والثاني.
- جرعة واحدة تنقص الكوليستيرول بنسبة ٣٠%.
- تنقص كل من الكوليستيرول و TG و VLDL و LDL.

## Target enzyme

- HMGR: 4 subunits
- 2 active sites

### كيفية تخفيض فعالية الأنزيم إذا ما تم إنتاج الكوليستيرول بنسبة كبيرة

- ✓ ارتفاع مستوى الكوليستيرول الخلوي يطلق عملية تحاس Transduction مما ينشط بروتين كيناز المسؤول عن فسفرة HMGR و يسبب تثبيطه.
- ✓ يتم مراقبة نسبة اصطناع الأنزيم من خلال النسخ والترجمة من خلال نسبة الكوليستيرول داخل الخلية.
- ✓ إن نسبة تخرب الأنزيم متأثرة أيضاً بمستوى الكوليستيرول .



## type I statins

### Compactin او mevastatin :

• يشكل مركب رأس السلسلة و هو مثبط قوي لـ HMGR و قد تم عزله من فطر *penicillium citrinum* ويملك ألفة للإنزيم أقوى من الركازة الطبيعية بعشرة آلاف مرة. هذا المركب دخل مرحلة الدراسات السريرية و لم يسوق بسبب تأثيراته الجانبية و السامة.

### • Mevinolin : تم عزله من *Aspergillus terreus* وتم تسويقه عام ١٩٨٧ تحت اسم **Lovastatin**

• طبيعة دواء ذو نصف عمر حيوي قصير.

### • Simvastatin : تم تحضيره من لوفاستاتين و سوق عام ١٩٨٨ .

• لا يستخدم للحوامل ولا يشارك مع كل من سيكلوسيرين

أو السيفالوبورين أو جيمفيروزيل بسبب نقص إطاره.

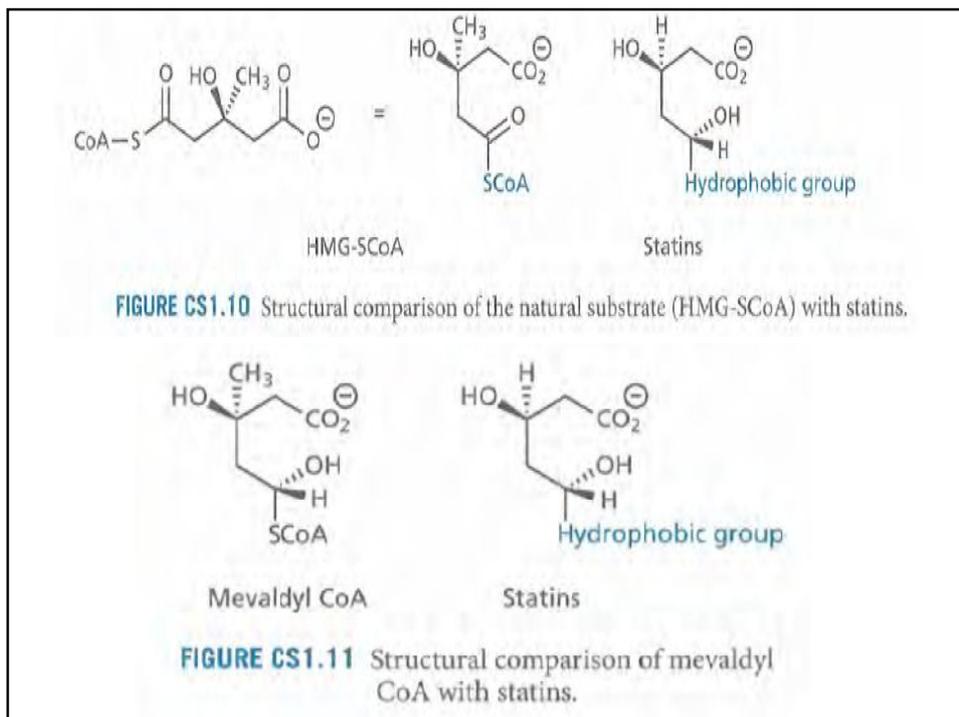
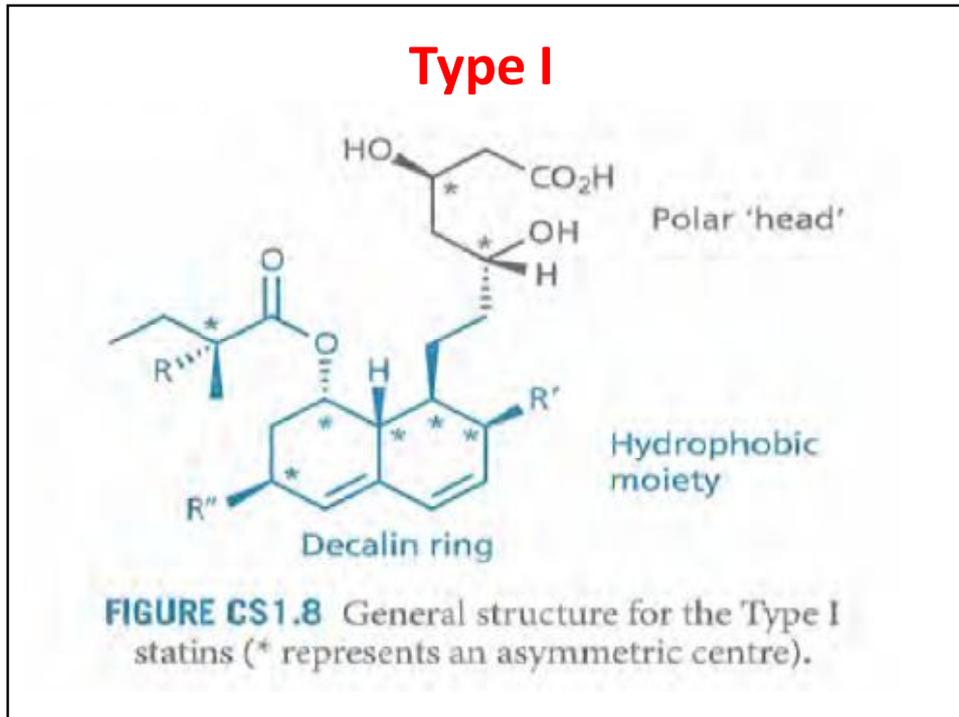
يزيد من تأثير وارفارين وديجوكسين.

### • Pravastatin : مشتق من كومباكتين و تم تسويقه عام ١٩٩١ .

• الأسرع بين سابقه ولا يصل CNS .

• لا يعطى مع كوليستيرامين.





## type II statins

• Fluvastatin: تم تسويقه عام ١٩٩٤ .

• Atorvastatin : ١٩٩٧ .

• Cerivastatin : ١٩٩٨ . تم سحبه فيما بعد بسبب آثاره

الجانبية .



• Rosuvastatin : ٢٠٠٣ .



Noémie François  
Thibaut Rommens  
Pierre Cappy

Mai 2004

## Type II

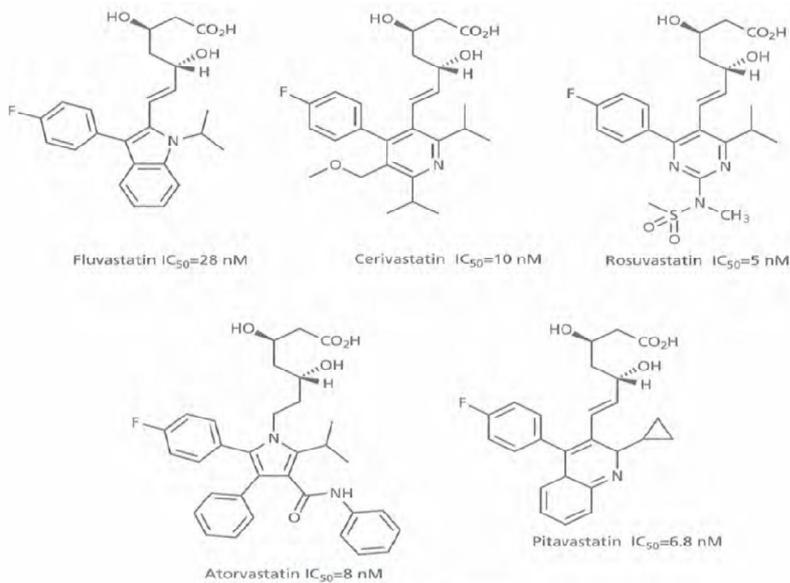
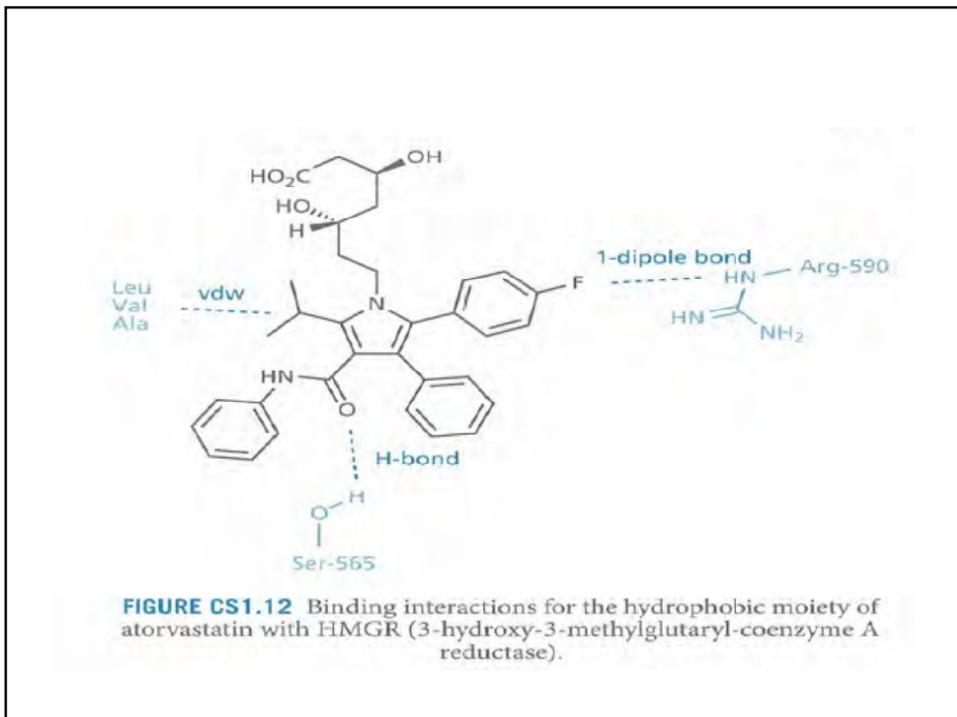
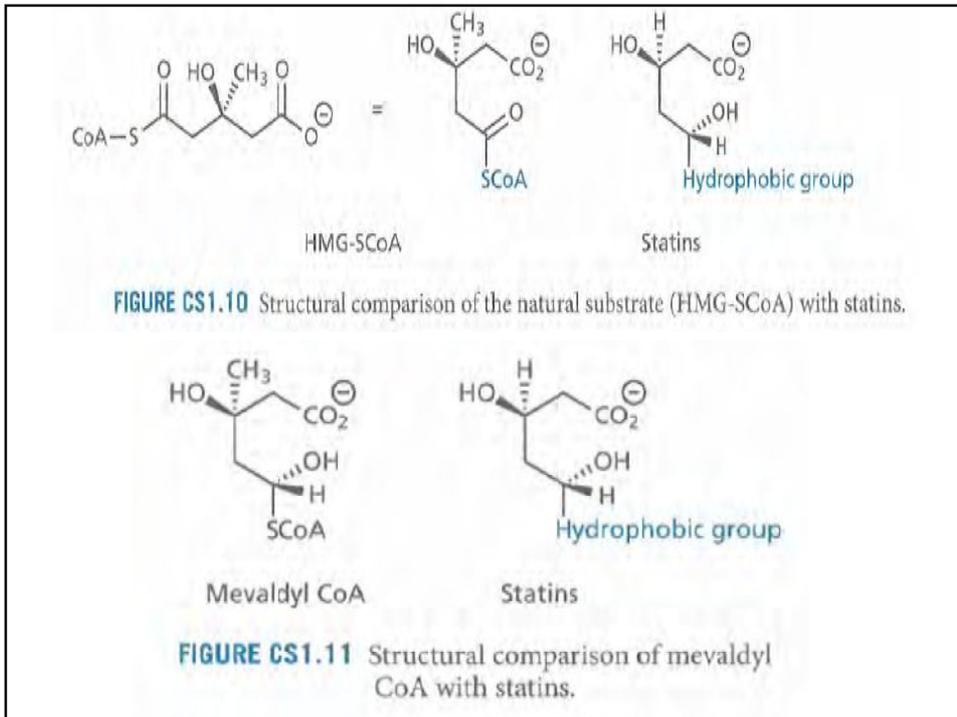
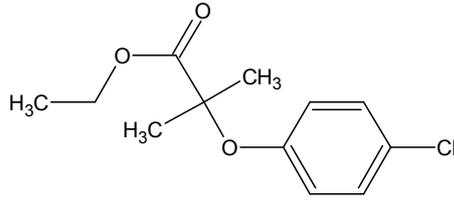


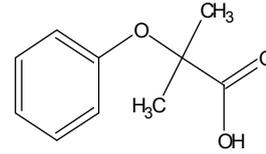
FIGURE CS1.9 Type II statins.



## Clofibrate

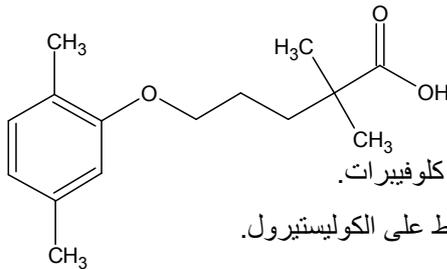


### مشتقات حمض الفيبريك

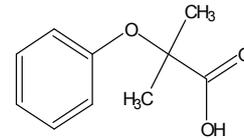


- الاصطناع: ويليامسون.
- حساس للضوء ويتحلله معطياً حمض كلوفيبيرات.
- يطرح الكوليستيرول من الصفراء.
- ينقص VLDL بشكل أساسي و TG وبشكل أقل الكوليستيرول الكلي في المصل.
- يناسب علاج فرط شحوم الدم من النمط IIB و III و IV كما وينظم اصطناع الكوليستيرول الكبدي.
- الآثار الجانبية: هضمية، جلدية، عنانة وأرق وتحصي في المرارة.
- لا يعطى للحوامل مطلقاً.
- تخفض جرعة مضاد التخثر عند المشاركة.

## Gemfibrozil



### مشتقات حمض الفيبريك



- يطرح الكوليستيرول من الصفراء بشكل أقل من كلوفيبيرات.
- ينقص VLDL بشكل أساسي و TG وله تأثير بسيط على الكوليستيرول.
- يستخدم لعلاج فرط شحوم الدم .
- الآثار الجانبية: هضمية، عضلية وتشكل حصيات صفراوية.
- لا يعطى للحوامل مطلقاً .
- لا يستخدم مع لوفاستاتين أو مضادات التخثر .
- يحتاج ٢-٥ أيام ليبدأ بخفض الشحوم.

**مشتقات حمض الفيبريك**

## Fenofibrate

- يشبه كلوفيبيرات كيميائياً ويحوي نواة عطرية ثانية.
- أكثر محبة للدهم من كلوفيبيرات.
- أكثر قدرة على خفض الكوليستيرول و TG.
- يعطى بجرعة أقل كونه أكثر فعالية من الكلوفيبيرات وجيمفبوزيل.

**مركبات غير مصنفة**

## Niacine (nicotinic acid)

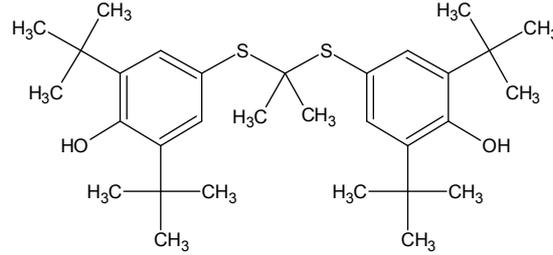
- يخفض VLDL و LDL و TG كما يخفض مستوى الكوليستيرول.
- يستخدم لعلاج فرط شحوم الدم باستثناء النمط I والشحوم الثلاثية.
- يسبب اضطرابات هضمية واحمرار في الوجه والعنق.
- الجرعة: ٣-٦ غ /اليوم مقسمة على جرعات مع الوجبات.
- المقايسة: بمقياس البروتون في وسط مائي بمحلول هيدروكسيد الصوديوم بوجود مشعر ph-ph.

## beta-sitosterol

- ستيروول نباتي يشابه الكوليستيرول.
- يحوي جذر ايتيل في الموقع ٢٤.
- يتنافس مع مواقع امتصاص الكوليستيرول في الامعاء.
- امتصاصه ضعيف من الامعاء.

## Probuocol

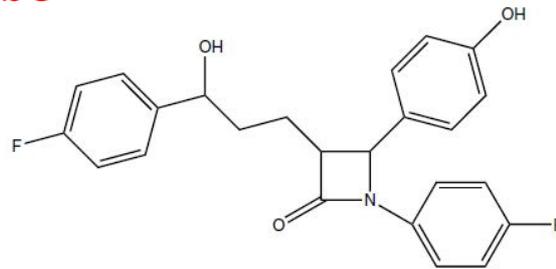
مركبات غير مصنفة



- تم تطويره في البداية لصناعة المطاط واللدائن.
- يملك بنية فريدة محبة للدهن وخواص مضادة للأكسدة (مجموعات بوتيل فينول ثالثي مرتبطة بواسطة بروبيول ثيوبروبيليدين).
- يخفض مستوى الكوليستيرول في المصل والكبد ولا يؤثر على TG.
- يخفض LDL .
- الآلية غير واضحة.

## Ezetimibe

مركبات غير مصنفة



Ezetimibe

- دواء حديث أدخل عام ٢٠٠٢ من قبل FDA يبلغ نصف عمره الحيوي ٢٢ ساعة.
- ينتمي لمجموعة ٢-أزيتيدونون azetidinon المثبطة لامتناس الكوليستيرول والتي تستعمل في معالجة ارتفاع الدهن.
- يستعمل وحده أو بالمشاركة مع سيمفاستاتين.
- تتنقص مضادات الحموضة من امتصاصه.
- تزيد الفيبيرات من تركيزه اما الراتنجات المبادلة للحموض الصفراوية فتتقص من توافره الحيوي.

## المشاركات الخافضة للدسم

- راتنجات مع نياسين او احد الستاتينات ولكن ليس لفترة طويلة.
- ستاتين مع نياسين او جيمفيبروزيل.
- سيمفاستاتين مع ايزيتيميب.