# مقرر الكيمياء الصيدلية ( 1 )
# Pharmaceutical Chemistry – 1

## الأدوية القلبية الوعائية IV- V

# Cardiovascular Agents IV- V

الأستاذ الدكتور عادل نوفل

2020-2021

جميع الحقوق محفوظة

# IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم
# ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

- السبب الرئيسي لحدوث الموت في العالم الغربي حاليا هو المرض القلبي الوعائي الذي يشكل فيه التَصَلُّبُ العَصيدِيّ atherosclerotic القسم الأكبر .

- رغم إن العديد من العوامل السببية لهذا المرض معروفة ( البدانة , النظام الغذائي , الكرب ...) , فانه يمكن أن يعالج إما بالأدوية أو بالجراحة .

- إن فَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم hyperlipidemia هو العامل الرئيسي المؤهب لهذا المرض الذي يدعى مرض القلب التصلب العصيدي atherosclerotic heart disease , وهو مصطلح لوصف المستويات البلازمية العالية من الشحوم التي تتواجد بشكل بروتينٌات شَحْمِيّة lipoproteins .

- إن فَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم قد يكون سببها المُسْتَبْطِن أمراض أخرى تكتنف الكبد أو الكلية أو البنكرياس أو الدرق أو تعزى لأي سبب آخر .

# IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم

# ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

## Lipoprotein Classes أصناف شحميات الدم

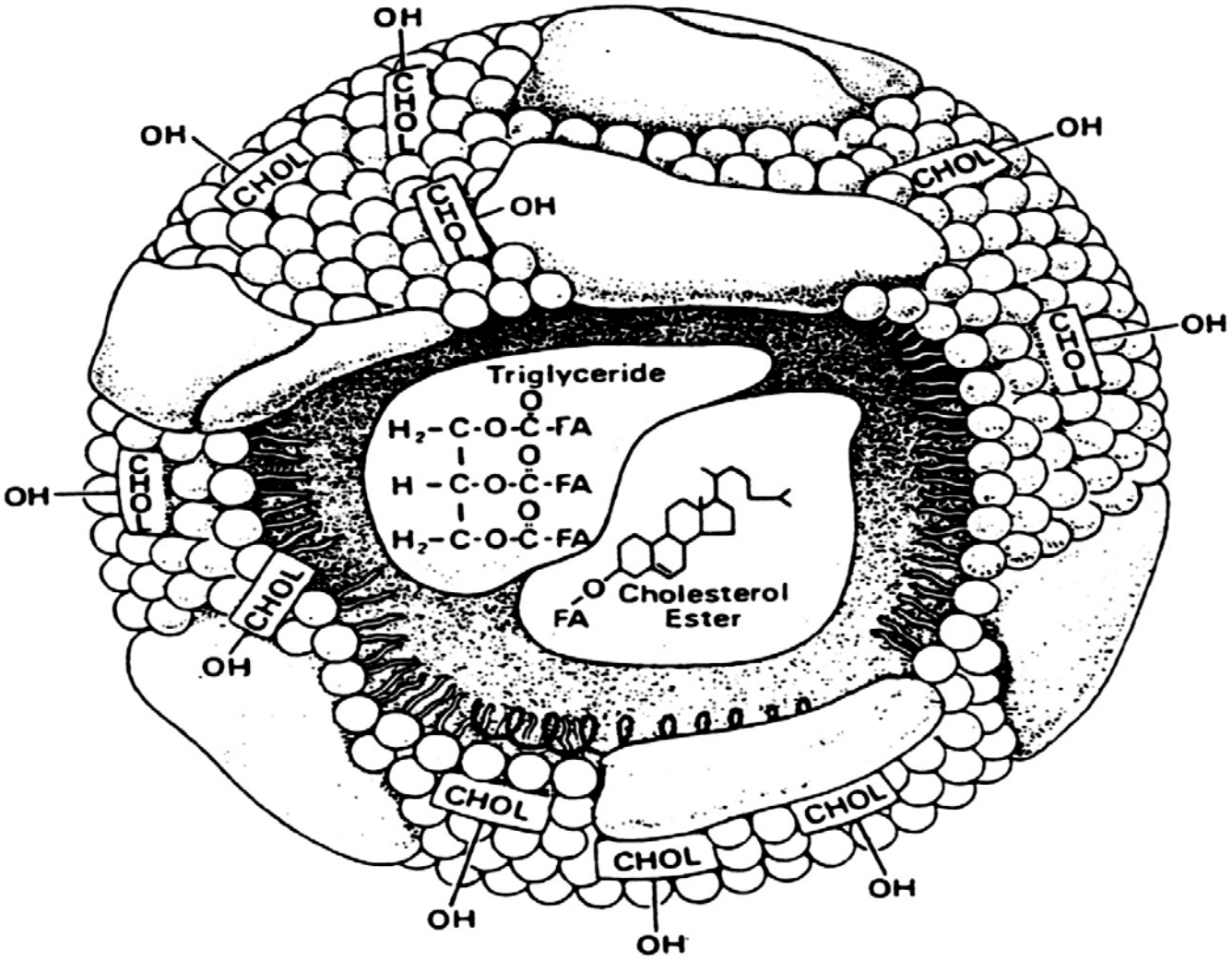



**Figure 19–23** ■ Hypothetical model of lipoprotein particle.

# IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم

# ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

## Lipoprotein Classes أصناف شحميات الدم

**TABLE 19–6 Characterization of Hyperlipoproteinemia Types**

| Hyperlipo-proteinemia | Abnormality | | Appearance of Plasma[a] | Triglycerides | Total Cholesterol |
|---|---|---|---|---|---|
| | Electrophoresis | Ultracentrifuge | | | |
| I | Massive chylomicronemia | Clear: creamy layer of chylomicronemia on top | Massively elevated | Slightly to moderately elevated | |
| IIa | β-Lipoproteins elevated | LDL increased | Clear | Normal | Heavily elevated |
| IIb | Pre-β-lipoproteins elevated | LDL + VLDL increased | Slightly turbid | Slightly elevated | Heavily elevated |
| III | Broad β-lipoprotein band | VLDL/LDL of abnormal composition | Slightly turbid to turbid | Elevated | Elevated |
| IV | Pre-β-lipoproteins elevated | VLDL increased | Turbid | Moderately to heavily elevated | Normal to elevated |
| V | Pre-β-lipoproteins elevated: chylomicronemia | VLDL increased: chylomicronemia | Turbid: on top, chylomicronemia | Massively elevated | Slightly elevated |

Adapted from Witte, E. C.: Prog. Med. Chem. 11:199, 1975.
[a]After having been kept standing at 4°C for 25 hours.

# IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم

# ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

## أصناف شحميات الدم Lipoprotein Classes

يمكن فصل شحميات الدم المتنوعة من البلازما بتقنية التَنْبيذُ الفائِق ultracentrifugal techniques الى الاصناف التالي :

I. كيلومكرونات chylomicrons,
II. البروتيناتُ الشَّحْمِيَّةُ الوَضيعةُ الكَثافَة very-lowdensity lipoprotein (VLDL) .
III. البروتيناتُ الشَّحْمِيَّةُ المُتَوَسِّطَةُ الكَثافَة intermediate-density lipoprotein (IDL), .
IV. البروتينُ الشَّحْمِيُّ الخَفيضُ الكَثافة low-density lipoprotein (LDL), .
V. البروتينُ الشَّحْمِيُّ المُرْتَفِعُ الكَثافَة high-density lipoprotein (HDL).

# IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم

# ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

## Classification of drug groups تصنيف مجموعات الأدوية

1- **Fibric Acids** : Gemfibrozil, Fenofibrate , Clofibrate

-مُشتقات حمض الفيبريك Dextrothyroxine Sodium,

2- **Bile Acids sequestrant resins**: Cholestyramine Resin, Colestipol, Colesevelam - راتينات احتجاز حموض الصفراء

3- **Nicotinic Acid** - حمض النيكوتينيك-

4- **HMG-CoA reductase inhibitors ( Statins )** :

Lovastatin, Pravaststin, Simvastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Cerivastatin,rusovastatin

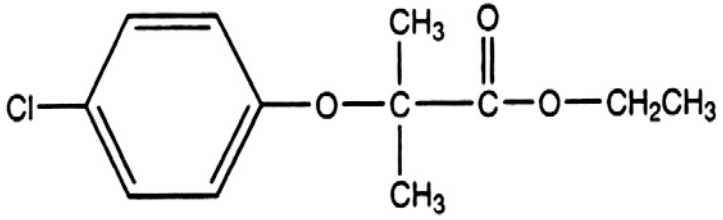
مُثبطات مُخْتَزِلَة [إنزيم] هيدروكسي ميثيل غلوتارات كوانزيم A

5- **Miscilleneouce**: Probucol-مختلفة

## IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

# I. مُشتقات حمض الفيبريك Fibric Acid derivatives.

## 1 - كلوفيبرات Clofibrate




Clofibrate
(Atromid)

Clofibrate,ethyl 2-(p-chlorophenoxy)-2-methylpropionate (Atromid-S),

1) سائل عديم اللون الى اصفر شاحب , ذو رائحة خفيفة وطعم وصفي .ينحل في المذيبات العضوية ولا ينحل بالماء.

2) يُعد الكلوفيبرات دواء الاختيار لمعالجة النمط الثالث type III فرط شحميات الدم (ثُلاَثِيُّات الغليسريد + كولِيسْتيرول TG+CL),

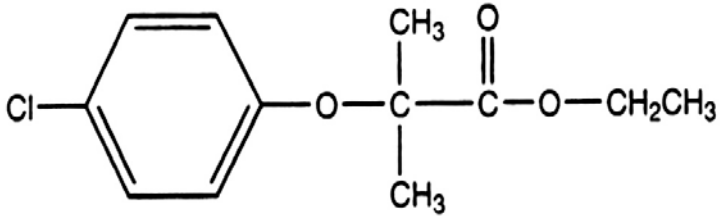
3) يمكن ان يخفض التراكيز البلازمية لثُلاَثِيّاتُ الغليسريد و الكولِيسْتيرول .

4) يعزز ايضا نزع لثُلاَثِيّاتُ الغليسريد من الدم .

## IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

# I. مُشتقات حمض الفيبريك Fibric Acid derivatives.

## 1 - كلوفيبرات Clofibrate




Clofibrate
(Atromid)

5) يتحمل الجسم الكلوفيبرات بشكل جيد وقد يسبب أعراضا ثانوية كالغثيان واضطرابات معوية .

6) إذا كان المريض يتناول مضادات التخثر بالتزامن مع فيجب تخفيض الدواء المضاد للتخثر إلى الثُلث أو النصف حتى يبقى زمن البرثرومبين بحدوده المرغوبة.

500 mg orally 4 times a day

**Clofibrate,ethyl 2-(p-chlorophenoxy)-2-methylpropionate (Atromid-S),**

## IV. أدوية مضادة لفَرْطُ حميات الدَّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

# I. مُشتقات حمض الفيبريك .Fibric Acid derivatives

## 2 – فينوفيبرات Fenofibrate

**الصفات CHARACTERS : مسحوق**
بلوري ابيض ,لاينحل بالماء وقليل الانحلال بالغول.

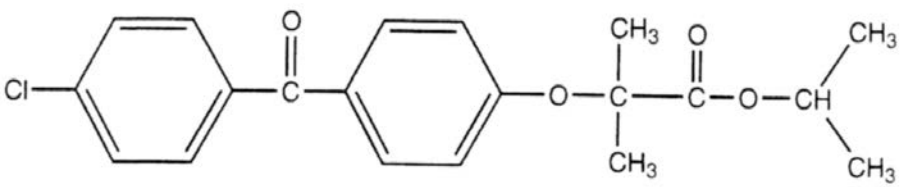
**الاستعراف IDENTIFICATION:**

1- يعطي طيف امتصاص وصفي في الأشعة تحت الحمراءIR.

2- درجة الانصهار بين 79 و 82 .

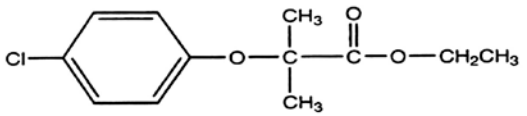
**المقايسة ASSAY:**

باستشراب السائل liquid chromatography



Fenofibrate
(Tricor)

**Fenofibrate. 2-[4-(4-chlorobenzoyl ) phenoxy]-2-methylpropanoic acid 1-methylethyl ester (Tricor),**



Clofibrate
(Atromid)

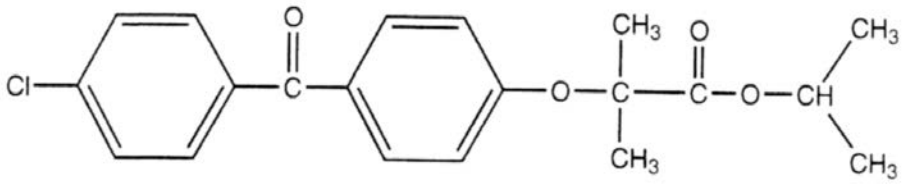
## IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

# I. مُشتقات حمض الفيبريك Fibric Acid derivatives.

## 2 – فينوفيبرات Fenofibrate

### علاقة البنية -التأثير– Structure activity relationship (SAR):

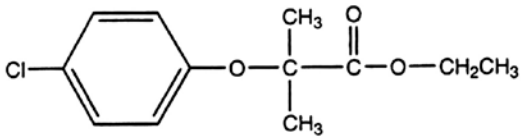
1) يملك الفينوفيبرات ملامح بنيوية متشابهة مع بنية الكلوفيبرات والفرق الرئيسي انه يحمل حلقة عطرية ثانية.



Fenofibrate
(Tricor)

2) إن وجود هذه الحلقة الثانية يُضفي عليه خاصية الألفة للشحم lipophilic character أكثر فينحل في الشحوم وهذا يؤدي إلى زيادة قوته الفارمكولوجية في تخفيض شحميات الدم .

**Fenofibrate. 2-[4-(4-chlorobenzoyl ) phenoxy]-2-methylpropanoic acid 1-methylethyl ester (Tricor),**



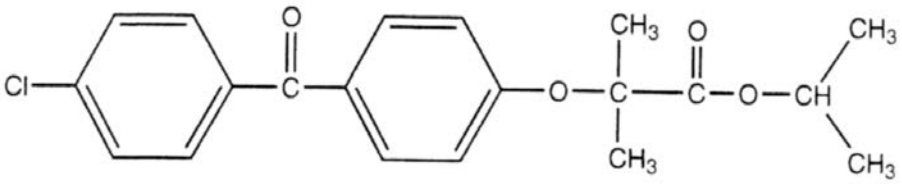
Clofibrate
(Atromid)

3) إن هذا التعديل في البنية يؤدي إلى تخفيض مقداره اليومي المطلوب أكثر مما للكلوفيبرات .

## IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

# I. مُشتقات حمض الفيبريك Fibric Acid derivatives.

## 2 – فينوفيبرات Fenofibrate



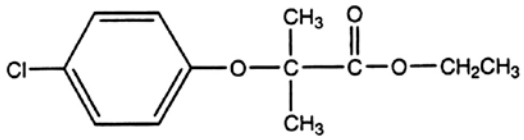
Fenofibrate
(Tricor)

**Fenofibrate. 2-[4-(4-chlorobenzoyl ) phenoxy]-2-methylpropanoic acid 1-methylethyl ester (Tricor),**

المقدار اليومي Daily dose:

في معالجة فَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم hyperlipoproteinemias:

200 – 400 ملغ مقسمة الى عدة جرعات تؤخذ مع الطعام .



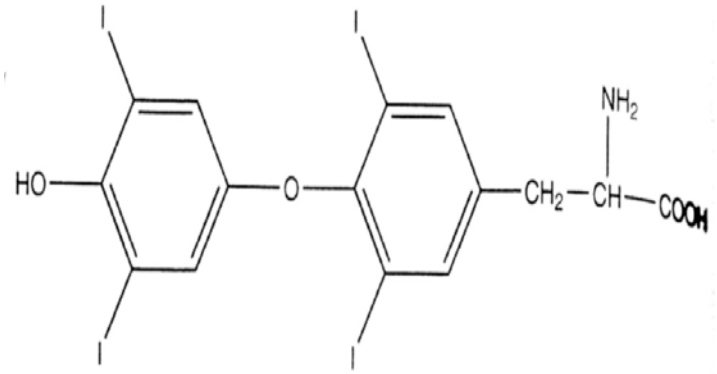
Clofibrate
(Atromid)

## IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

# I. مُشتقات حمض الفيبريك Fibric Acid derivatives.

### 3 – الديكستروثيروكسين الصودي
### Dextrothyroxine Sodium

**الصفات CHARACTERS** : مسحوق اصفر إلى شاحب ,قليل الانحلال بالماء . ثابت بالهواء الجاف لكن لونه يزول عند التعرض للضوء فيجب إن يخزن بعيدا عن الضوء.



Dextrothyroxine
(Choloxin)

**الخواص والتأثير الفارمكولوجي والاستعمال:**

1) تملك الهرمونات التي تفرزها الغدة الدرقية تأثيرات خافضة للشحوم إلى جانب تأثيراتها الأخرى المعروفة.

2) إن اكتشاف انه ليس كل مكونات الخلاصة الدرقية لها التأثيرات الفيزيولوجية نفسها أدى إلى البحث عن مُجانِسات (من نفس الجنس) congeners تكون خافضة للكوليستيرول وليس لها التاثيرات مثل الذبحة الصدريةangina pectoris والخفقان palpitationوالفشل ألاحتقاني . congestive failure

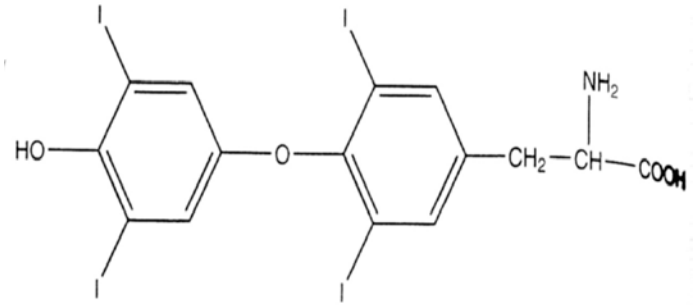
**O−(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)-3,5-diiodo-n-tyrosine monosodium salt hydrate, sodium D-3,3',5,5'-tetraiodo-thyronine (Choloxin),**

## IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

# I. مُشتقات حمض الفيبريك Fibric Acid derivatives.

## 3 – الديكستروثيروكسين الصودي Dextrothyroxine Sodium

3) كانت نتيجة تلك البحوث اكتشاف ديكستروثيروكسين-D Thyroxine وان استعماله خافضا للكوليستيرول بالمقدار المطلوب يجب أن لا يكون ملوثا بمكونات خلاصة الدرق الأخرى Lthyroxine وإلا فتظهر التأثيرات الأخرى (الذبحة الصدرية angina pectoris والخفقان palpitation والفشل الاحتقاني congestive failure ).



Dextrothyroxine
(Choloxin)

4) يتم عزل D-thyroxine نقيا( 99%) عن Lthyroxine باستعمال L-amino acid oxidase التي تستخرج من سُم الأفعى والتي تخرب Lthyroxine .

5) يبدو ان آلية عمل D-Thyroxine كخافض للكوليستيرول انه يسبب تقويض أكسَدي للكوليستيرول في oxidative catabolism الكبد ويحوله إلي حموض الصفراء bile acids. مما يخفض مستوياته في الجسم. .

O−(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)-3,5-diiodo-n-tyrosine monosodium salt hydrate, sodium D-3,3',5,5'-tetraiodothyronine (Choloxin),

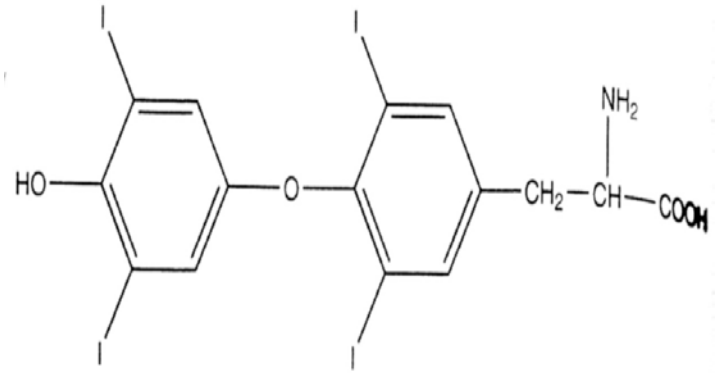
## IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

# I. مُشتقات حمض الفيبريك Fibric Acid derivatives.

### 3 – الديكستروثيروكسين الصودي
### Dextrothyroxine Sodium

6) رغم ان الديكستروثيروكسين الصودي لا يثبط التخليق البيولوجي biosynthesis للكوليستيرول إلا انه يزيد عدد مُستقبلات ال LDL (LDL receptors ) فيعزز نزع ال LDL من البلازما

7. ان استعمال الديكستروثيروكسين الصودي في معالجة فَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم ليس بدون تاثيرات ثانوي مثل زيادة اعراض الذبحة الصدرية angina pectoris والخفقان cardiac arrhythmias.



Dextrothyroxine
(Choloxin)

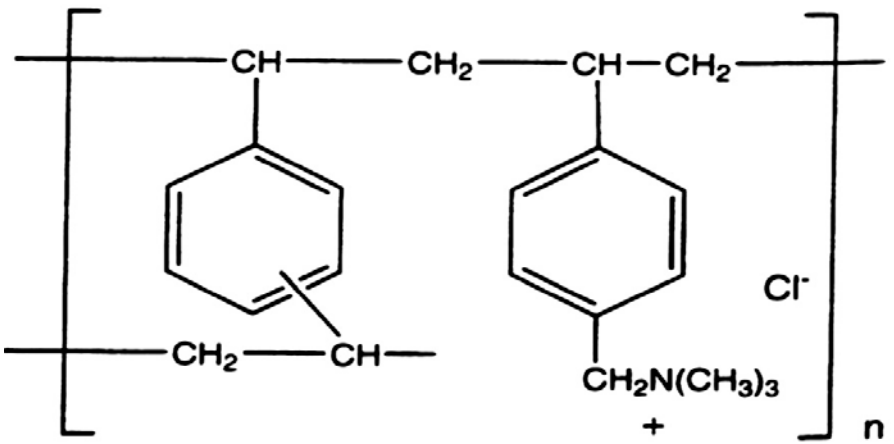
**O−(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)-3,5-diiodo-n-tyrosine monosodium salt hydrate, sodium D-3,3',5,5'-tetraiodo-thyronine (Choloxin),**

## IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

### II. راتينات احتجاز حموض الصفراء Bile Acids sequestrant resins.

### 1 - راتين الكوليستيرامين Cholestyramine Resin

1) هو الشكل الكلوريدي chloride form للراتين مبادل الانيونات القلوي القوي strongly basic anion-exchange resin . هو بَلْمَرٌ مُشْتَرَك copolymer للستيرين مع ثُنائِيُّ الفاينِيل بنزين divinylbenzene مع مجموعات وظيفية للامونيوم الرباعي quaternary ammonium functional groups.




Cholestyramine Resin
(Cholybar)
(Questran)

2) يفيد راتين الكوليستيرامين في تخفيض شحوم البلازما ; إن تخفيض كميات الحموض الصفراوية المُعاد امتصاصها reabsorbed bile acids يؤدي إلى زيادة تقويض الكوليستيرول في الكبد إلى حموض صفراوية .

3) يُعد راتين الكوليستيرامين أحد أكثر الأدوية مأمونية بسبب انه لا يُمتص من قبل جهاز الهضم فلا يسبب تأثيرات سُمية جهازية systemic toxic effects.

## IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

### II. راتينات احتجاز حموض الصفراء Bile Acids sequestrant resins.

### 1 - راتين الكوليستيرامين Cholestyramine Resin

4) إن إنقاص كمية الحموض الصفراوية المُعادة إلى الكبد يُؤدي إلى زيادة تقويض الكوليستيرول الكبدي breakdown of hepatic cholesterol .

5) رغم أن التخليق الحيوي للكوليستيرول biosynthesis قد ازداد , إلا إن معدل تقويضه اكبر وهذا يسبب انخفاض واضح في مستويات الكوليستيرول البلازمية من خلال التأثير في تصفية ال LDL LDL clearance.

6) ان زيادة مُستقبلات ال LDL LDL receptors في الكبد التي تحدث عندما ينخفض تركيز الكوليستيرول فيه يسبب اعادة انتاج هذه الحادثة الكيميائية الحيوية biochemical event. .

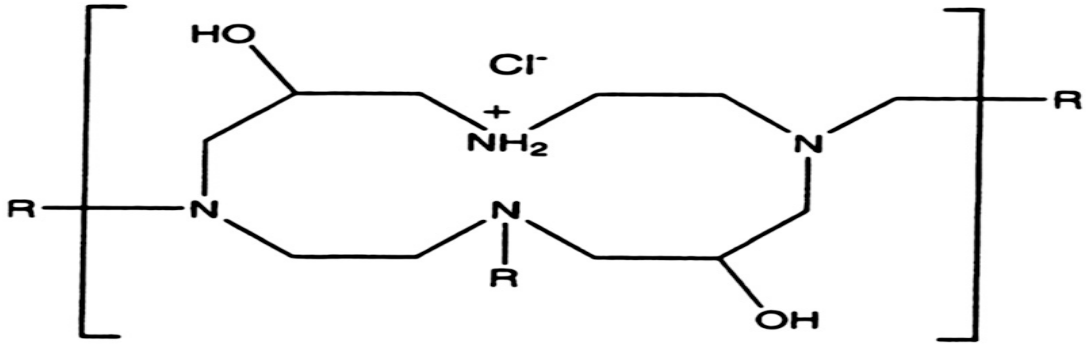
7) يُعد راتين الكوليستيرامين دواء الاختيار لمعالجة النمط الثاني type IIa من فَرْطُ بروتيناتِ الدَّمِ الشَّحْمِيَّة hyperlipoproteinemia .

8) عندما يستعمل مع نظام غذائي مضبط فانه يخفض البروتينات الشحمية بيتا

## IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

### II. راتينات احتجاز حموض الصفراء Bile Acids sequestrant resins.

### 2 – هيدروكلوريد الكوليستيبول Colestipol Hydrochloride




Colestipol
(Colestid)

1) مركب ذو وزن جُزيئي كبير, بَلْمَرٌ مُشْتَرَك : tetraethylenepentamine and epichlorohydrin .

2) يلعب دور مبادل –انيوني من نوع الراتين الحاجز لحموض الصفراء مشابها للكوليستيرولامين .

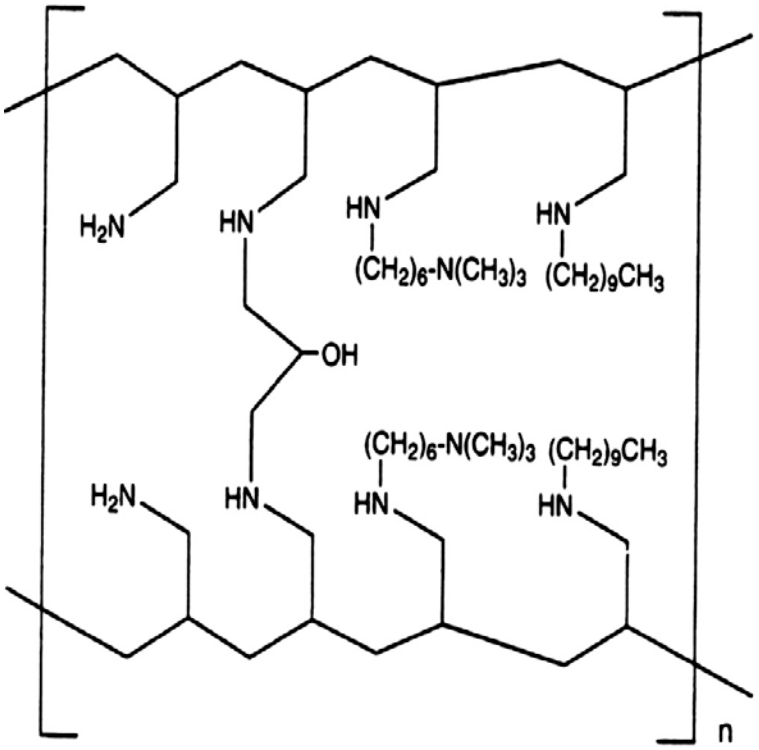
3) ينقص هيدروكلوريد الكوليستيبول مستويات الكوليستيرول دون ان يؤثر في الشحوم الثلاثية , يبدو انه يفيد في معالجة فَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم- النمط 11

## IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

### II. راتينات احتجاز حموض الصفراء Bile Acids sequestrant resins.

## 3 - الكوليسفيلام Colesevelam

1. احد الأدوية الحديثة من هذه المجموعة .
2. يبدو إن بنيته تشبه بنية المركبين السابقين , لكنها لاتحتوي على ايونات الكلوريد وبالتالي فالكوليسفيلام ليس راتينا مبادلا للايونات anion-exchange resin.
3. الكوليسفيلام غير المركبين السابقين لان استعماله لا يسبب الإمساك constipation . وان سبب ذلك هو انه يستطيع التقاط ( قبط) الماء بسبب الفته لجذر الهيدروكسيل ( رابط هيدروجيني ) وهذا يؤدي إلى الليونة.



Colesevelam
(Welchol)

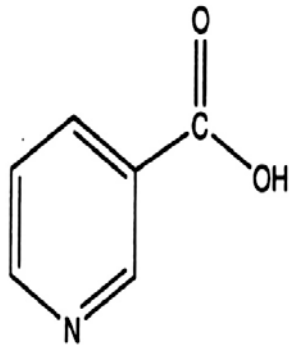
## IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

### III. حمض النيكوتينيك Nicotinic Acid

**Nicotinic acid, 3-pyridinecarboxylic acid (Niacin), حمض النيكوتينيك**

1) يخفض حمض النيكوتينيك التخليق الحيوي لل VLDL وبالتالي منتجاته البلازمية : IDL- LDL .
2) يخفض مستويات الكوليستيرول البلازمية بسبب تخفيض ال LDL الناجمة عن ال VLDL .
3) يفيد في معالجة كل أنماط فَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم ماعدا النمط 1 عندما يستعمل بجرعات اكبر من تلك التي تستعمل بوصفه فيتامينا .
4) رغم نه دواء الاختيار لمعاجة فَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم- النمط 11, فان استعماله محدود بسبب التاثيرات الثانوية ( موسع أوعية ).

المقدار اليومي Daily dose: 3- 6 غرام مقسمة إلى عدة جرع إثناء الطعام ( لأجل تخفيض تخريش المعدة )



Nicotinic Acid
(Niacin)

## IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

# IV. مُثبطات مُخْتَزِلَة [إنزيم] هيدروكسي ميثيل غلوتارات كوانزيم A ( الستاتينات)
# HMG-CoA reductase inhibitors ( Statins )

1. تقوم الادوية الخافضة لشحوم الدم من مجموعة الستاتينات **بتثبيط** انزيم- HMG CoA reductase المسؤول عن تحويل ال HMG-CoA إلى mevalonate في مسار **التخليق الحيوي** للكوليستيرول .
2. إن نشاط HMG-CoA reductase هي أيضا تحت التنظيم الارتجاعي feedback regulation . **عندما يتوافر الكوليستيرول بمستويات كافية لاحتياجات الجسم فيتوقف نشاط إنزيم** HMG-CoA reductase .
3. إن مستويات الكوليستيرول البلازمية المرتفعة تترابط مع المرض القلبي الوعائية. ومن بين شَحْمِيَّاتِ الدَّم البلازمية فان ال LDL يحتوي على معظم الكوليستيرول .
4. ان مصدر الكوليستيرول لدى البشر هو من التغذية ومن التخليق الحيوي الجديد de novo synthesis مع ارجاع HMG-CoA بواسطة HMGCoA reductase.

## IV. مُثبطات مُخْتَزِلَة [إنزيم] هيدروكسي ميثيل غلوتارات كوانزيم A ( الستاتينات)
## HMG-CoA reductase inhibitors ( Statins )

5. إن ال LDL هو الذي ينقل الكوليستيرول إلى الخلايا المحيطية .

6. من المقبول حاليا أن مستويات الكوليستيرول البلازمية تنخفض بشكل فعال عبر تخفيض مستويات ال LDL . ولهذا تُعد جَمْهَرَةٌ population مستقبلات LDL عاملا مهما في تصفية clearing مستويات الكوليستيرول البلازمية .

7. إن مثبطات إنزيم HMG-CoA reductase تلعب دورا رئيسيا في إحصار المقر النشط لهذا الإنزيم , ولهذا الدور تأثيرين يظهران في مستويات الكوليستيرول البلازمية : فمثبطات هذا الإنزيم من جهة تنقص التخليق الحيوي الجديد للكوليستيرول ومن جهة أخرى فإنها تسبب زيادة في مستقبلات ال LDL الكبدية .

## IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

### IV. مُثبطات مُخْتَزِلَة هيدروكسي ميثيل غلوتارات كوانزيم A ( الستاتينات) HMG-CoA reductase inhibitors ( Statins )

8. تُعد مُثبطات مُخْتَزِلَة [إنزيم] هيدروكسي ميثيل غلوتارات كوانزيم A مفيدة في معاجلة فرط كوليستيرول الدم العائلي (الوراثي) familial hypercholesteremia.

9. ثمة ثلاثة أدوية من هذه المجموعة ( مواد طبيعية يستحصل عليها من منتجات تخمر بعض الفطريات ) هي اللوفاستاتين lovastatin والسيمفاستاتين simvastatin والبرافاستاتين pravastatin حيث شكلت القائمة المعتمدة بداية لمعالجة فَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم.

## IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

### IV. مُثبطات مُخْتَزِلَة هيدروكسي ميثيل غلوتارات كوانزيم A ( الستاتينات) HMG-CoA reductase inhibitors ( Statins )

10. إن للمركبات الثلاثة السابقة بنية كيميائية مشابهة لبنية رُكازة هيدروكسي ميثيل غلوتارات كوانزيم A لانزيم مُخْتَزِلَة [إنزيم] هيدروكسي ميثيل غلوتارات كوانزيم A (HMG-CoA reductase):

- تُعد بنيتا اللوفاستاتين lovastatin والسيمفاستاتين simvastatin من مركبات اللاكتون lactones من طلائع الأدوية prodrugs , وينشطان بواسطة الحَلْمَهَة (شطر مركب بإقحام الماء) hydrolysis في الكبد الى حمض البيتا هيدروكسي-β hydroxy acids الموافق لكل منهما .
- اما البرافاستاتين Pravastatin فهو دواء drug يؤثر مباشرة ويستعمل بشكل ملح صودي لحمض البيتا هيدروكسي β-hydroxy acid .

11. هناك ستاتينات اخرى يستحصل عليها تخليقيا obtained synthetically تستعمل لمعالجة فَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم وفرط كوليستيرول الدم العائلي (الوراثي) familial hypercholesteremia .

## IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

### IV. مُثبطات مُخْتَزِلَة هيدروكسي ميثيل غلوتارات كوانزيم A ( الستاتينات) HMG-CoA reductase inhibitors ( Statins )

**الاستعمال Uses:** فرط كوليستيرول الدم hypercholesterolemia وفرط شحميات الدم العائلية familial combined hyperlipidemia .

**مضادات الاستطباب Contrandications :** الحساسية للستاتينات , المرضى الذين لديهم مرض كبدي نشط , المرضى الذين لديهم مستويات مرتفعة من إنزيمات الكبد ناقلات الامين transaminase , الحمل والإرضاع .

**احتياطات الاستعمال Precautions :** إن استعمال مُثبطات هيدروكسي ميثيل غلوتارات كوانزيم A ( الستاتينات) HMG-CoA reductase inhibitors ( Statins ) قد ترفع مستويات انزيمات الكرياتينين فوسفوكيناز creatinine phosphokinase (CPK) وناقلات الامين transaminase (SGPT, SGOT ) . ولا ينصح باستعمالها عند الاطفال بعمر اقل من 18 سنة .

**التاثيرات الثانوية Advers effects :** اعْتِلالٌ عَضَلِيّ Myopathy , اضطرابات عصبية ( ارق insomnia) , اضطرابات هضمية ( التهاب كبد , فقد شهية , غثيان )... , حِكَّة Pruritus , .... صُداع .

## IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

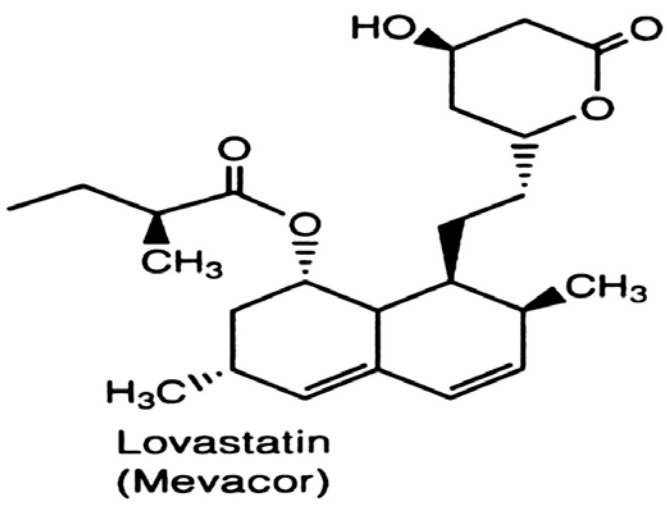
### IV. مُثبطات مُخْتَزِلَة [إنزيم] هيدروكسي ميثيل غلوتارات كوانزيم A ( الستاتينات) HMG-CoA reductase inhibitors ( Statins )

# 1 – لوفاستاتين Lovastatin

1) مُثبط قوي المفعول لمُخْتَزِلَة [إنزيم] هيدروكسي ميثيل غلوتارات كوانزيم A .

2) جرى استحصال هذا المركب أصلا من منتجات تخمر الفطريات ***Aspergillus terreus*** **and** ***Monascus ruber*** .

**3)** الوفاستاتين من أول مركبين اثنين من مُثبطات مُخْتَزِلَة [إنزيم] هيدروكسي ميثيل غلوتارات كوانزيم A ( الستاتينات) HMG-CoA reductase inhibitors ( Statins ) , الثاني هو الميفاستاتين mevastatin ( كان يسمى compactin ) وعزل من مزارع ***Penicillium cillium citrum***.

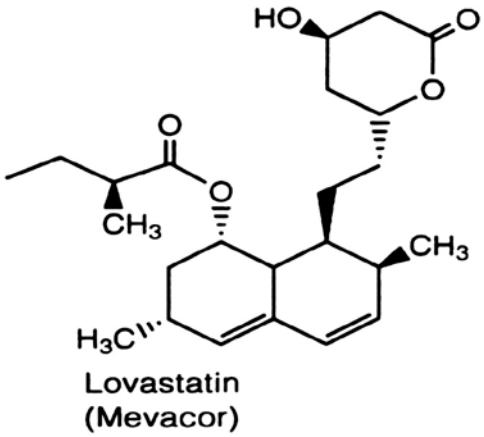



**2-methylbutanoic acid 1,2,3,7, 8,8a-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-(tetrahydro-4-hydroxy6-oxo-2H-pyran-2-yl) ethyl]-1-naphthalenyl ester, mevinolin, (Mevacor) (formerly called mevinolin),**

## IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

### IV. مُثبطات مُخْتَزِلَة [إنزيم] هيدروكسي ميثيل غلوتارات كوانزيم A ( الستاتينات) HMG-CoA reductase inhibitors ( Statins )

# 1 – لوفاستاتين Lovastatin




4. وقد سُحب الميفاستاتين mevastatin من التجارب السريرية بسبب تاثيره على مورفولوجيا امعاء الكلاب , وهذا التاثير لم يلاحظ مع اللوفاستاتين Lovastatin .

5. **بغية ان يظهر التاثير المثبط لمُخْتَزِلَة [إنزيم] هيدروكسي ميثيل غلوتارات كوانزيم A فيجب ان تتحَلمَه حلقة اللاكتون الى حلقة مفتوحة لحمض البيتا هيدروكسي هيبتانوئيك.**

**المقدار اليومي Daily dose: فرط كوليستيرول الدم hypercholesterolemia النمط الثاني types IIa : IIb 10 – 20 ملغ (مقسمة الى عدة جرعات او قبل النوم) يزداد المقدار كل 4 اسبوع حتى 80 ملغ يوميا .**

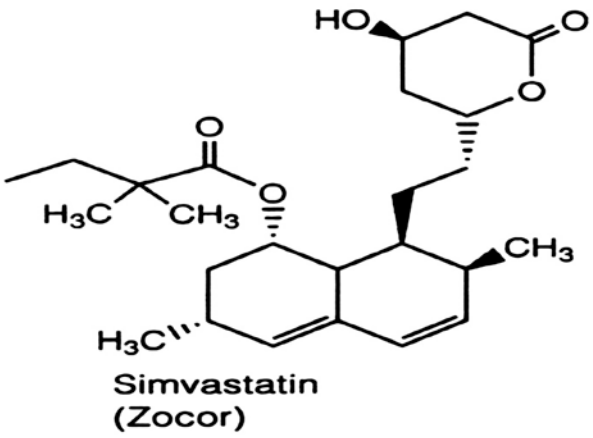
**2-methylbutanoic acid 1,2,3,7, 8,8a-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-(tetrahydro-4-hydroxy6-oxo-2H- pyran-2-yl) ethyl]-1-naphthalenyl ester, mevinolin, (Mevacor) (formerly called mevinolin),**

## IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

### IV. مُثبطات مُخْتَزِلَة [إنزيم] هيدروكسي ميثيل غلوتارات كوانزيم A ( الستاتينات) HMG-CoA reductase inhibitors ( Statins )

# 2 – سيمفاستاتين simvastatin

1. يُعد السيمفاستاتين simvastatin مضاهئا ( مشابها) للوفاستاتين lovastatin , ولهما خواصا عديدة متشابهة .
2. إن كلا الدوائين بشكل طليعة دواء ( لاكتون) prodrug form يصلان إلى الكبد بهذا الشكل بعد الإعطاء الفموي , حيث يخضعان إلى عمليات استقلاب مكثفة تنتهي بتحولهما إلى الحموض الهيدروكسيلية المفتوحة , من بينها الحمضان بيتا هيدروكسي الفعالان .



Simvastatin
(Zocor)

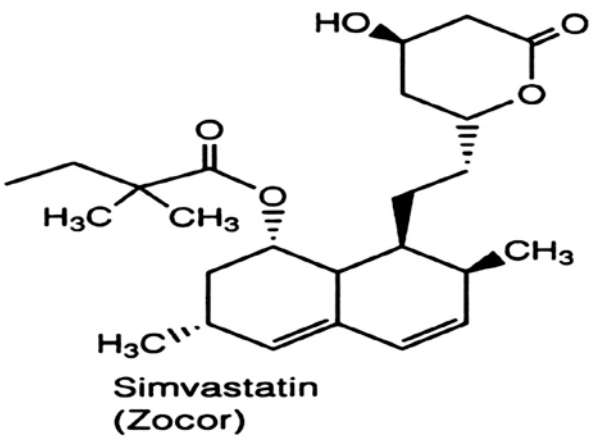
2,2-dimethyl butanoic acid, 1,i,3.7,8,8a-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2-pyran-2-yl)ethyl]-1-naphthalenyl ester (Zocor )

## IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

### IV. مُثبطات مُخْتَزِلَة [إنزيم] هيدروكسي ميثيل غلوتارات كوانزيم A ( الستاتينات) HMG-CoA reductase inhibitors ( Statins )

## 2 – سيمفاستاتين simvastatin

3. يرتبط اللوفاستلتين والسيمفاستاتين بشكل قوي مع بروتينات المصل , وهذا يجعل من توافرهما الحيوي ضعيفا ( بحدود 5%) .




**المقدار اليومي Daily dose:**

**فرط كوليستيرول الدم**

**وفرط شحميات**hypercholesterolemia

**familial combined الدم العائلية**

***hyperlipidemia*** **:10ملغ يوميا ,مرة واحدة قبل النوم , يزداد المقدار كل 4 اسبوع حتى 40 ملغ يوميا .**

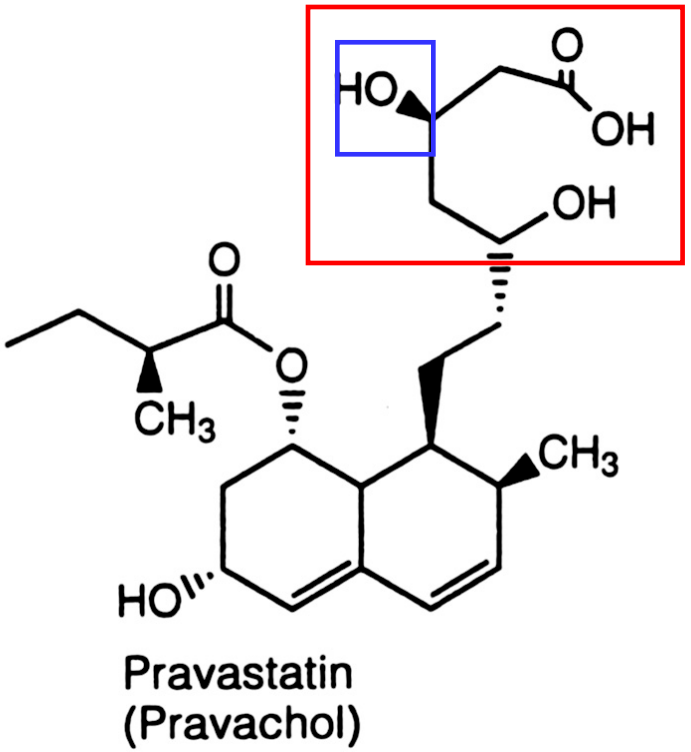
**2,2-dimethyl butanoic acid, 1,i,3.7,8,8a-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2-pyran-2-yl)ethyl]-1-naphthalenyl ester (Zocor )**

## IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

### IV. مُثبطات مُخْتَزِلَة [إنزيم] هيدروكسي ميثيل غلوتارات كوانزيم A ( الستاتينات) HMG-CoA reductase inhibitors ( Statins )

### 3 - البرافاستاتين pravastatin

**Pravastatin, sodium 1,2,6,7,8,8a-hexahydro-β, δ,6-trihydroxy-2-methyl-8-(2-methyl-l-oxobutoxy)1-naphthaleneheptanoate (Pravachol),**



Pravastatin
(Pravachol)

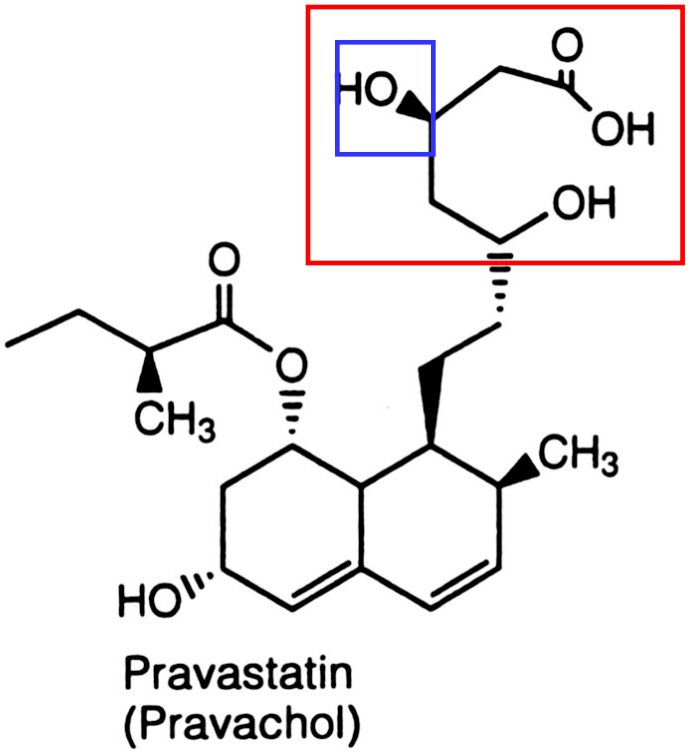
- هو الاكثر سرعة في التأثير من بين مُثبطات مُخْتَزِلَة [إنزيم] هيدروكسي ميثيل غلوتارات كوانزيم A ( الستاتينات) HMG-CoA reductase inhibitors ( Statins ) , حيث يصل الى تركيزه الاعظمي خلال ساعة واحدة .
- الملح الصودي لحمض البيتا هيدروكسي هو الاكثر انحلالية بالماء من الشكل اللاكتوني للمركبين السابقين , وهذا مما يفسر هذه الخاصة .

## IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

### IV. مُثبطات مُخْتَزِلَة [إنزيم] هيدروكسي ميثيل غلوتارات كوانزيم A ( الستاتينات) HMG-CoA reductase inhibitors ( Statins )

### 3 - البرافاستاتين pravastatin

**Pravastatin, sodium 1,2,6,7,8,8a-hexahydro-β, δ,6-trihydroxy-2-methyl-8-(2-methyl-l-oxobutoxy)1-naphthaleneheptanoate (Pravachol),**



Pravastatin
(Pravachol)

- اضافة لذلك , فان الشكل المفتوح لحلقة اللاكتون يسهم في زيادة الالفة للماء , وهذا بدوره يؤدي الى نفوذ اقل الى الجهاز العصبي المركزي CNS . وهذا ايضا يشرح على نحو جزئي , لماذا للبرافاستاتين تأثيرات ثانوية على الجهاز العصبي المركزي CNS اقل من الايستر اللاكتوني الاليف للشحم في هذه السلسلة.
- ان اعطاء االكوليستيرامين الفموي يعيق امتصاص البرافاستاتين ( السيمفاستاتين واللوفاستاتين اقل تأثرا)
- المقدار اليومي : 10 -40 ملغ ( مرة واحدة مساءا)

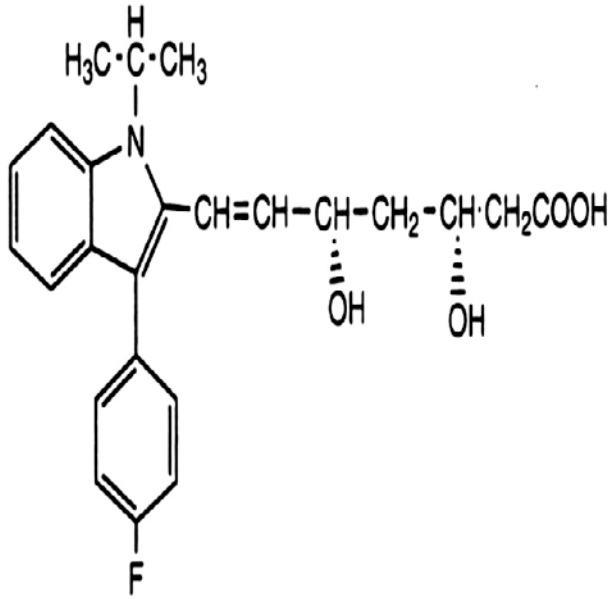
## IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

### IV. مُثبطات مُخْتَزِلَة [إنزيم] هيدروكسي ميثيل غلوتارات كوانزيم A ( الستاتينات) HMG-CoA reductase inhibitors ( Statins )

### 4 الفلوفا ستاتين Fluvastatin

1) هو مركب تخليقي ( اصطناعي) .
2) مشابه جدا للبرافاستاتين .
3) يملك سلسلة جانبية هي سلسلة حمض الهيبتانوئيك التي تتطابق مع السلسلة التي للوفاستاتين والسيمفاستاتين , وهي السلسلة التي تتعرف عليها مُخْتَزِلَة [إنزيم] هيدروكسي ميثيل غلوتارات كوانزيم A .
4) ان التأثيرات الجانبية العصبية لهذا الدواء اقل من تلك التي للمركبات التي تملك حلقة اللاكتون .

المقدار اليومي : 10 -40 ملغ ( مرة واحدة مساءا)
يعدل كل اربع اسابيع .



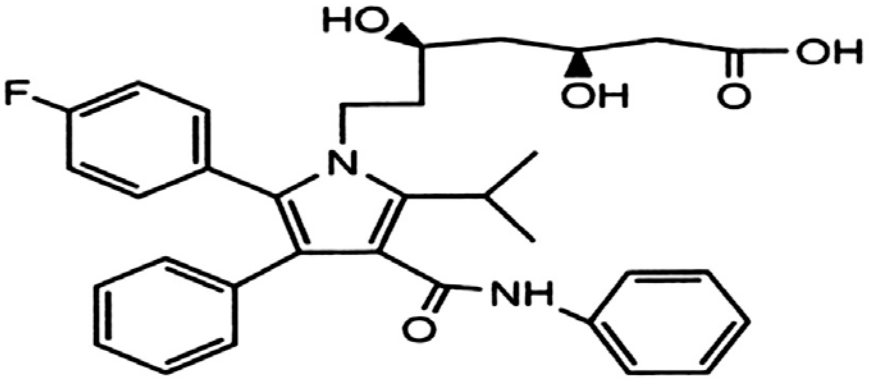
Fluvastatin
(Lescol)

## IV. أدوية مضادة لفَرْط شَحْمِيَّاتِ الدّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

### IV. مُثبطات مُخْتَزِلَة [إنزيم] هيدروكسي ميثيل غلوتارات كوانزيم A ( الستاتينات) HMG-CoA reductase inhibitors ( Statins )

### 5- أتورفاستاتين Atorvastatin

[R-(R*,R*)]-2-(4-fluorophenyl)-b,d-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4 [(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-l-heptanoic acid (Lipitor),



Atorvastatin
(Lipitor)

1. هو مركب تخليقي ( اصطناعي) .
2. يملك ايضا سلسلة جانبية هي سلسلة حمض الهيبتانوئيك الحاسمة في تثبيط مُخْتَزِلَة [إنزيم] هيدروكسي ميثيل غلوتارات كوانزيم A .
3. رغم ان هذه السلسلة اقل الفة للشحوم من الشكل اللاكتوني , فان متبادلات البنية الكيميائية له الاكثر الفة للشحوم تضفي على هذا الدواء امكانية اكبر للنفوذ الى الجهاز العصبي المركزي اكبر من البرافاستاتين مما يؤدي الى احداث تأثيرات جانبية عصبية اكثر قليلا, ومهما كانت تلك كبيرة فانها اقل بكثير مما يحدثه اللوفاستاتين .

## IV. أدوية مضادة لفرْط شَحْمِيَّاتِ الدّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

### IV. مُثبطات مُخْتَزِلَة [إنزيم] هيدروكسي ميثيل غلوتارات كوانزيم A ( الستاتينات) HMG-CoA reductase inhibitors ( Statins )

## 5- أتورفاستاتين Atorvastatin

**الاستعمال** :لاجل تخفيض الكوليستيرول الكلي و Apo B , LDL ولاجل زيادة HDL-C عند المرضى المصابين بفرط كوليستيرول الدم hypercholesterolemiaوفرط شحميات الدم العائلية familial combined hyperlipidemia .

**الـأثيرات الجانبية** : اعْتِلالٌ عَضَلِيّ Myopathy , اضطرابات عصبية ( ارق insomnia ) , اضطرابات هضمية ( التهاب كبد , فقد شهية , غثيان )... , حِكَّة Pruritus , .... صُداع .

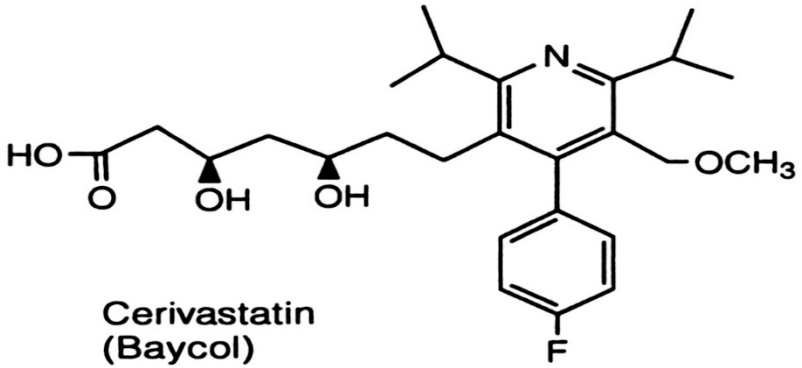
**احتياطات الاستعمال Precautions** : إن استعمال مُثبطات هيدروكسي ميثيل غلوتارات كوانزيم A ( الستاتينات) HMG-CoA reductase inhibitors ( Statins ) قد ترفع مستويات انزيمات الكرياتينين فوسفوكيناز creatinine phosphokinase (CPK) وناقلات الامين ( transaminase (SGPT, SGOT . ولا ينصح باستعمالها عند الاطفال بعمر اقل من 18 سنة .

**المقدار اليومي** : 10 ملغ يوميا تزداد بفاصل زمني كل 4 اسابيع حتى 80 ملغ .

## IV. أدوية مضادة لفَرْط شَحْمِيَّاتِ الدّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

### IV. مُثبطات مُخْتَزِلَة [إنزيم] هيدروكسي ميثيل غلوتارات كوانزيم A ( الستاتينات) HMG-CoA reductase inhibitors ( Statins )

### 6 – سيريفاستاتين Cerivastatin



Cerivastatin
(Baycol)

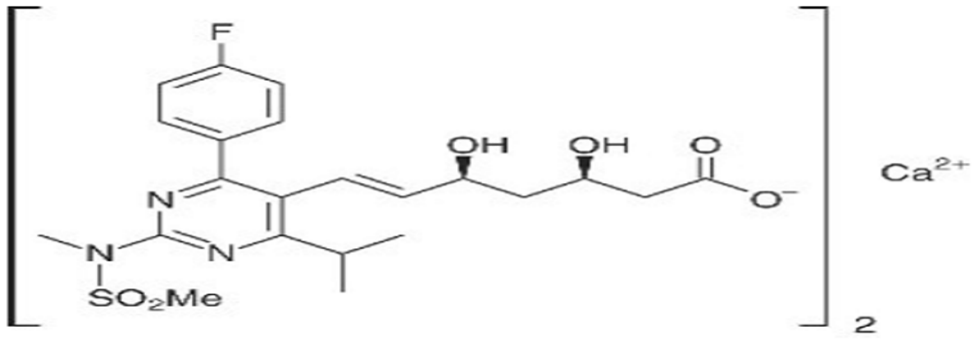
- من المركبات الجديدة الخافضة للشحوم .
- سبب استعماله بعض التأثيرات الثانوية مثل انحلال العضلات ولهذا فقد سحبته الشركة الصانعة من السوق عام 2001 .

## IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

### IV. مُثبطات مُخْتَزِلَة [إنزيم] هيدروكسي ميثيل غلوتارات كوانزيم A ( الستاتينات) HMG-CoA reductase inhibitors ( Statins )

### 7- روزوفاستاتين الكلسي(rosuvastatin calcium)

bis[(E)-7-[4- (4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino] pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid] calcium salt



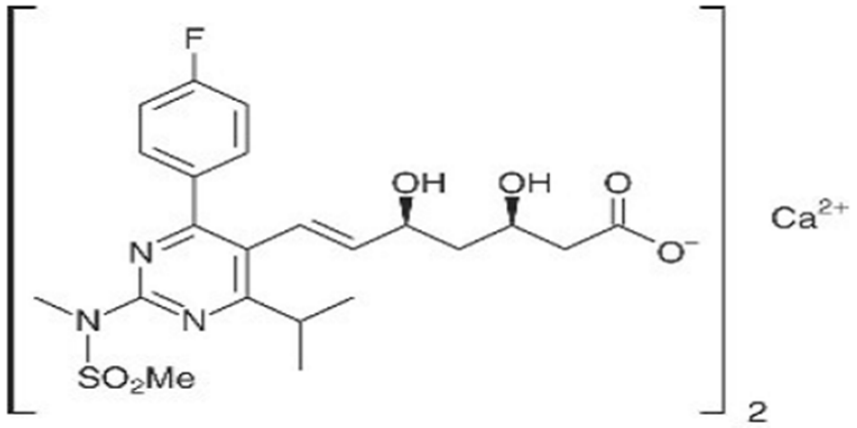

- من مُثبطات مُخْتَزِلَة [إنزيم] هيدروكسي ميثيل غلوتارات كوانزيم A ( الستاتينات) HMG-CoA reductase inhibitors ( Statins ) الاحدث .
- يخفض مستويات ال LDL-C والشحوم الثلاثية TG في الدوم.
- يرفع مستويات الHDL- C في الدم .
- يستعمل في المعالجة والوقاية لخفض الكوليستيرول والشحوم ( خاصة النمط الثالث )لدى المرض المعرضين لاختطار حدوث الجلطة لديهم والمضاعفات القلبية الوعائية لدى مرض السكري والمرض القلبي الوعائي .

## IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

### IV. مُثبطات مُخْتَزِلَة [إنزيم] هيدروكسي ميثيل غلوتارات كوانزيم A ( الستاتينات) HMG-CoA reductase inhibitors ( Statins )

## 7- روزوفاستاتين الكلسي(rosuvastatin calcium)

bis[(E)-7-[4- (4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino] pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid] calcium salt



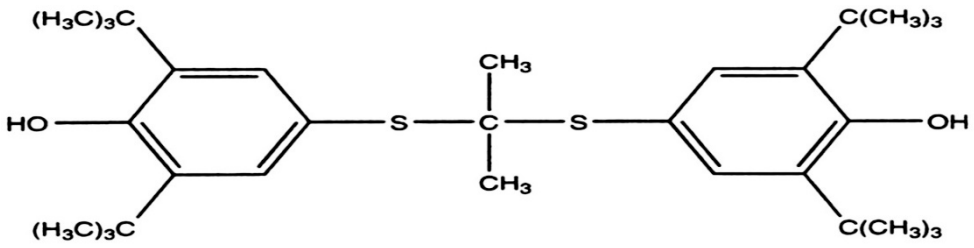

- ❑ لايعطى للاطفال بعمر اقل من 10سنوات
- ❑ يسبب التأثيرات الجانبية التي تسببها الستاتينات الاخرى .
- ❑ يعطى بمقدار من 5 -40 ملغ يوميا ( مرة واحدة ) مع او بدون الطعام .

## IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

# V. Miscilleneouce مختلفة

### (1)بروبوكول Probucol

4,4'-[( l -ethylethylidene)bis(thio)]bis[2,6-bis(1,1-dimethylethyl)phenol],




Probucol
(Lorelco)

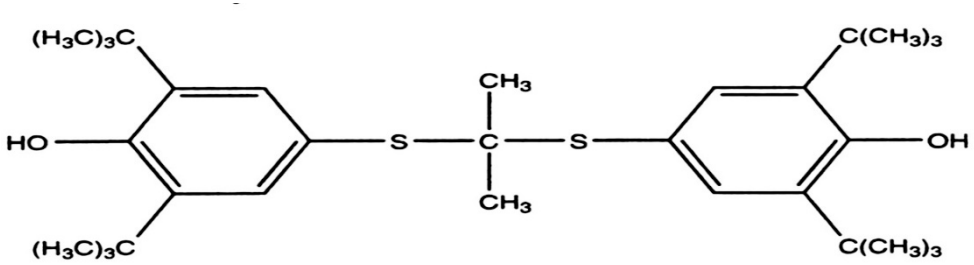
1. البربوكول مادة كيميائية كان قد جرى تطويرها لاجل الصناعات البلاستيكية والمطاطية في السيتينات من القرن الماضي .
2. تملك بنيته مجموعتي بوتيل فينول رباعية tertiary butylphenol groups مرتبطة بجسر dithiopropylidene bridge , مما يكسبها خواص اليفة للشحوم ومضادة للاكسدة قوية .
3. يسبب استعماله عند البشر تخفيضا لمستويات الكوليستيرول الكبدي والبلازمي , ولكنه لا يخفض الشحوم الثلاثية

## IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

# V. Miscilleneouce مختلفة

## (1)بروبوكول Probucol

4,4'-[( l -ethylethylidene)bis(thio)]bis[2,6-bis(1,1-dimethylethyl)phenol],

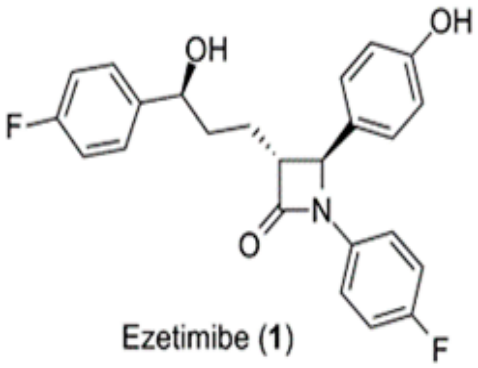



Probucol
(Lorelco)

4. يخفض البروبوكول ال LDL-C ( ولمدى اقل ال HDL-C بالية لم توضح بعد .
5. *يستعمل* لتخفيض ال LDL-C لدى المرضى بفرط شحميات الدم .

# V. Miscilleneouce مختلفة

## (2) ازيتيميب Ezetimibe (*Ezit*)



Ezetimibe (1)

### التاثير الفارماكولوجي والاستعمال:

ازيتيميب هو خافض لفرط شحميات الدم ويفيد في تخفيض مستويات الكوليستيرول.

يعمل من خلال تخفيض امتصاص الكوليستيرول في الأمعاء عبر منع امتصاص الستيرول sterolمن قبل الحافَةُ الفِرْشاتِيَّة brush borderبشكل نوعي:
ترتبط حلقة البيتا لاكتام مع بروتينات الجهاز المعدي المعوي المسؤولة عن امتصاص الكوليستيرول.

رغم انه يمكن أن يستعمل لوحده، إلا نه يسوق كمنتج توليفة مع السيمفاستاتين.

يعطى ازيتيميب بمقدار 10 ملغ مرة واحدة يوميا.

## IV. أدوية مضادة لفَرْطُ شَحْمِيَّاتِ الدَّم
## ANTI HYPERLIPIDEMIC AGENTS

# V. Miscilleneouce مختلفة

- Probucol بروبوكول