المحاضرة السادسة

الأدوية الخافضة لشحوم الدم(١)

Anti Hyperlipidemia

لمحة عامة عن فرط شحوم الدم (1)

- تكون أمراض القلب الإكليلية CHD مسؤولة عن حوالي نصف الوفيات في الولايات المتحدة الأمريكية
- يرتبط معدل انتشار أمراض القلب الإكليلية CHD بـ :
  - ↑ LDLc (low-density lipoprotein cholesterol)
  - ↑ الشحوم الثلاثية triacylglycerols (TG)
  - ↓ الكوليسترول الحميد (HDLc)
- تشمل عوامل الخطورة القلبية الوعائية أيضا كلاً من:
  - التدخين cigarette smoking
  - ارتفاع الضغط الشرياني HT
  - الداء السكري diabetes
  - البدانة obesity

لمحة عامة عن فرط شحوم الدم (2)

- يمكن للمستويات المرتفعة من الكوليستيرول أن تكون ناجمة عن:

ـ نمط الحياة lifestyle: مثلا نقص النشاط الفيزيائي وإتباع نظام غذائي يحتوي على كميات زائدة من الحموض الدسمة المشبعة saturated fatty acids

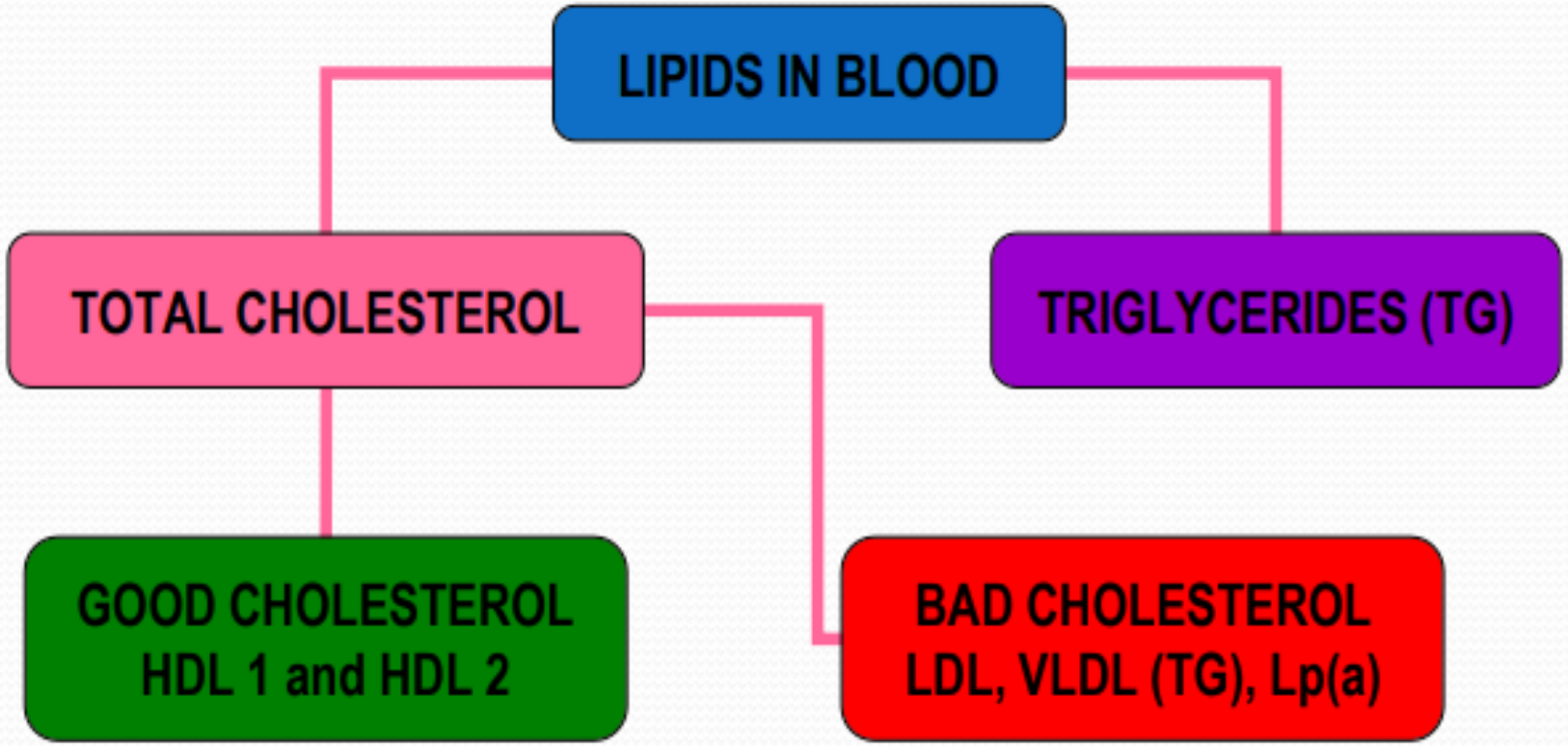
ـ خلل في المورثات يؤدي إلى اضطراب في استقلاب الدسم

ـ أو المشاركة بين العوامل الوراثية ونمط الحياة وهو السبب الأكثر شيوعاً

- إن تغيير نمط الحياة بالمشاركة مع المعالجة الدوائية يسمح بمنع تطور الإصابة وإنقاص معدلات الوفيات mortality الناجمة عن أمراض القلب الإكليلية بنسبة 30-40 %
- تستعمل الأدوية الخافضة للشحوم لمدة غير محددة، وعند وقف العلاج تعود مستويات الشحوم إلى مستوياتها قبل بدء المعالجة

لمحة عن المواد الدسمة

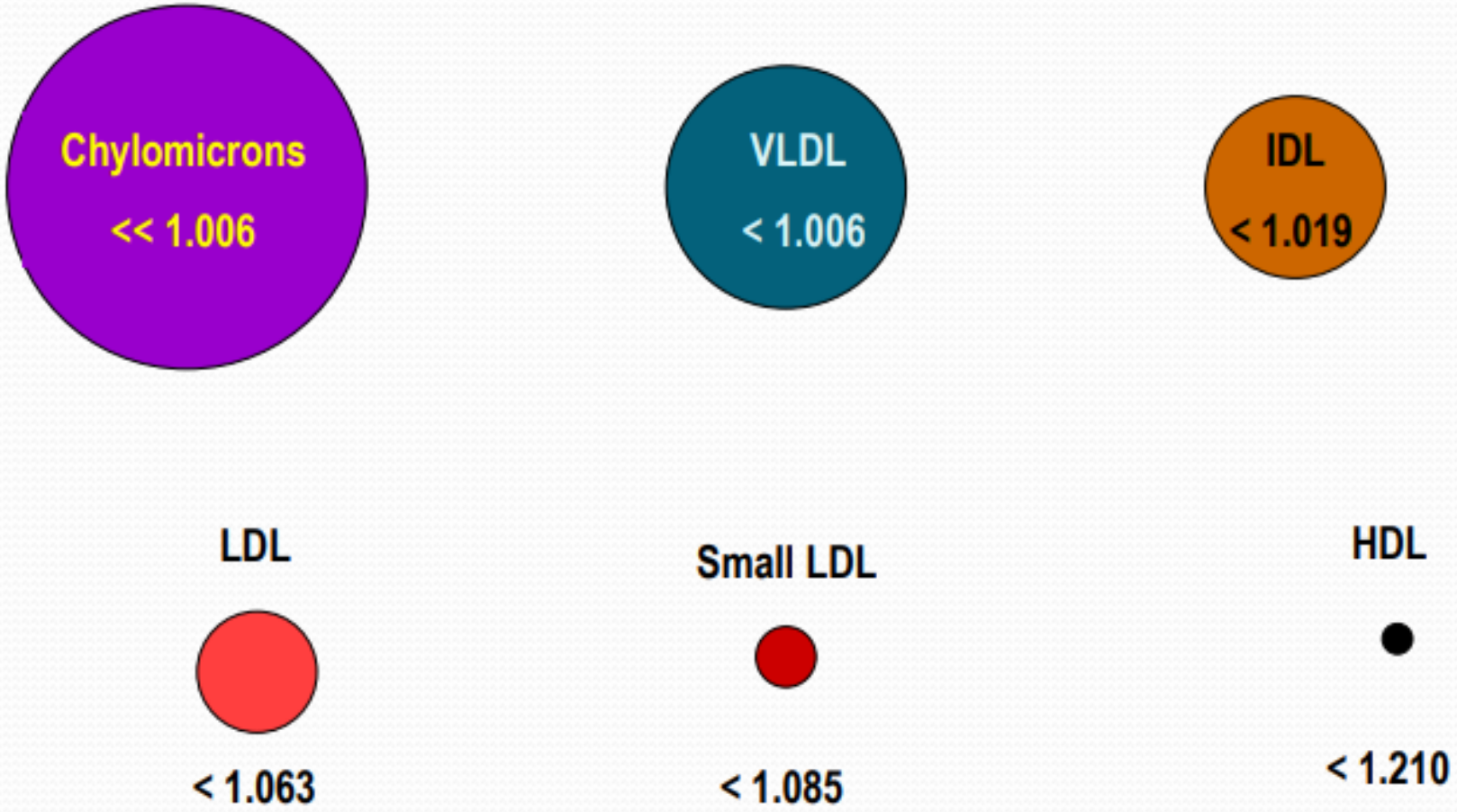
- الدسم ضرورية لحياة الإنسان
- الكوليستيرول Cholesterol:
  - مركب أساسي لغشاء الخلية
  - هو طليعة لمركبات الـ sterols والـ steroids
- الشحوم الثلاثية Triglycerides (TG):
  - تتكون من ثلاثة أحماض دسمة والـ glycerol
  - المخزن الرئيس للوقود ، يولد مركباً ذو قدرة عالية (ATP)، الذي يوفر القدرة للتقلص العضلي ولتفاعلات الاستقلاب

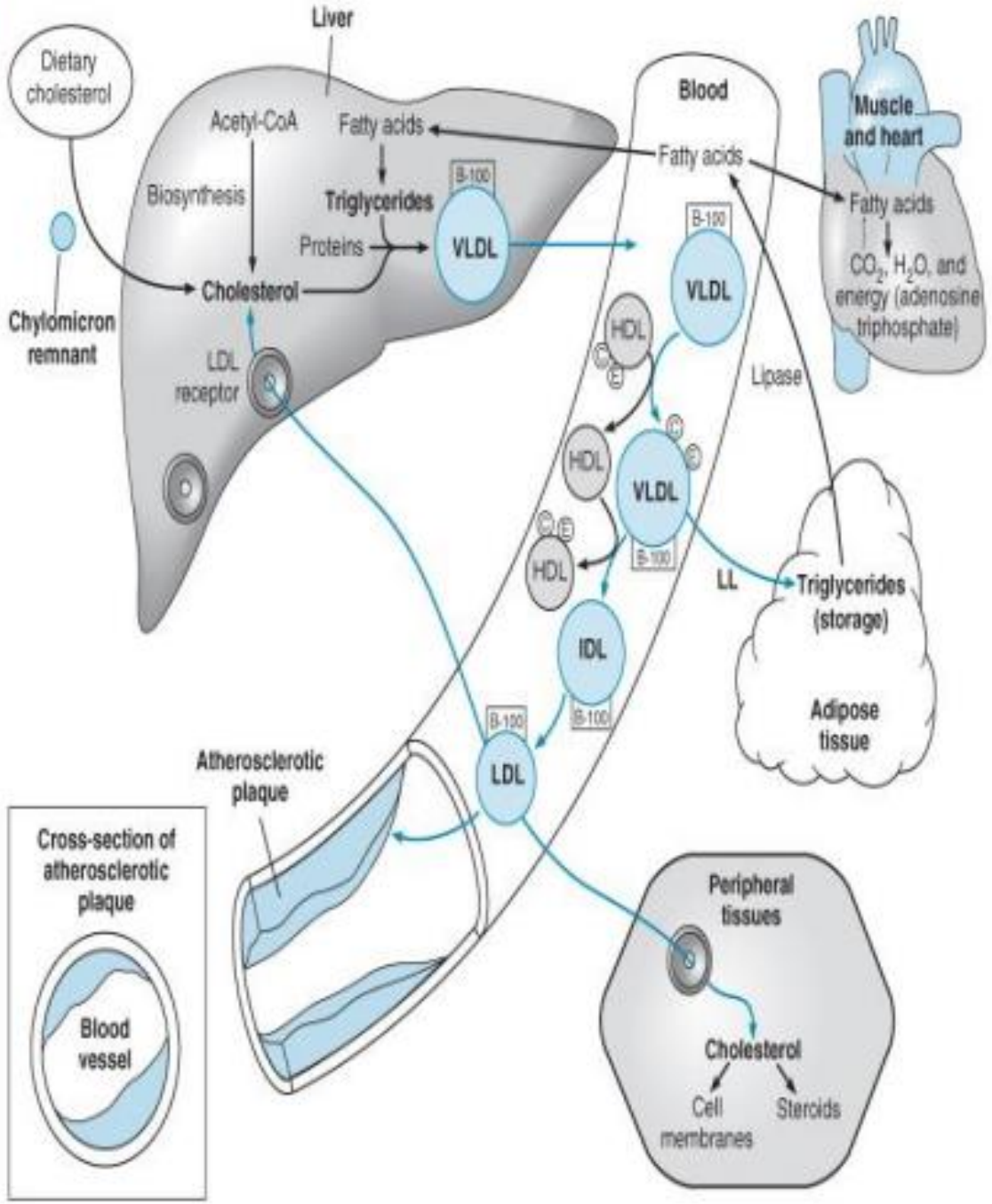

LIPIDS IN BLOOD
TOTAL CHOLESTEROL
TRIGLYCERIDES (TG)
GOOD CHOLESTEROL
HDL 1 and HDL 2
BAD CHOLESTEROL
LDL, VLDL (TG), Lp(a)

الدسم البروتينية Lipoproteins

- هي جزيئات في البلاسما تنقل الدسم بما فيها الـ cholesterol
- تصنيف الليبوبروتينات:
  - chylomicrons تأخذ الدسم من المعي الدقيق خلال الخلايا اللمفاوية
  - very low density lipoproteins (VLDL)
  - intermediate density lipoproteins (IDL)
  - low density lipoproteins (LDL)
  - high density lipoproteins (HDL)

Particle size & Density





Chylomicrons تحمل الدسم الغذائية من جهاز الهضم إلى النسج الشحمية والكبد

Chylomicron remnants تنتج من الـ Chylomicron بتأثير lipoprotein lipases في الخلايا الأندوتليالية وتحمل الكولستيرول إلى الكبد

VLDL تصنع في الكبد وتفرز إلى البلاسما وهي تحمل triglycerides إلى النسيج الشحمي حيث تتحول إلى IDL و LDL

LDL (الكولستيرول السيء) يوصل الكولستيرول إلى النسج المحيطية (المستقبلات) ويلتهم من قبل البالعات وبالتالي يوصل الكولستيرول إلى اللوحات (العصيدية)

HDL (الكولستيرول الجيد) ينتج من جهاز الهضم وخلايا الكبد، يحمل الكولستيرول من اللوحة العصيدية إلى الكبد

Normal Lipid Profile

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

Lipid Calculations

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

Today's Safer Values

- Total Cholesterol < 200
- Triglycerides < 150
- LDL Cholesterol < 100
- HDL Cholesterol > 50 (for women 55)
- Bad Cholesterols the lower the better
- Good Cholesterols the higher the better
- Non HDL Cholesterol < 130
- Lp(a) values < 20
- Homocysteine < 14 μ mols per liter

LDLc حساب الـ
Friedewald Equation

LDL = TC - (TG/5 + HDL)

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

LDL = 235 - (32 + 35)

LDL = 235 - 67

LDL = 168

Hyperlipidemia فرط شحوم الدم

Types of hyperlipidemias

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

Type I (Familial hyperchylomicronemia)

- زيادة شديدة في عيار chylomicrons في البلاسما حتى بعد حمية متوازنة، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة كبيرة في الشحوم الثلاثية TG
- ينجم عن خلل في:
  - lipoprotein lipase
  - أو - apolipoprotein CII الطبيعي (نادر)
- لا يترافق مع زيادة في أمراض القلب الإكليلية
- العلاج:
  - حمية فقيرة بالشحوم
  - لا توجد معالجة دوائية فعالة في النمط I

Type IIA (Familial hypercholesterolemia)

- زيادة في الـ LDL في البلاسما مع مستويات VLDL طبيعية بسبب منع تخريب الـ LDL، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة في الكوليستيرول بينما تكون الشحوم الثلاثية TG طبيعية
- ينجم عن خلل في اصطناع LDL أو عمل مستقبلاته
- يسرع أمراض القلب الإقفارية بشكل كبير
- العلاج:

ـ الحمية

ـ الشكل متخالف الألائل heterozygotes: Cholestyramine

مع الـ Niacin أو أحد الـ Statins

Type IIB (Familial combined hyperlipidemia)

- يشبه النمط IIA لكن مع زيادة في مستويات VLDL، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة في الكوليستيرول والشحوم الثلاثية TG على حد سواء
- ينجم عن زيادة في الاصطناع الكبدي لـ VLDL
- النمط IIB شائع نسبياً
- العلاج: مشابه للنمط IIA

Type III (Familial dysbetalipoprotienemia)

- زيادة في IDL في البلاسما الأمر الذي يؤدي إلى زيادة في الشحوم الثلاثية TG والكوليستيرول
- ينجم عن زيادة في اصطناع IDL أو نقص استعماله نتيجة طفرة في apolipoprotein E
- يتميز بظهور الأورام الصفراء xanthomas وتسريع تطور الأمراض الوعائية عند المرضى متوسطي العمر
- العلاج:

ـ الحمية

ـ المعالجة الدوائية: Niacin + Fenofibrate أو الـ Statins

Type IV (Familial hypertriglyceridemia)

- زيادة في VLDL بينما يكون LDL طبيعياً أو منخفضاً، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة كبيرة في الشحوم الثلاثية TG مع كوليستيرول طبيعي أو مرتفع
- ينجم عن زيادة اصطناع و/أو نقص إزالة VLDL من البلاسما
- مرض شائع نسبياً، يتميز بالعديد من التظاهرات السريرية (بدانة، سكري، زيادة حمض البول) بالإضافة إلى تسريع أمراض القلب الإقفارية
- العلاج:

ـ الحمية

ـ المعالجة الدوائية (عند الضرورة): Niacin و/أو Fenofibrate

Type V (Familial mixed hypertriglyceridemia)

- زيادة في chylomicrons و VLDL بينما يكون LDL طبيعياً أو منخفضاً، الأمر الذي يؤدي إلى ارتفاع الكوليستيرول مع زيادة كبيرة في الشحوم الثلاثية TG
- ينجم عن زيادة اصطناع أو نقص تصفية VLDL و chylomicrons (عادة بسبب خلل وراثي)
- يظهر عادة عند البالغين المصابين بالبدانة أو السكري
- العلاج:

ـ الحمية

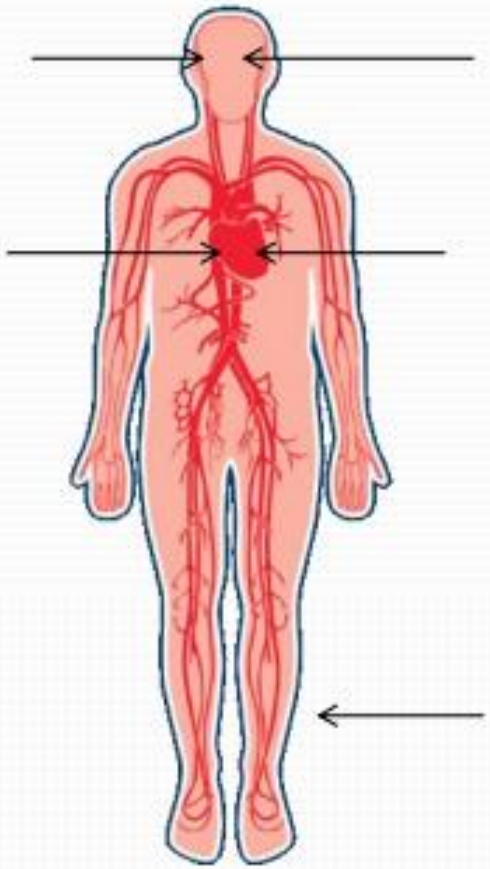
ـ المعالجة الدوائية (عند الضرورة): Niacin و/أو Fenofibrate،

أو أحد الـ statins

Major Clinical Manifestations of Atherothrombosis

Ischemic stroke

Myocardial infarction



Transient ischemic attack

Angina:
- Stable
- Unstable

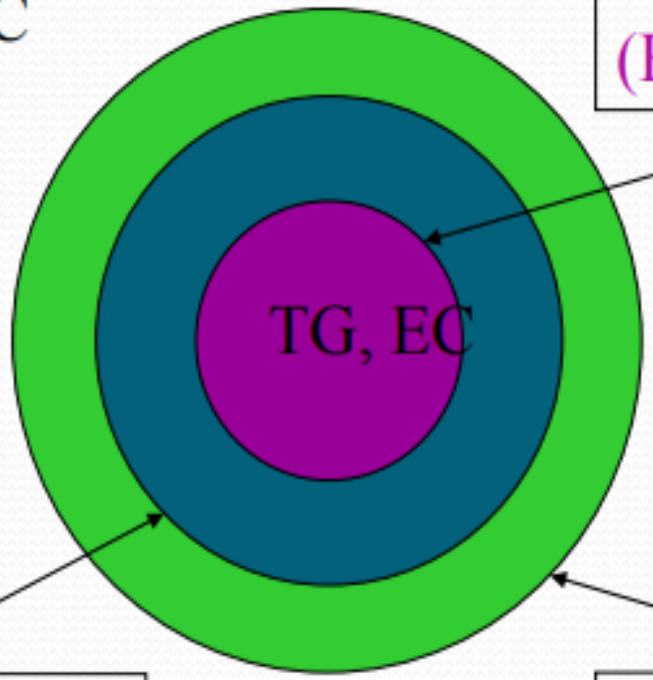
Peripheral arterial disease:
- Intermittent claudication
- Rest Pain
- Gangrene
- Necrosis

أهداف المعالجة Treatment goals

- تتكون شحوم الدم غالباً من الليبوبروتينات lipoproteins (جزيئات كروية كبيرة مكونة من الدسم lipids وبروتينات نوعية تدعى apolipoproteins
- إن الليبوبروتينات المهمة سريرياً تشمل كلاً من LDL، VLDL، الشيلوميكرون chylomicrons، HDL
- إن معدل حدوث أمراض القلب الإكليلية يتناسب طرداً مع المستويات المرتفعة من الكوليستيرول الكلي في الدم وبشكل أقوى مع LDLc
- المستويات المرتفعة من HDLc تترافق مع نقص خطر حدوث أمراض القلب
- الهدف الأول في المعالجة الخافضة للشحوم هو خفض مستويات LDLc
- تختلف مستويات الشحوم المرغوبة باختلاف عوامل الخطورة القلبية الوعائية ووجود أمراض القلب الإكليلية

Lipoproteins

Size < RBC



Lipids or Fats
(Hydrophobic)

Phospholipids
Free Cholesterol
(Hydrophilic)

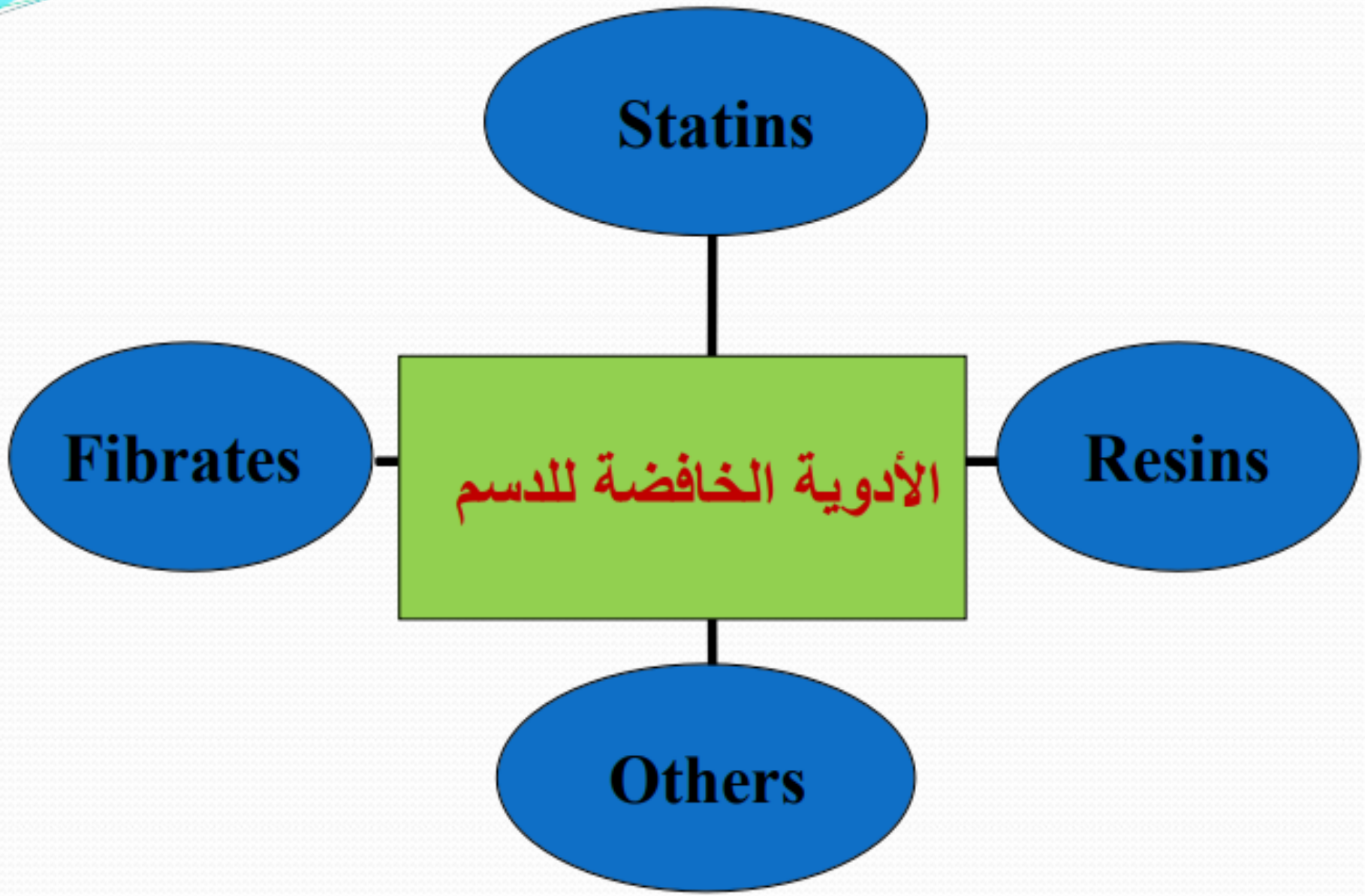
Apoproteins A, B, C, E, (a)

الخيارات العلاجية في زيادة الشحوم الثلاثية

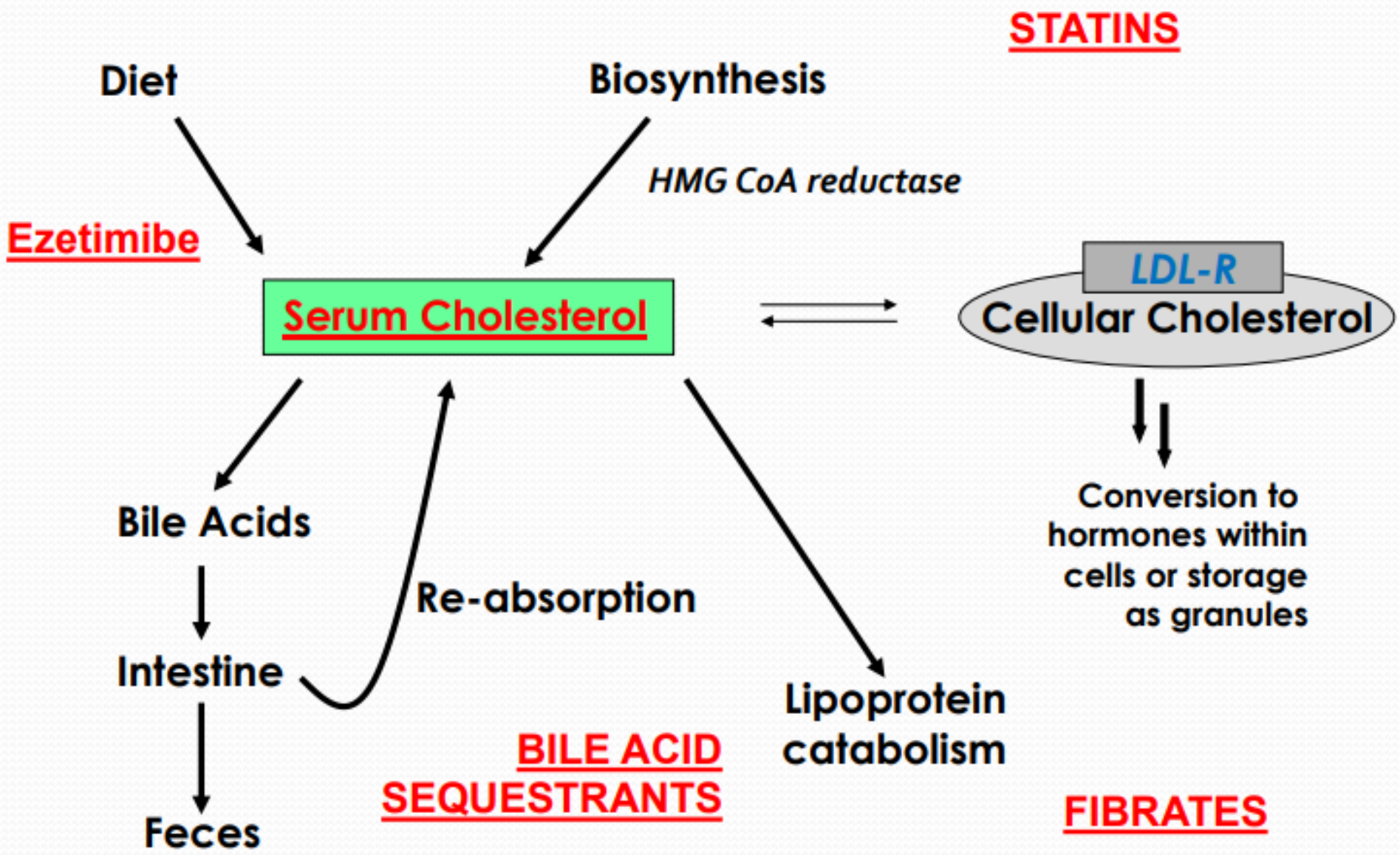
- إن الزيادة في الشحوم الثلاثية TG تترافق بشكل مستقل مع زيادة خطر حدوث أمراض القلب الإكليلية CHD
- يشكل تبديل نمط الحياة (الحمية، النشاط الفيزيائي) الخيار الأول في معالجة زيادة الشحوم الثلاثية
- يعتبر النياسين Niacin ومشتقات الفيبرات fibrates أكثر الأدوية فعالية في معالجة زيادة الشحوم الثلاثية
- إن خفض الشحوم الثلاثية يعد من الفوائد الثانوية للمعالجة بالستاتينات statins (الفائدة الأولية هي خفض LDL)

الأدوية الخافضة للدسم

- يوجد العديد من الأدوية الخافضة لشحوم الدم وهي تعمل بآليات مختلفة:
  - ↓ إنتاج الليبوبروتينات
  - ↑ تخرب الليبوبروتينات
  - ↓ امتصاص الكوليستيرول
  - ↑ إزالة الكوليستيرول من الجسم
- تستعمل الأدوية الخافضة للشحوم كلاً على حدة أو تشرك مع بعضها البعض
- يجب أن تترافق هذه الأدوية مع حمية مناسبة بالإضافة إلى تصحيح عوامل الخطورة القلبية الوعائية


Statins
Fibrates
الأدوية الخافضة للدسم
Resins
Others

Strategy for Controlling Hyperlipidemia



مثبطات الـ HMG-Co A reductase

- تدعى أيضاً الستاتينات statins وهي تثبط الـ 3-hydroxy-methyl glutaryl coenzyme A reductase التي تحفز تحول HMG-Co A إلى mevalonic acid
- تخفض هذه الأدوية مستويات LDL المرتفعة مؤدية إلى إنقاص معدلات الحوادث الإكليلية والوفيات الناجمة عن أمراض القلب الإكليلية
- تشكل الخط الأول والأكثر فعالية في معالجة المرضى الذين لديهم زيادة في LDL cholesterol
- لقد تم إثبات أهمية خفض LDL بالـ statins عند:

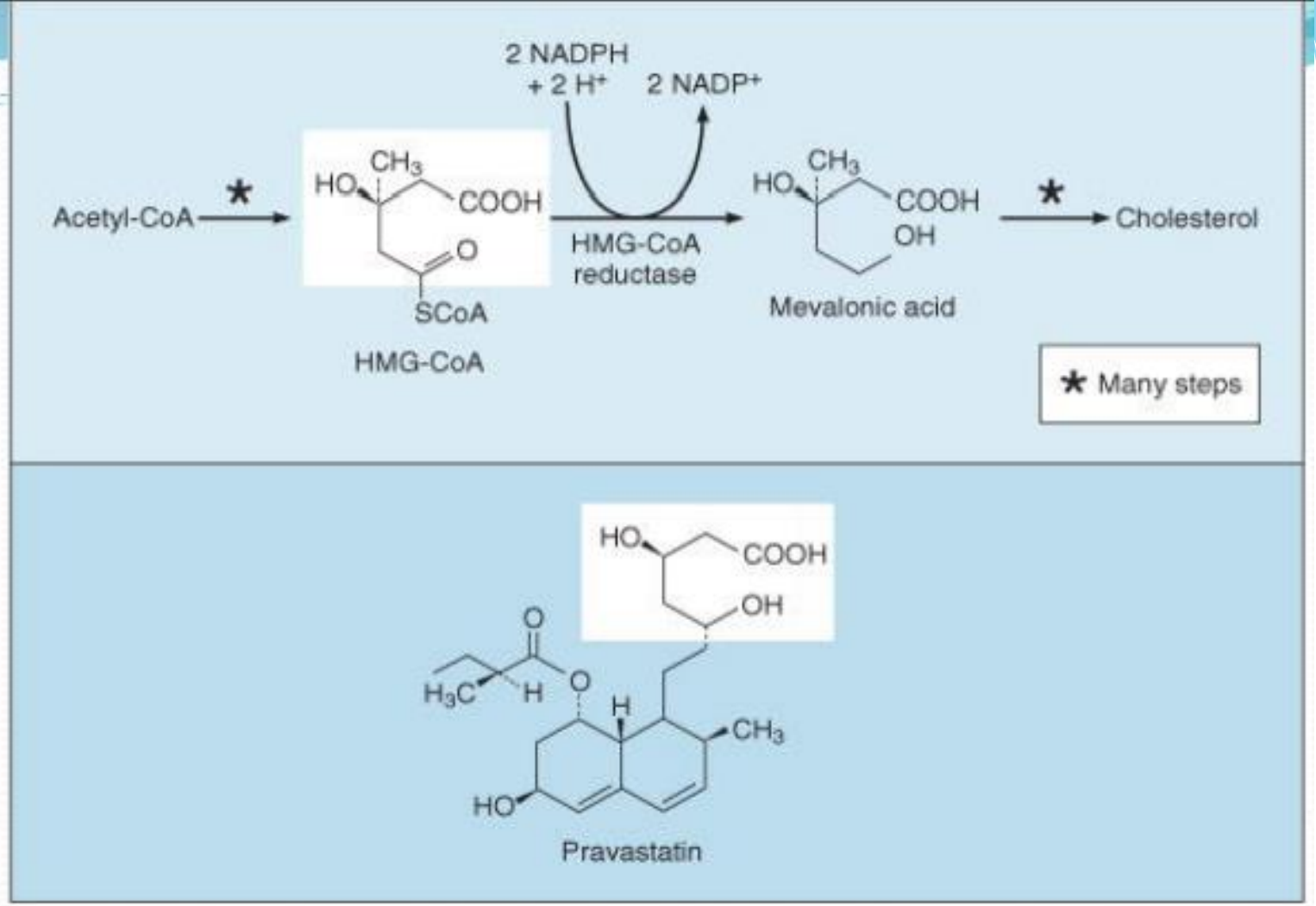
ـ المرضى الذين لديهم أمراض قلب اكليلية CHD مع أو بدون زيادة في شحوم الدم

ـ الرجال الذين لديهم زيادة في شحوم الدم لكن بدون CHD معروفة

ـ الرجال والنساء الذين لديهم مستويات طبيعية من الكوليستيرول الكلي و LDL وليس لديهم CHD معروفة

مثبطات

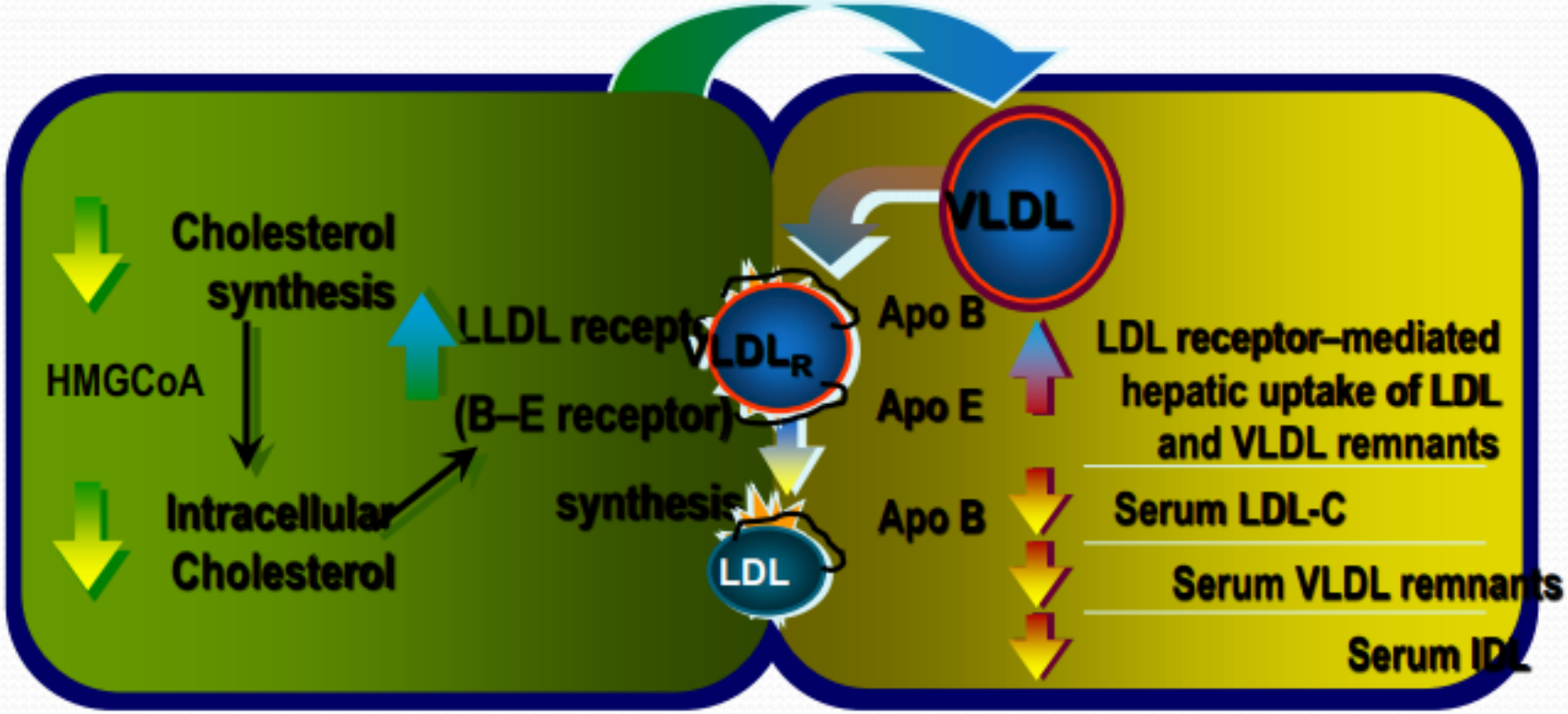
HMG-CoA reductase



© Elsevier. Brenner: Pharmacology 2e - www.studentconsult.com

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.

آلية تأثير الـ Statins



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

الحرائك الدوائية لـ Statins

- يمتص الـ Pravastatin والـ Fluvastatin بشكل كامل تقريباً بعد الإعطاء الفموي أما الـ Lovastatin والـ Simvastatin فتمتص بنسبة 30-50 %
- يتميز الـ Simvastatin والـ Lovastatin بأنهما عبارة عن طلائع دوائية prodrugs تتحول بالحلمهة إلى مستقلبات فعالة
- تستخلص من قبل الكبد (النسيج الهدف) بعد أن تستقلب بشكل كبير بالعبور الكبدي الأولي
- تطرح بصورة رئيسية في الصفراء والبراز مع بعض الإطراح الكلوي
- يتراوح العمر النصفي بين 1,5-2 ساعة عادة باستثناء الـ Atorvastatin (حوالي 14 ساعة) والـ Rosuvastatin (حوالي 19 ساعة)
- يعتبر الـ Atorvastatin الـ Rosuvastatin أقوى هذه المركبات يليهما Simvastatin و Pravastatin ثم Lovastatin و Fluvastatin

الحرائك الفارماكولوجية لل Statins

	Bioavailability	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%	

الجرعات العلاجية من Statins

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

الاستعمالات السريرية لـ Statins

- الوقاية الثانوية لإحتشاء العضلة القلبية عند المرضى الذين يشكون من أعراض إمراض تصلب شرياني (خناق صدر، هجمة قصور تروية عابر) وبعد احتشاء العضلة القلبية الحاد أو السكتة
- الوقاية البدئية لإمراض شرياني عند المرضى ذوي الخطر الشديد بسبب ارتفاع تركيز الكوليستيرول في البلاسما وخاصةً عند الذين يملكون عوامل خطر أخرى للإصابة بتصلب الشرايين
- يخفض الـ Atorvastatin كوليستيرول البلاسما عند مرضى ارتفاع الكولستيرول الدموي العائلي ذوي الزيجوت المتجانس الألائل (homozygous)
- تعطى الـ statins غالباً بالمشاركة مع بقية الأدوية الخافضة للشحوم
- في حوالي ربع الحالات لا تكفي المعالجة بالـ statins للوقاية من الحوادث الإكليلية (يجب اللجوء إلى الحمية أو النشاط الفيزيائي أو أدوية أخرى)

الاستعمالات السريرية لـ Statins

- تكون هذه الأدوية فعالة في خفض مستويات الكوليستيرول في جميع أشكال فرط شحوم الدم hyperlipidemias
- تكون الـ statins أقل فعالية عند مرضى ارتفاع الكولستيرول الدموي العائلي ذوي الزيجوت المتجانس الألائل homozygous (بسبب نقص مستقبلات LDL)
- في حوالي ربع الحالات لا تكفي المعالجة بـ statins للوقاية من الحوادث الإكليلية وبالتالي لا بد من استعمال وسائل إضافية (الحمية، النشاط الفيزيائي، أدوية أخرى)

التأثيرات غير المرغوبة adverse effects

- تأثيرات جانبية مشتركة: صداع، آلام عضلية، تعب، عدم تحمل هضمي، علامات أنفلونزا
- ارتفاع إنزيمات الكبد: (0,5-2,5 %) من الحالات وهي ترتبط بالمقدار
- اعتلال عضلي myopathy عند 0,2-0,4 % من المرضى
- حالات نادرة من الانحلال العضلي rhabdomyolysis
- 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 statins
- يمنع استعمال هذه الأدوية أثناء الحمل والإرضاع وعند الأطفال والمراهقين

التأثيرات الفارماكودينمائية الواعدة للـ statins

- تحسين الوظيفة الاندوتليالية
- ↓ الالتهاب الوعائي والتجمع الصفيحي
- تأثير مضاد للتخثر
- ثبات اللوحات العصيدية
- زيادة التوعية الجديدة في النسج المصابة بقصور التروية
- تفاقم انحلال الفيبرين
- تثبيط المناعة
- موت الخلايا الهادمة للعظم (osteoclasts) وزيادة في اصطناع وفعالية الخلايا البانية للعظام (osteoblasts)