PHARMACOLOGY

بسم الله الرحمن الرحيم

MID | Lecture 2

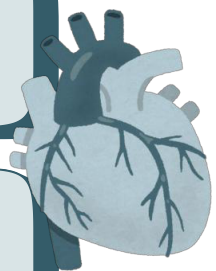
Lipid-Lowering Drugs

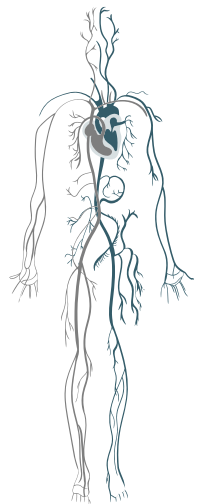
وَلَقَدْ خَلَقْنَا الْإِنسَانَ وَنَعْلَمُ مَا تُوَسْوِسُ بِهِ نَفْسُهُ ۖ وَنَحْنُ أَقْرَبُ إِلَيْهِ مِنْ حَبْلِ الْوَرِيدِ

اللهم إنّا نعوذ بك من شرور أنفسنا ومن سيئات أعمالنا

Written by: Ehab Alarakza
Mahmoud Aljunaidi

Reviewed by: Ahmad Abu-Aisheh





Lipid Lowering Drugs

Dr. Alia Shatanawi

النص في الصورة يتحدث عن بعض جوانب علاج ارتفاع مستويات الدهون في الدم (الدهون الثلاثية والكوليسترول) وكيفية ارتباطها بالأمراض القلبية الوعائية

ستخدم الأدوية الخافضة للدهون لتقليل مستويات الكوليسترول والدهون الثلاثية في الدم. هذه الأدوية تساهم في تقليل خطر الإصابة بأمراض القلب التاجية، وهي حالة يتم فيها انسداد الشرايين بسبب تراكم الدهون

Lipid-lowering drugs are medications used to reduce elevated levels of cholesterol and triglycerides, which in turn helps lower the risk of coronary heart disease.

2.مرض الشريان التاجي: لا يزال أحد الأسباب الرئيسية للوفاة بين المرضى الذين يعانون من اضطرابات قلبية وعائية. حيث أن زيادة مستويات الكوليسترول الضار (LDL) والدهون الثلاثية والكوليسترول الكلي لها ارتباط قوي بتطور هذا المرض

Coronary heart disease remains one of the leading causes of mortality among patients with cardiovascular disorders, and increased concentrations of LDL cholesterol, triglycerides, and total cholesterol are strongly correlated with its development.

3.فرط شحميات الدم: هي حالة تتمثل في ارتفاع مستويات الكوليسترول والدهون الثلاثية وLDL. قد تنشأ هذه الحالة من:

Hyperlipidemia (defined as elevated levels of cholesterol, triglycerides, and LDL) may arise from:

- genetic factors such as: inherited mutations, environmental influences; including diet
- certain therapies that induce increases in lipid levels.

•العوامل الوراثية: مثل الطفرات الوراثية الموروثة.
•العوامل البيئية: مثل النظام الغذائي غير الصحي

العلاج: بعض العلاجات قد تؤدي إلى زيادة مستويات الدهون في الدم

الملخص النهائي:
الأدوية الخافضة للدهون تُقلل من الدهون في الدم وتقلل خطر أمراض القلب التاجية.
زيادة الكوليسترول والدهون في الدم هي السبب الرئيسي لمرض الشريان التاجي،
ويمكن أن تنشأ من العوامل الوراثية، النظام الغذائي، أو بعض العلاجات

النص في الصورة يتحدث عن التصلب العصيدي
(Atherosclerosis)، وهو نوع من أنواع تصلب الشرايين

Atherosclerosis

شرح النص:
•التصلب العصيدي هو شكل من أشكال التصلب الشرياني (Arteriosclerosis) حيث يحدث ترسب (تراكم) للطبقات العصيدية (atheromatous plaques) التي تحتوي على الكوليسترول والدهون في الطبقة الداخلية لجدران الشرايين الكبيرة والمتوسطة الحجم

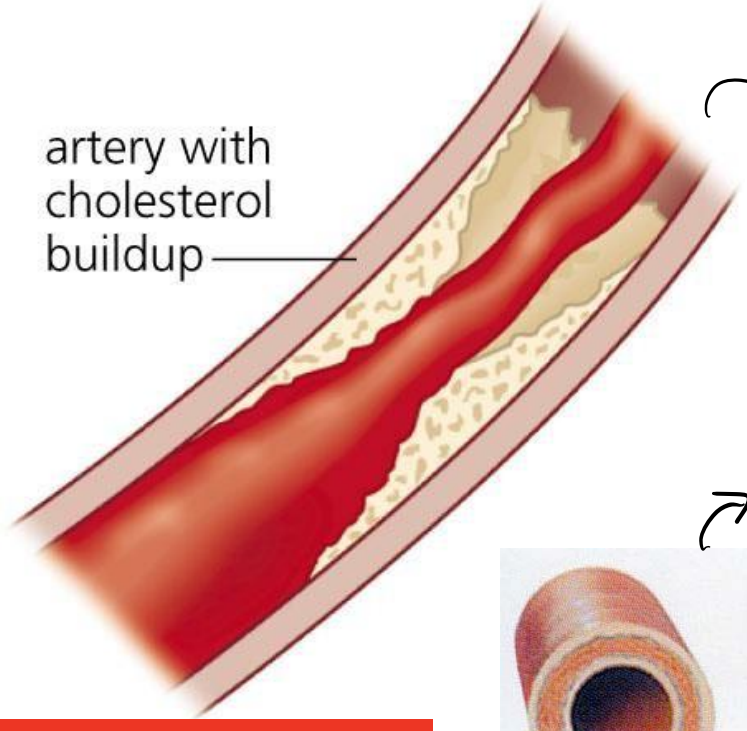
هذه التراكمات تؤدي إلى تضيق الشرايين وقد تتسبب في انسدادها مما يزيد من خطر الإصابة بأمراض القلب والسكتات الدماغية

- A form of arterio-sclerosis characterized by the deposition of **atheromatous plaques** containing cholesterol and lipids on the innermost layer of the walls of large and medium-sized arteries.
- The nomenclature comes from the Greek words athero (meaning gruel or paste) and sclerosis (hardness) .

ة تأتي من كلمتين يونانيتين:
•“Athero” (أثرو) تعني العصيدة أو المعجون (حيث يشير إلى الطبيعة اللزجة للترسبات الدهنية).
•“Sclerosis” (تصلب) تعني التصلب أو الصلابة، وهذا يشير إلى تصلب جدران الشرايين بسبب تراكم الدهون.

الخلاصة:
التصلب العصيدي هو تراكم الكوليسترول والدهون على جدران الشرايين، مما يؤدي إلى تصلبها ويزيد من خطر الإصابة بالأمراض القلبية

Atherosclerosis



الشرح:

1.الصورة الأولى (الشرايين مع تراكم الكوليسترول):

•يظهر في الصورة أن هناك تراكم للكوليسترول والدهون على الجدران الداخلية للشرايين. هذه التراكمات تُسمى الطبقات العصيدية (atheromatous plaques).

•هذه الترسبات تتراكم في الطبقة الداخلية للشرايين الكبيرة والمتوسطة الحجم، مما يؤدي إلى ضيق الشرايين

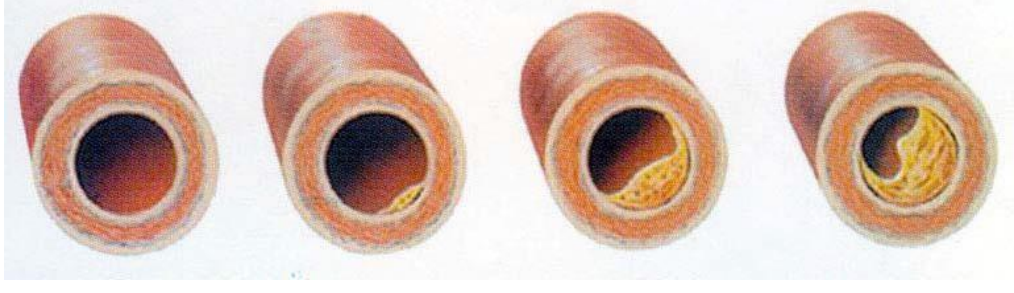
2.الصور في الأسفل (تضييق الشرايين):

•الصورة تُظهر ثلاث شرايين مختلفة في مراحل مختلفة من التصلب العصيدي:

•الشريان الأول (أعلى اليمين): شريان طبيعي، بدون أي ترسبات دهنية.

•الشريان الثاني (الوسط): شريان يتعرض لترسب الدهون والكوليسترول، مما يؤدي إلى تضييق خفيف في الجدار الداخلي.

•الشريان الثالث (أسفل اليمين): الشريان الذي يحتوي على تراكمات أكبر من الدهون، مما يؤدي إلى تضييق شديد في الشريان، ويمكن أن يؤثر على تدفق الدم



الخلاصة:

التصلب العصيدي يحدث عندما تتراكم الدهون والكوليسترول في جدران الشرايين، مما يؤدي إلى تضييق الشرايين وتقليل تدفق الدم. مع مرور الوقت، قد يؤدي هذا إلى مشاكل صحية خطيرة مثل النوبات القلبية والسكتات الدماغية

الشرح:

الصورة توضح تركيب الطبقة العصيدية (atherosclerotic plaque) التي تتراكم على جدران الشرايين وتؤدي إلى التصلب العصيدي (Atherosclerosis)

Atherosclerosis

In addition to the lipid, there are other cells found in the plaque such as:

- The migrating smooth muscle cell
- Endothelial cells
- Fibroblasts
- Macrophages “foam cells” *
- T-lymphocytes
- Mast cells

1. المكونات الخلوية في الطبقة العصيدية:
•الخلايا العضلية الملساء المتحركة: هذه الخلايا تهاجر إلى مكان الترسبات الدهنية وتساهم في تشكيل جدار ليفي يغلف الترسبات

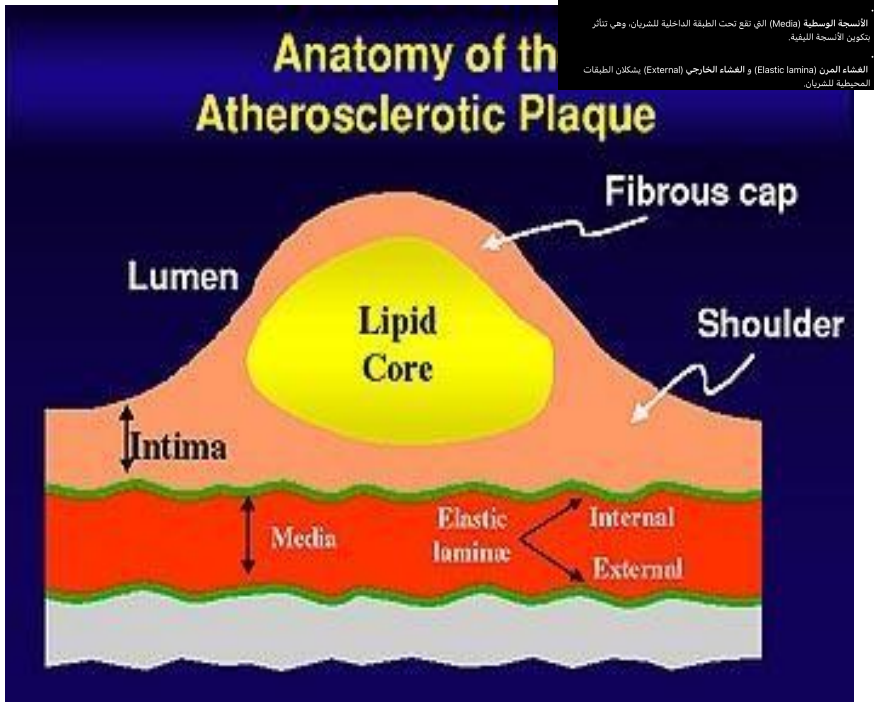
الخلايا البطانية: الخلايا التي تغطي الجدران الداخلية للشرايين.

الأروماث الليفية: خلايا تكون مسؤولة عن إنتاج الأنسجة الليفية التي تساهم في تكوين “الغطاء الليفي” للطبقة العصيدية.

الخلايا البلعمية (المعروفة بـ “خلايا الرغوة”): هذه هي خلايا مناعة تحاول ابتلاع الدهون (خاصة الكوليسترول المؤكسد). ومع مرور الوقت، تتراكم الدهون في هذه الخلايا، مما يجعلها تظهر بمظهر “رغوي”، ولهذا سميت بهذا الاسم.

الخلايا اللمفاوية التائية: نوع من الخلايا المناعية التي تلعب دورًا في الاستجابة الالتهابية.

الخلايا البدينة: الخلايا التي تشارك في الاستجابة الالتهابية عن طريق إطلاق المواد الكيميائية مثل الهيستامين



*Macrophages are inflammatory cells that try to engulf lipids and get rid of them, but they eventually accumulate fat (especially oxidized LDL), giving them a foamy appearance—hence the name ***foam cells***.

الخلايا البدينة: الخلايا التي تشارك في الاستجابة الالتهابية عن طريق إطلاق المواد الكيميائية مثل الهيستامين.

2. تركيب الطبقة العصيدية:

اللب الدهني (Lipid core): هذا هو الجزء الداخلي من الطبقة العصيدية ويحتوي على الدهون والكوليسترول.

الغطاء الليفي (Fibrous cap): هو الغطاء الخارجي الذي يحيط باللب الدهني. يتكون من الخلايا الأرومات الليفية ويعمل على عزل الدهون عن الشريان نفسه.

الكتف (Shoulder): هو الجزء الذي يلتقي فيه الغطاء الليفي مع الطبقة الدهنية.

3. شرح صورة التصلب العصيدي:

الأنسجة الداخلية للشريان (Intima) تحتوي على الترسبات الدهنية في مركزها.

الأنسجة الوسطية (Media) التي تقع تحت الطبقة الداخلية للشريان، وهي تتأثر بتكوين الأنسجة الليفية.

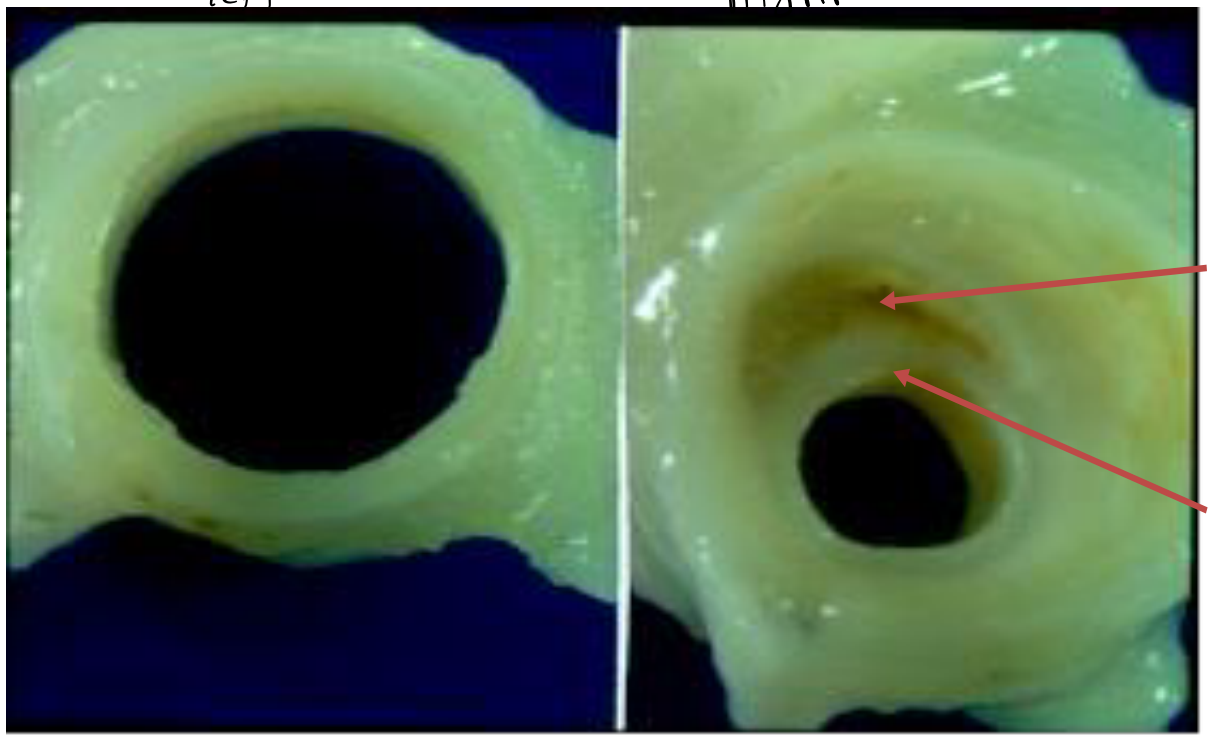
الغشاء المرن (Elastic lamina) و الغشاء الخارجي (External) يشكلان الطبقات المحيطة للشريان.

الخلاصة:

التصلب العصيدي يشمل تراكم الدهون والكوليسترول داخل الشرايين مع وجود خلايا مناعية مثل الخلايا البلعمية التي تحاول التخلص من الدهون ولكنها تتراكم داخلها مكونة ما يسمى “خلايا الرغوة”. هذا التراكم يمكن أن يؤدي إلى تضيق الشرايين وزيادة خطر الإصابة بأمراض القلب

الصورة توضح الاختلاف بين الشريان التاجي الطبيعي والشريان التاجي الذي يعاني من التصلب العصيدي:

Normal and atheromatous coronary artery



1.الشريان التاجي الطبيعي (على اليسار):
•يظهر الشريان بشكل طبيعي مع مجرى واسع يسمح بتدفق الدم بحرية إلى القلب.
2.الشريان التاجي التصلبي العصيدي (على اليمين):
•يظهر الشريان في الصورة مع تضيق واضح في مجراه بسبب تراكم الدهون والكوليسترول. التراكمات تظهر في شكل عصيدة (Atheroma) في الوسط، وتغلفها طبقة ليفية تُسمى الغطاء الليفي (Fibrous cap)

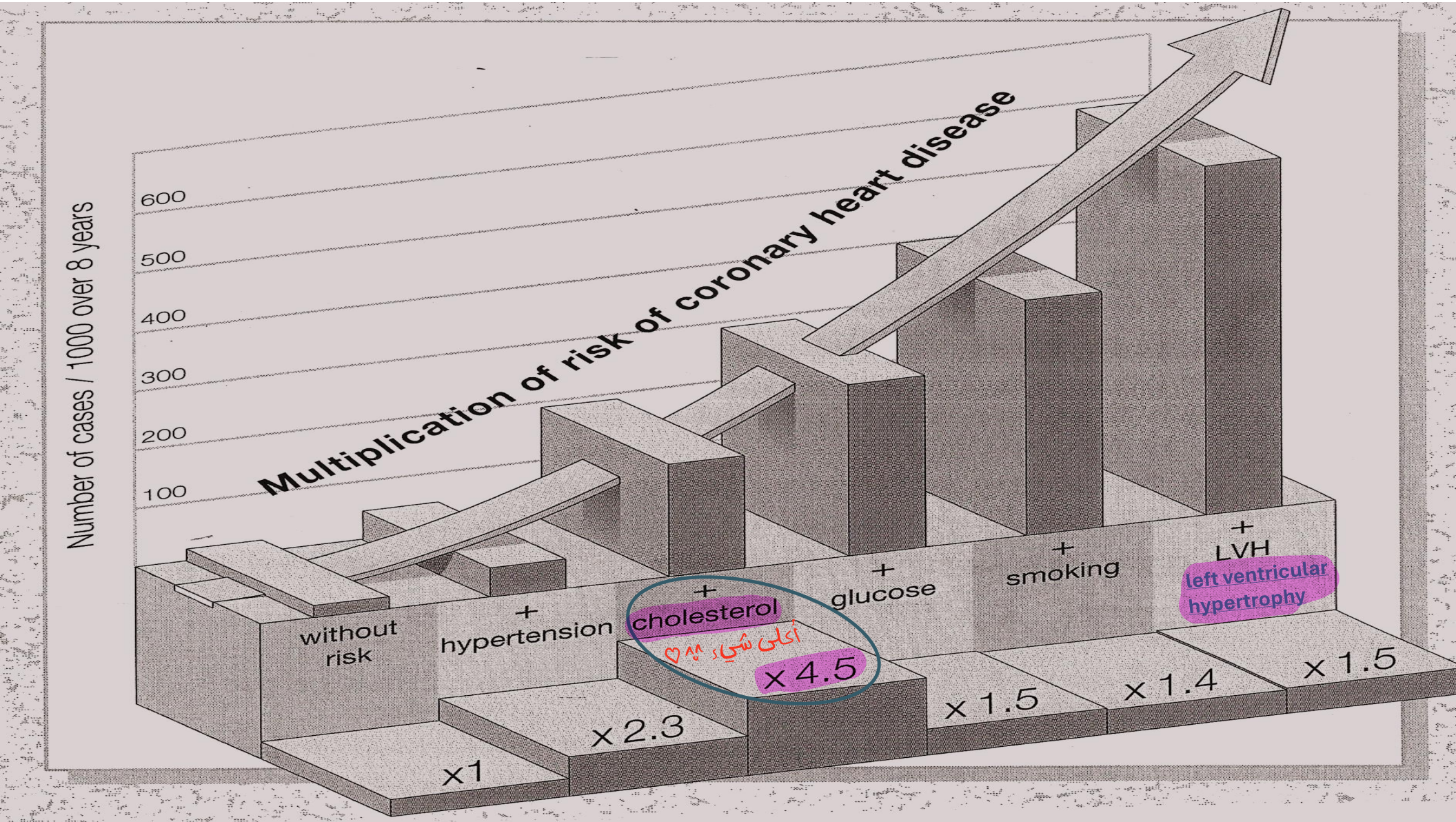
النقاط المهمة:
•التضيق الناتج عن تراكم الدهون والكوليسترول يقلل من تدفق الدم عبر الشرايين.
•نقص التروية في القلب بسبب هذا التضيق قد يؤدي إلى الإقفار (Ischemia)، مما يزيد من خطر الإصابة بأمراض القلب الأخرى مثل النوبات القلبية

Normal coronary

Atherosclerotic coronary

الخلاصة:
التصلب العصيدي يؤدي إلى تضييق الشرايين التاجية، مما يعيق تدفق الدم إلى القلب ويمكن أن يتسبب في مشاكل صحية خطيرة مثل الإقفار القلبي والنوبات القلبية

❖ notice the narrowing of the coronary artery, this reduces the perfusion of blood to the heart and may lead to ischemia and other cardiac conditions.


Number of cases / 1000 over 8 years
600
500
400
300
200
100
Multiplication of risk of coronary heart disease
without risk
+ hypertension
+ cholesterol
أغلى شيء ♡
+ glucose
+ smoking
+ LVH
left ventricular hypertrophy
x1
x 2.3
x 4.5
x 1.5
x 1.4
x 1.5

شرح الصورة:
الصورة توضح مقارنة بين مخاطر الإصابة بأمراض الشريان التاجي بناءً على عدة عوامل خطر خلال 8 سنوات. يتم عرض البيانات باستخدام مخطط عمودي (bar chart) يوضح زيادة المخاطر بناءً على وجود عوامل خطر مختلفة

تحليل البيانات:
1. بدون عوامل خطر (Without risk):
•تمثل هذه الحالة الأشخاص الذين ليس لديهم أي عوامل خطر، وقد تم تحديد المضاعفة للمخاطر عند 1x (أي لا توجد زيادة في المخاطر مقارنةً بالحالة الطبيعية)

2. وجود ضغط الدم المرتفع (Hypertension):
•الأشخاص الذين يعانون من ضغط الدم المرتفع لديهم زيادة في المخاطر بمقدار 2.3 ضعف مقارنة بالأشخاص الذين ليس لديهم هذا العامل

3. وجود الكوليسترول (Cholesterol):
•الأشخاص الذين لديهم مستويات عالية من الكوليسترول يعانون من زيادة كبيرة في المخاطر، تصل إلى 4.5 ضعف، مما يشير إلى تأثير كبير لهذا العامل في تطور أمراض الشريان التاجي

4.وجود الجلوكوز المرتفع (Glucose):
•الأشخاص الذين لديهم مستويات عالية من الجلوكوز (وهو مؤشر على مرض السكري) لديهم زيادة في المخاطر بمقدار 1.5 ضعف

5. التدخين (Smoking):
•الأشخاص الذين يدخنون لديهم زيادة في المخاطر بمقدار 1.5 ضعف مقارنة بمن لا يدخنون

6. وجود تضخم البطين الأيسر (LVH - Left Ventricular Hypertrophy):
•الأشخاص الذين يعانون من تضخم البطين الأيسر (وهو حالة قد تكون ناتجة عن ارتفاع ضغط الدم) لديهم زيادة في المخاطر بمقدار 1.5 ضعف

الخلاصة:
العوامل التي تزيد من خطر الإصابة بأمراض الشريان التاجي تشمل:
•الكوليسترول المرتفع: يزيد المخاطر بمقدار 4.5 ضعف.
•ضغط الدم المرتفع: يزيد المخاطر بمقدار 2.3 ضعف.

الخلاصة:
العوامل مثل ارتفاع الكوليسترول لها التأثير الأكبر على زيادة خطر الإصابة بأمراض الشريان التاجي. بالإضافة إلى ذلك، العوامل المتعددة مثل السكري وارتفاع ضغط الدم والتدخين تتراكم معًا، مما يزيد من الخطر بشكل كبير

Graph illustration

1.المخطط البياني:
•يوضح كيف أن العوامل المختلفة تضاعف من خطر الإصابة بأمراض الشريان التاجي (CHD) خلال فترة 8 سنوات، مع عرض عدد الحالات لكل 1000 شخص

- This graph illustrates how different risk factors multiply the risk of developing coronary heart disease (CHD) over an 8-year period, showing the number of cases per 1,000 individuals.

من بين هذه العوامل، تم التأكيد على أن ارتفاع مستويات الكوليسترول هو العامل الذي يؤدي إلى أعلى زيادة في خطر الإصابة بأمراض الشريان التاجي

- Increased **cholesterol** levels have the highest tendency to increase the risk of coronary heart disease.

- Usually, patients at risk of coronary heart disease have more than one risk factor. For example, many diabetic patients also have hypertension, and many hypertensive patients may be smokers. <u>These risk factors add up</u> and further increase the overall risk of developing coronary heart disease.

2.العوامل المتعددة:
•عادةً، الأشخاص الذين يكونون معرضين لخطر الإصابة بأمراض الشريان التاجي يكون لديهم أكثر من عامل خطر واحد. على سبيل المثال، العديد من مرضى السكري يعانون أيضًا من ارتفاع ضغط الدم، وكثير من المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم قد يكونون أيضًا مدخنين.
•هذه العوامل تتراكم معًا وتزيد من خطر الإصابة بأمراض الشريان التاجي بشكل عام.

الصورة تتحدث عن عوامل الخطر غير القابلة للتعديل التي قد تؤدي إلى التصلب العصيدي وأمراض الشريان التاجي

Non- Modifiable Risk Factors

- **Age**

1.العمر (Age):
•التصلب العصيدي قد يبدأ في مرحلة الشباب، ولكن لا يسبب أضرارًا للأعضاء حتى مراحل لاحقة في الحياة. يعني أن التراكم التدريجي للدهون في الشرايين يمكن أن يحدث في فترة مبكرة، لكن الأضرار الناتجة عن هذا التراكم تظهر عادة في مرحلة متأخرة من الحياة

Atherosclerosis might begin in the young but does not precipitate organ injury until later in life.

- **Gender**

2.النوع (Gender):
•الرجال أكثر عرضة من النساء لارتفاع مستويات الدهون (الكوليسترول والدهون الثلاثية) في الدم. ومع ذلك، بعد سن 60-70 عامًا، يصبح لدى كل من الرجال والنساء نفس التكرار في ارتفاع مستويات الدهون

Men more prone than women to get elevated level of lipids, but by age 60- 70 about equal frequency in both.

- **Family History**

3.التاريخ العائلي (Family History):
•قد تكون هناك اختلافات جينية في عملية أيض الدهون (Metabolism of lipids). على سبيل المثال، يمكن أن تتسبب التغيرات في المستقبلات أو الإنزيمات مثل الليبازات (lipases) في ظهور نوع وراثي من فرط شحميات الدم (Hyperlipidemia). هذا يعني أن وجود تاريخ عائلي من مشاكل الدهون قد يزيد من خطر الإصابة بالتصلب العصيدي وأمراض القلب

Genetic differences in the metabolism of lipids, such as variations in receptors or enzymes like lipases, which could cause a genetic form of hyperlipidemia.

الخلاصة:
العوامل غير القابلة للتعديل تشمل العمر، النوع (الرجال أكثر عرضة من النساء في مراحل الشباب) و التاريخ العائلي الذي يمكن أن يعزز مخاطر ارتفاع الدهون بسبب التغيرات الجينية في الأيض

الصورة توضح أنواع مختلفة من الاختلافات الجينية (التاريخ العائلي) التي تؤدي إلى فرط شحميات الدم (Hyperlipidemia)، وهي حالة يتم فيها ارتفاع مستويات الدهون في الدم وتزيد من خطر الإصابة بالتصلب العصيدي وأمراض الشرايين. الأنواع التي تم ذكرها هي:

Atherosclerosis

Types of Genetic differences (Familial history):

1.فرط كوليسترول الدم العائلي (Familial Hypercholesterolemia - FH):
•هذه الحالة تتميز بارتفاع مستويات الكوليسترول الضار (LDL) في الدم بسبب نقص أو طفرات في مستقبلات LDL. هذه المستقبلات هي المسؤولة عن إزالة LDL من الدم، وبالتالي فإن نقصها يؤدي إلى تراكم الكوليسترول في الدم

- Familial Hypercholesterolemia (FH): characterized by elevated levels of LDL due to a Deficiency/mutation of LDL receptors.
- Familial Hyperchylomicronemia: characterized by elevated levels of chylomicrons in the circulation due to a deficiency in lipoprotein lipase or apolipoprotein C2.

2.فرط شحميات الدم العائلي (Familial Hyperchylomicronemia):
•تتميز هذه الحالة بارتفاع مستويات الشيلوميكرونات في الدورة الدموية بسبب نقص في إنزيم الليبوبروتين لبياز أو أبوليبوبروتين C2. الشيلوميكرونات هي جزيئات تحمل الدهون، وعندما تكون مستوياته مرتفعة، يمكن أن تسبب مشاكل صحية مثل التصلب العصيدي

- Familial Combined Hyperlipidemia (FCHL): Combined increase in the level of both VLDL and LDL due to increase production of VLDL in the liver, which will cause hyperlipidemia.

3.فرط شحميات الدم العائلي المشترك (Familial Combined Hyperlipidemia - FCHL):
•هذه الحالة تتميز بزيادة مستويات كل من VLDL و LDL في الدم. يحدث هذا بسبب زيادة إنتاج VLDL في الكبد، مما يؤدي إلى زيادة الدهون في الدم وتطوير حالة فرط شحميات الدم

❖ All of the above are considered types of **hyperlipidemia**

الخلاصة:
الأنواع الثلاثة المذكورة هي حالات وراثية تؤدي إلى زيادة مستويات الدهون في الدم. وتشمل:
•FH (زيادة الكوليسترول الضار بسبب نقص مستقبلات LDL).
•فرط شحميات الدم العائلي (زيادة الشيلوميكرونات بسبب نقص إنزيمات معينة).

Underlined word are hyperlinked

Modifiable Risk Factors (potentially controllable)

الصورة توضح عوامل الخطر القابلة للتعديل (التي يمكن التحكم فيها) والتي قد تؤدي إلى التصلب العصيدي وأمراض الشريان التاجي. هذه العوامل هي كما يلي:

- Hyperlipidemia
- Hypertension
- Cigarette smoking
- Diabetes Mellitus
- Elevated Homocysteine
- Factors that affect hemostasis and thrombosis
- Infections: Herpes virus; Chlamydia pneumoniae
- Obesity, sedentary lifestyle, stress

1.فرط شحميات الدم (Hyperlipidemia):
•زيادة مستويات الدهون في الدم، وخاصة الكوليسترول الضار (LDL)، من العوامل الرئيسية التي تساهم في التصلب العصيدي

2.ارتفاع ضغط الدم (Hypertension):
•ضغط الدم المرتفع يعرض جدران الشرايين للتمدد والتمزق مما يسهل تراكم الدهون فيها.

3.التدخين (Cigarette smoking):
•يساهم التدخين في تدمير الأنسجة الوعائية ويزيد من خطر تراكم الدهون في الشرايين

4.مرض السكري (Diabetes Mellitus):
•ارتفاع مستويات الجلوكوز في الدم يؤدي إلى تضرر الأوعية الدموية ويعزز تراكم الدهون

5.زيادة مستويات الهوموسيستين (Elevated Homocysteine):
•الهوموسيستين هو مركب كيميائي في الدم، وارتفاع مستوياته قد يؤدي جدران الأوعية الدموية ويزيد من خطر التصلب

6.**العوامل التي تؤثر على التخثر والتجلط (Factors that affect hemostasis and thrombosis):
•بعض العوامل مثل اختلال التوازن بين تجلط الدم والتسييل يمكن أن تزيد من خطر تجلط الدم في الشرايين

7.العدوى (Infections):
•بعض الفيروسات مثل فيروس الهربس والكلاميديا الرئوية يمكن أن تلعب دورًا في التسبب بتلف الأوعية الدموية

8.السمنة (Obesity)، نمط الحياة الخامل (Sedentary lifestyle)، و التوتر (Stress):
•هذه العوامل تساهم في زيادة خطر الإصابة بالتصلب العصيدي وأمراض القلب التاجية

- Among all these factors, **elevated serum cholesterol levels** are unique in the ability to drive atherosclerosis in the absence of other risk factors.

ارتفاع مستويات الكوليسترول في الدم يعد من العوامل الفريدة التي تؤدي إلى التصلب العصيدي حتى في حالة غياب العوامل الأخرى. يُعتبر ارتفاع الكوليسترول العامل الأساسي الذي يقود إلى زيادة الدهون في الشرايين ويؤدي إلى تضييق الأوعية الدموية.

- All these risk factors **not only** increase serum cholesterol levels but also increase the risk of coronary heart disease.

جميع هذه العوامل لا تساهم فقط في زيادة مستويات الكوليسترول في الدم ولكنها أيضًا تساهم في زيادة خطر الإصابة بأمراض الشريان التاجي

الخلاصة:
جميع العوامل التي تم ذكرها في السلايد يمكن تعديلها من خلال تغيير نمط الحياة (مثل التوقف عن التدخين، تناول غذاء صحي، ممارسة الرياضة، معالجة ارتفاع ضغط الدم ومرض السكري)

السلايد يناقش آلية التصلب العصيدي وكيفية تأثير مستويات الكوليسترول في الجسم على تطور هذه الحالة

Atherosclerosis:

What are the mechanisms leading to atherosclerosis lesions?

Two major sources of cholesterol in the body:

مصادر الكوليسترول في الجسم:

1.الإنتاج الداخلي (Endogenous production):

•الكوليسترول يتم إنتاجه داخليًا في الكبد بمعدل 1 جرام في اليوم

- endogenous production (liver, 1g/day)
- food (animal sources like meat and diary products) numbers mean.

2.الغذاء (Food):

•المصادر الغذائية تشمل المنتجات الحيوانية مثل اللحوم ومنتجات الألبان.

LDL Cholesterol levels:

مستويات الكوليسترول الضار (LDL):

يتم قياس مستويات الكوليسترول الضار (LDL) في الدم لتحديد المخاطر المرتبطة بأمراض القلب. تتوزع هذه المستويات كما يلي:

- Less than 100 **Optimal** أقل من 100 (Optimal): هذا هو المستوى المثالي للكوليسترول الضار.
- 129 – 100 **Near optimal/above optimal** من 100 إلى 129 (Near optimal/Above optimal): مستوى قريب من المثالي أو أعلى من المثالي
- 159 – 130 **Borderline high** من 130 إلى 159 (Borderline high): مستوى مرتفع قليلاً.
- 189 – 160 **High*** من 160 إلى 189 (High): مستوى مرتفع، وفي هذه الحالة يجب على المريض بدء العلاج
- 190 and above **Very high** 190 أو أكثر (Very high): مستوى مرتفع جدًا ويزيد من مخاطر الإصابة بأمراض القلب

*The patient should start treatment at this level

مستوى الكوليسترول الكلي:

•يجب قياس مستوى الكوليسترول الكلي. إذا كان في النطاق الحدودي بين 200 و 239 ملغ/ديسيلتر، يتم اعتباره مخاطر متوسطة. وإذا كان 240 ملغ/ديسيلتر أو أعلى، فيعتبر خطرًا عاليًا

- The total cholesterol should be measured. The borderline range is 200 to 239 mg/dl, and 240 mg/dl or above is considered a high risk.
- Also, HDL(good cholesterol) should be measured. An HDL level above 60 mg/dl is considered protective, while a level below 35 mg/dl is considered a risk.

ى الكوليسترول الجيد (HDL):

•يجب أيضًا قياس الكوليسترول الجيد (HDL). إذا كان مستوى HDL أعلى من 60 ملغ/ديسيلتر، يُعتبر واقياً من أمراض القلب.

•مستوى أقل من 35 ملغ/ديسيلتر يُعتبر مؤشراً على خطر

الخلاصة:

•يجب أن يكون أقل من 100 ملغ/ديسيلتر للحصول على حماية جيدة من التصلب العصيدي (الكوليسترول الضار) LDL.

•يجب أن يكون أعلى من 60 ملغ/ديسيلتر ليكون وقائيًا ضد أمراض القلب (الكوليسترول الجيد) HDL.

•مستويات الكوليسترول الكلي يجب أن تُراقب، والمستويات المرتفعة تزيد من خطر الإصابة بالتصلب العصيدي.

Atherosclerosis:

السلايد يوضح آلية نقل الكوليسترول والدهون في الدم عبر الشحميات البروتينية (lipoproteins) وأثرها في تطور التصلب العصيدي

Mechanisms leading to atherosclerosis lesions

1. حلول الدهون والكوليسترول في الدم:

•الكوليسترول والدهون لا تذوب بشكل جيد في الدم، لذلك يجب أن تُنقل عبر الشحميات البروتينية التي تحتوي على مزيج من الدهون والبروتينات

- **Cholesterol** and fats are poorly soluble in blood and therefore are transported via **lipoproteins**.
- Lipoproteins-classified by the type and ratio of protein and fats they contain which determines their size and density.
  - Chylomicrons
  - VLDL
  - IDL
  - ***LDL***
  - ***HDL***

2. أنواع الشحميات البروتينية:

الشحميات البروتينية تُصنف بناءً على النوع والنسبة بين البروتينات والدهون التي تحتوي عليها، مما يحدد حجمها وكثافتها. الأنواع الرئيسية هي:

الشيلوميكرونات (Chylomicrons):

•هي الشحميات التي تُنقل الدهون من الأمعاء إلى الدم.

VLDL (Very Low-Density Lipoprotein):

•تحتوي على مستويات عالية من الدهون الثلاثية ويتم تصنيعها في الكبد. تساعد في نقل الدهون إلى الأنسجة.

IDL (Intermediate-Density Lipoprotein):

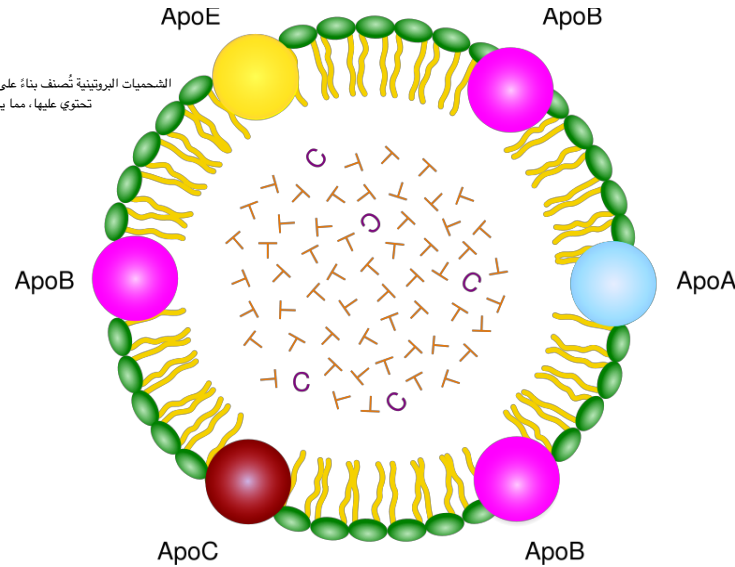
•هي منتجات وسطية بين VLDL و LDL.

LDL (Low-Density Lipoprotein):

•يُسمى أيضًا الكوليسترول الضار، وهو المسؤول عن نقل الكوليسترول إلى الخلايا. تراكمه على جدران الشرايين يؤدي إلى تصلب الشرايين.

HDL (High-Density Lipoprotein):

•يُسمى الكوليسترول الجيد، لأنه يُساعد في إزالة الكوليسترول الزائد من الدم ويُعيده إلى الكبد، مما يساهم في حماية الأوعية الدموية



3. تركيب الشحميات البروتينية:

•تحتوي الشحميات البروتينية على أنواع مختلفة من البروتينات (مثل ApoE**، ApoC، ApoB، ApoA)، وهذه البروتينات تلعب دورًا في تنظيم عملية نقل الدهون عبر الجسم.

•ApoB و ApoE هما البروتينات الرئيسية في VLDL. و LDL.

•ApoA و ApoC يعززان نشاط HDL في إزالة الكوليسترول من الأنسجة.

الخلاصة:

•الكوليسترول والدهون غير قابلة للذوبان في الدم ويتم نقلهما عبر الشحميات البروتينية.

•هناك عدة أنواع من الشحميات البروتينية مثل LDL (الكوليسترول الضار) و HDL (الكوليسترول الجيد) التي تحدد مستويات الكوليسترول في الدم.

•LDL يساعد في إزالة الكوليسترول الزائد وحماية الأوعية الدموية HDL يمكن أن يسبب تراكم الدهون في الشرايين ويزيد من خطر التصلب العصيدي، بينما

السلايد يتحدث عن تمثيل الدهون في الجسم وكيفية تأثيره على التصلب العصيدي وأمراض الشريان التاجي

fat metabolism

1. هضم الدهون وامتصاصها:

•عند تناول الدهون الغذائية، يتم تعبئتها في جزيئات تُسمى الشيلوميكرونات (Chylomicrons) لتمكينها من الانتقال عبر الدورة الدموية

- When dietary lipids are ingested, they are packaged into chylomicrons and enter the circulation.

2. إنتاج الدهون في الكبد:

•الكبد هو مصدر آخر للدهون والكوليسترول، حيث يفرز VLDL (Very Low-Density Lipoprotein) إلى مجرى الدم. VLDL هي شحميات تحتوي على دهون ثلاثية وتساهم في نقل الدهون إلى الأنسجة المختلفة

- The liver is another source for lipids and cholesterol in addition it secretes VLDL into the bloodstream.

3. كيفية تفاعل الشحميات البروتينية مع المستقبلات:

•VLDL و الشيلوميكرونات ترتبط بمستقبلات معينة في الأنسجة الدهنية (مثل الدهون العضلية) حيث يتم تحليل الدهون الثلاثية بواسطة إنزيم الليبوبروتين ليباز، مما يُطلق الأحماض الدهنية الحرة التي تستخدمها الخلايا كمصدر للطاقة.

- Both **VLDL** and **chylomicrons** bind to specific receptors on adipose tissue and muscle, where their triglycerides are hydrolyzed by lipoprotein lipase, releasing free fatty acids.

4. أنواع أخرى من الشحميات البروتينية:

•IDL (Intermediate-Density Lipoprotein) و LDL هما شحميات أيضًا تتفاعل مع (Low-Density Lipoprotein) مستقبلات محددة في الأنسجة الطرفية مثل العضلات والكبد.

- Other circulating lipoproteins include **IDL** and **LDL**, which also interact with specific receptors in peripheral tissues like muscles and liver.

- This circulation and receptor-mediated uptake are continuous processes. **Disturbances in these pathways** can elevate lipid levels and **promote atherosclerosis**, which increases the risk of coronary heart disease.

5. أهمية هذه العمليات في التصلب العصيدي:

•هذه العمليات التي تشمل الدورة الدموية و الامتصاص عبر المستقبلات هي مستمرة. الاضطرابات في هذه المسارات يمكن أن تؤدي إلى زيادة مستويات الدهون في الجسم، مما يُعزز من تراكم الدهون على جدران الشرايين ويزيد من خطر الإصابة بالتصلب العصيدي وأمراض القلب التاجي

الخلاصة:

•الدهون الغذائية والشحميات المنتجة في الكبد مثل VLDL تتفاعل مع المستقبلات في الأنسجة لتحرير الأحماض الدهنية.

•الاضطرابات في هذه العمليات يمكن أن تؤدي إلى زيادة الدهون في الدم وتُسهم في تراكم الدهون في الشرايين مما يزيد من خطر الإصابة بالتصلب العصيدي

السلايد يوضح كيف يمكن أن يؤدي ارتفاع مستويات الكوليسترول، وخاصة الكوليسترول الضار (LDL)، إلى تطور التصلب العصيدي

How does high cholesterol lead to atherosclerosis ?

1. **Increased LDL levels** promote LDL penetration into the vascular intima (the innermost layer of a blood vessel wall) where it accumulates and becomes oxidized into **modified LDL**.

1. الخطوة الأولى: زيادة مستويات LDL:
•عندما تكون مستويات LDL عالية في الدم، فإنها تبدأ في الاختراق إلى الطبقة الداخلية للشرايين (التي تُسمى الأنسجة الباطنية أو الإنْتِمَا).
•في هذه الطبقة، يبدأ LDL في التراكم، ويصبح مؤكسدًا ليصبح LDL المعدل (Modified LDL)

2. The modified LDL is engulfed by macrophages, forming foam cells.

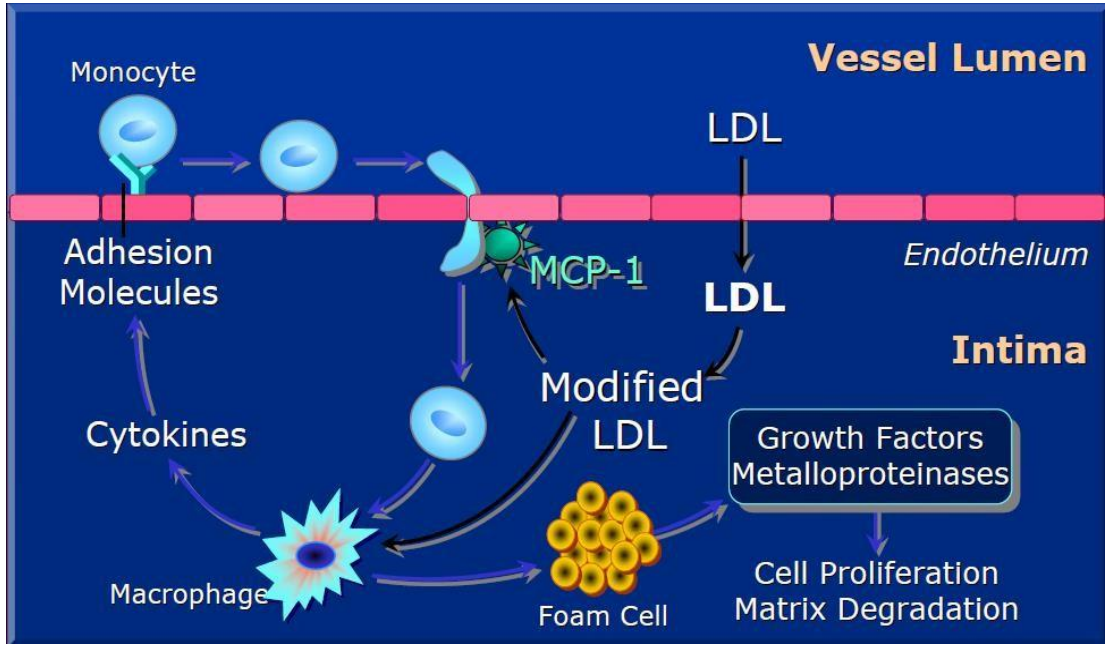
2. الخطوة الثانية: التفاعل مع خلايا المناعة:
•LDL المعدل يتم ابتلاعه من قبل الخلايا البلعمية (Macrophages)، مما يؤدي إلى تشكيل خلايا الرغوة (Foam Cells).
•خلايا الرغوة هي خلايا محملة بالكوليسترول الذي تم امتصاصه، وتعمل على تحفيز التفاعل الالتهابي في الجسم.

3. These macrophages **release cytokines** that recruit more inflammatory cells, and **secrete growth factors** that stimulate smooth muscle proliferation, as well as **metalloproteases** that contribute to tissue degradation.

3. الخطوة الثالثة: الإفرازات الكيميائية:
•الخلايا البلعمية (التي أصبحت خلايا رغوة) تقوم بإفراز السيتوكينات (Cytokines) التي تحفز التهاب الأنسجة.
•كما تُفرز عوامل النمو التي تحفز تكاثر خلايا العضلات في الشرايين، و الأنزيمات المعدنية (Metalloproteinases) التي تساهم في تحلل الأنسجة في جدران الأوعية الدموية

4. These combined processes lead to the formation of the atherosclerotic plaque. which increases the risk of coronary heart disease.

4. الخطوة الرابعة: التكوين النهائي للطبقة العصيدية:
•كل هذه العمليات المشتركة تؤدي إلى تكوين طبقة عصيدية (Atherosclerotic Plaque) على جدران الشرايين.
•هذه الطبقة العصيدية تُضيّق الشرايين، مما يعيق تدفق الدم ويزيد من خطر الإصابة بأمراض الشريان التاجي



الخلاصة:
•ارتفاع مستويات LDL يؤدي إلى تراكمه في الشرايين حيث يصبح مؤكسدًا ويتفاعل مع الخلايا المناعية، مما يسبب تكوين خلايا رغوة وتفاعل التهابي.
•هذه العمليات تؤدي في النهاية إلى تكون الطبقة العصيدية التي تضيق الشرايين، مما يزيد من خطر الإصابة بأمراض القلب مثل النوبات القلبية

Control of Hyperlipidemia

السلايد يوضح طرق التحكم في فرط شحميات الدم (Hyperlipidemia)، خاصة فيما يتعلق بمستويات الكوليسترول في الدم، ويعرض آليات العلاج المختلفة

Statins

Diet

Biosynthesis

HMG CoA reductase

1. مستوى الكوليسترول في الدم:
•الكوليسترول في الدم يمكن أن يأتي من مصادر متعددة:
•الحمية الغذائية (Diet): من الأطعمة مثل اللحوم ومنتجات الألبان.
•التخليق الحيوي (Biosynthesis): يتم تصنيع الكوليسترول في الكبد بواسطة الإنزيم HMG-CoA reductase. هذا الإنزيم مهم في إنتاج الكوليسترول داخل الجسم.
•إعادة الامتصاص (Reabsorption): الكوليسترول الذي يتم إفرازه في الأحماض الصفراوية (Bile acids) في الأمعاء يمكن أن يُعاد امتصاصه

2. آليات العلاج:
•الستاتينات (Statins):
•تعمل الستاتينات على تثبيط إنزيم HMG-CoA reductase، مما يقلل من إنتاج الكوليسترول في الكبد وبالتالي يخفض مستوى الكوليسترول في الدم.
•المثبتات الحمضية الصفراوية (Bile Acid Sequestrants):
•هذه الأدوية تعمل على حجز الأحماض الصفراوية في الأمعاء، مما يقلل من إعادة امتصاص الكوليسترول وبالتالي يخفض من مستوى الكوليسترول في الدم

الفايبرات (Fibrates):
•الفايبرات تساعد في تحفيز تحلل البروتينات الدهنية، مما يؤدي إلى خفض مستويات الدهون مثل الكوليسترول الضار (LDL) وزيادة مستويات الكوليسترول الجيد (HDL)

3. النتائج:
•الكوليسترول الموجود في الدم يمكن أن يُستخدم لأغراض أخرى في الجسم مثل إنتاج الهرمونات الستيرويدية أو تخزينه كـ حبيبات في الخلايا.
•الكوليسترول الزائد قد يتم التخلص منه عن طريق الإفراز في الأمعاء ليتم إخراجه مع البراز

LDL-R

Cholesterol in Serum

Cellular cholesterol

metabolism

metabolism

Bile Acids

Steroidal hormones
or
stored as granules

reabsorption

Released in intestine

Bile Acid Sequestrants

Lipoprotein catabolism

Feces

Fibrates

الخلاصة:
•فرط شحميات الدم يمكن التحكم فيه من خلال الحمية الغذائية، الأدوية مثل الستاتينات والمثبتات الحمضية الصفراوية، بالإضافة إلى الفايبرات التي تحسن أيض الدهون.
•هذه الآليات تساعد في خفض مستويات الكوليسترول في الدم، مما يقلل من خطر الإصابة بأمراض القلب

Is this supposed to be helping?

figure illustration

الخلاصة:
•الستاتينات تقلل من إنتاج الكوليسترول داخل الجسم.
•الفايبرات تعمل على تحفيز إزالة الدهون عبر تعزيز تحلل البروتينات الدهنية.
•المثبتات الحمضية الصفراوية تمنع إعادة امتصاص الأحماض الصفراوية مما يساهم في خفض مستويات LDL.
جميع هذه العلاجات تهدف إلى تحسين مستويات الكوليسترول في الدم وبالتالي تقليل خطر الإصابة بأمراض الشريان التاجي

السلايد يوضح الارتباط بين مستويات الكوليسترول في الدم و الكوليسترول الخلوي، وكيفية التحكم في مستويات الدهون باستخدام الأدوية المختلفة. الهدف العلاجي هو تقليل مستويات VLDL و LDL (الكوليسترول الضار) مع زيادة مستويات HDL (الكوليسترول الجيد)، مما يساعد في مكافحة فرط شحميات الدم

The figure shows correlation between **serum** cholesterol levels and **cellular** cholesterol levels. To reduce overall lipid levels, the therapeutic goal is to **decrease VLDL and LDL** while **increasing HDL**, which helps counteract hyperlipidemia. Several drug classes achieve this:

1. الستاتينات (Statins):
•الستاتينات تعمل على زيادة عدد مستقبلات LDL على الخلايا (وذلك لتحسين امتصاص LDL)، وتعمل على إيقاف عمل إنزيم HMG-CoA reductase، وهو الإنزيم المسؤول عن إنتاج الكوليسترول في الجسم.
•هذا يساعد على تقليل إنتاج الكوليسترول داخليًا، وبالتالي تقليل مستويات LDL في الدم.

1. Statins: Upregulate LDL receptors and **inhibit HMG-CoA reductase**, the key enzyme in endogenous cholesterol synthesis.

2. الفايبرات (Fibrates):
•الفايبرات تعمل على تحفيز تحلل البروتينات الدهنية (lipoprotein catabolism) عن طريق تنشيط PPAR-alpha.
•هذا ينشط إنزيم الليبوبروتين ليباز (lipoprotein lipase) ويعزز إزالة البروتينات الدهنية الغنية بالدهون الثلاثية، مما يؤدي إلى خفض مستويات الدهون الثلاثية وتحسين مستويات HDL

2. Fibrates: **Enhance lipoprotein catabolism** by activating PPAR-alpha, which increases lipoprotein lipase activity and promotes the clearance of triglyceride-rich lipoproteins.

3. المثبتات الحمضية الصفراوية (Bile Acid Sequestrants):
•المثبتات الحمضية الصفراوية تعمل على ربط الأحماض الصفراوية في الأمعاء ومنع إعادة امتصاصها.
•هذا يحفز الكبد على استخدام المزيد من الكوليسترول لإنتاج أحماض صفراوية جديدة، مما يساعد في خفض مستويات LDL في الدم

3. Bile acid sequestrants: Bind **bile acids** in the intestine and **prevent their reabsorption**, forcing the liver to use more cholesterol to synthesize new bile acids, ultimately lowering LDL levels.

السلايد يتحدث عن الأدوية التي تُستخدم لتقليل مستويات الكوليسترول في الدم، خاصة الستاتينات، وتوضح كيفية عملها في الجسم

Treatment

Drugs which **lower Cholesterol**

1. الستاتينات (Statins):
•الستاتينات هي مجموعة من الأدوية التي تشمل سيمفاستاتين (Simvastatin)، أتورفاستاتين (Atorvastatin)، و برفاستاتين (Pravastatin)

- **Statins** (simva**statin**, atorvo**statin**, prava**statin**) decrease LDL by 30-50%. Block HMG CoA reductase.
- Increase expression of LDL receptor in the liver, further decreasing circulating LDL.

الآلية:
•الستاتينات تعمل عن طريق حظر إنزيم HMG-CoA reductase، وهو الإنزيم الأساسي في إنتاج الكوليسترول في الكبد.
•من خلال منع هذا الإنزيم، تقلل الستاتينات من إنتاج الكوليسترول داخليًا في الجسم

النتائج:
•تخفيض مستويات LDL (الكوليسترول الضار) بنسبة تتراوح بين 30-50%

زيادة تعبير مستقبلات LDL في الكبد، مما يساعد الكبد على امتصاص المزيد من الكوليسترول الضار من الدم، وبالتالي تقليل مستويات LDL المتداولة في الجسم

الخلاصة:
•الستاتينات تعمل بشكل رئيسي على خفض مستويات الكوليسترول الضار (LDL) في الدم، عن طريق حظر إنتاجه في الكبد وزيادة مستقبلات LDL في الكبد لتقليل تراكم الكوليسترول في الجسم.
•هذه الأدوية تعد من الخيارات الرئيسية في علاج فرط شحميات الدم وتحسين صحة القلب

السلايد يشرح آلية عمل الستاتينات في تقليل مستويات الكوليسترول في الدم، ويعرض العملية الكيميائية الحيوية التي تقوم بها الستاتينات في الجسم

Statins mechanism of action

- **Statins** work in two important ways.
- First, they **block the enzyme HMG-CoA reductase**, which normally converts HMG-CoA into mevalonic acid, an essential building block for cholesterol. By reducing mevalonic acid levels, statins decrease the body's own cholesterol production..
- This also triggers an **increase in LDL receptors synthesis by the liver**, which helps remove LDL, the "bad" cholesterol, from the blood, lowering serum LDL levels.
- But statins do more than just lower cholesterol. Mevalonic acid is also needed to make molecule called **isopentenyl-5-pyrophosphate**, which is used to produce compounds like **farnesyl pyrophosphate** and **geranylgeranyl pyrophosphate**. These molecules are necessary for the prenylation of certain intracellular proteins, particularly **RhoA**, a G-protein that needs prenylation to attach to the cell membrane and function properly.

آلية عمل الستاتينات:

1.حظر إنزيم HMG-CoA Reductase:

- الستاتينات تعمل عن طريق حظر إنزيم HMG-CoA reductase. هذا الإنزيم عادةً يحول HMG-CoA إلى حمض الميفالونيك (mevalonic acid)، وهو مادة أساسية يتم استخدامها في إنتاج الكوليسترول.
- عندما يتم حظر هذا الإنزيم، ينخفض مستوى حمض الميفالونيك، وبالتالي ينخفض إنتاج الكوليسترول في الجسم

2.زيادة عدد مستقبلات LDL:

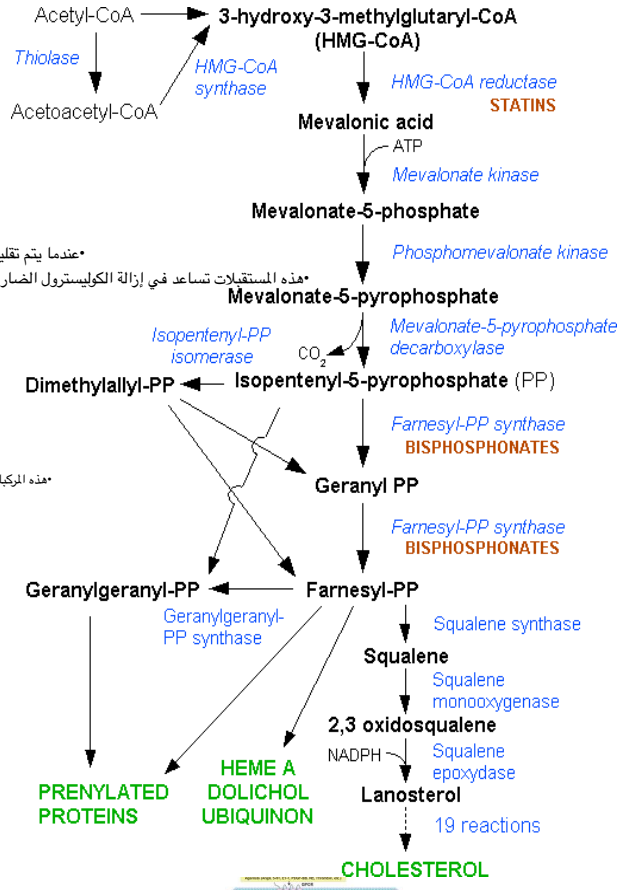
- عندما يتم تقليل مستوى الكوليسترول في الجسم، فإن الكبد يبدأ في زيادة إنتاج مستقبلات LDL على خلاياه.
- هذه المستقبلات تساعد في إزالة الكوليسترول الضار (LDL) من الدم عن طريق امتصاصه، مما يؤدي إلى تقليل مستوى الكوليسترول الضار في الدم

3.التأثيرات الأخرى للستاتينات:

- حمض الميفالونيك ليس فقط مهمًا لإنتاج الكوليسترول، بل يتم استخدامه أيضًا لإنتاج جزيء يسمى إيزوبينتينيل-5-بروفيت (isopentenyl-5-pyrophosphate)، الذي يُستخدم في إنتاج مركبات مثل فارنسيل بيفوسفات و جيرانايل بيفوسفات.
- هذه المركبات مهمة لتعديل البروتينات داخل الخلايا، خاصة بروتين RhoA، الذي يحتاج إلى تعديل ليتمكن من الارتباط بالغشاء الخلوي والعمل بشكل صحيح

المخطط الكيميائي الحيوي:

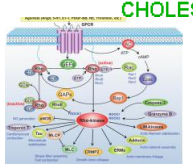
- يظهر السلايد التفاعلات الكيميائية التي تحدث عندما يتم تحويل HMG-CoA إلى حمض الميفالونيك، وكيفية سلسلة من التفاعلات التي تؤدي إلى إنتاج الكوليسترول وغيره من المركبات الحيوية



الخلاصة:

- الستاتينات تمنع إنتاج الكوليسترول داخل الجسم عن طريق تثبيط إنزيم HMG-CoA reductase، مما يساعد في خفض مستويات LDL في الدم.
- بالإضافة إلى ذلك، تؤدي الستاتينات إلى زيادة مستقبلات LDL في الكبد، مما يسهم في إزالة المزيد من الكوليسترول الضار من الدم.
- الستاتينات لها أيضًا تأثيرات غير مباشرة على إنتاج البروتينات المهمة داخل الخلايا التي تساهم في وظائف الخلايا السليمة

To know more about this topic, click on the hyperlinked picture (optional, not required).



السلايد يواصل شرح آلية عمل الستاتينات في الجسم، مع التركيز على تأثيراتها على بروتين RhoA وآثارها الإضافية على الصحة القلبية والوعائية

Statins mechanism of action (Continued)

1. تأثير بروتين RhoA:
•عندما يصبح بروتين RhoA نشطًا، فإنه يُحفز إنزيم Rho kinase، الذي يؤثر على الوظائف القلبية الوعائية.
•إذا كانت نشاطات RhoA مفرطة، يمكن أن تساهم في زيادة ضغط الدم وتؤدي إلى تلف وظائف القلب والأوعية الدموية، مما يزيد من خطر الإصابة بأمراض القلب

- Active RhoA then stimulates Rho kinase, a kinase that influences cardiovascular functions and can contribute to harmful effects, such as increased blood pressure and thus it increases the risk of cardiovascular disfunction, if overactivated.

2. كيف تعمل الستاتينات على تقليل نشاط RhoA؟:
•الستاتينات تعمل على تقليل إنتاج حمض الميفالونيك (mevalonic acid)، وهو جزء أساسي في تنشيط RhoA.
•عن طريق تقليل حمض الميفالونيك، تقوم الستاتينات بتقليص تنشيط RhoA، مما يقلل نشاط إنزيم Rho kinase ويقلل من تأثيرات RhoA الضارة على الأوعية الدموية والقلب.

- By reducing mevalonic acid, statins limit the prenylation and activation of RhoA, which in turn reduce the activity of Rho kinase and these signaling pathways.

- In this way, statins achieve a **dual protective effect** making them highly effective not only for treating hyperlipidemia but also for protecting the heart and blood vessels.

3. التأثير الوقائي المزدوج للستاتينات:
•الستاتينات ليست فعالة فقط في خفض مستويات الكوليسترول الضار (LDL) في الدم، بل أيضًا تقدم حماية مزدوجة:
•خفض الكوليسترول وبالتالي الوقاية من التصلب العصيدي.
•حماية القلب والأوعية الدموية من خلال تقليل تنشيط RhoA الذي يمكن أن يضر بالأوعية الدموية ويزيد من خطر الأمراض القلبية.

الخلاصة:
•الستاتينات تعمل على تقليل نشاط RhoA عبر تقليل إنتاج حمض الميفالونيك، مما يقلل من أضرار وظائف الأوعية الدموية مثل ارتفاع ضغط الدم.
•هذه الآلية تجعل الستاتينات فعالة ليس فقط في علاج فرط شحميات الدم، ولكن أيضًا في حماية صحة القلب والأوعية الدموية

السلايد يوضح كيفية عمل الستاتينات (الأدوية الخافضة للدهون) وتأثيراتها في تقليل مستويات الكوليسترول في الجسم، بالإضافة إلى الآثار الجانبية والتحذيرات المتعلقة بها.

Statins

LIPID-LOWERING DRUGS: Statins

الخلاصة:
•الستاتينات تعمل على تقليل إنتاج الكوليسترول في الكبد وزيادة إزالة LDL من الدم، مما يساعد في خفض مستويات الكوليسترول الضار.
•رغم فوائدها في علاج فرط شحميات الدم، إلا أن لها آثارًا جانبية مثل الاعتلال العضلي، ولا ينبغي استخدامها أثناء الحمل بسبب تأثيراتها السلبية على تطور الجنين

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

The reductase catalyses the conversion of **HMG-CoA** to **mevalonic acid;**

The inhibition will block the synthesis of CHO (Cholesterol) in the liver:

decrease hepatic CHO synthesis: lowers total cholesterol and LDL

1. آلية عمل الستاتينات:
•الستاتينات هي مثبطات إنزيم HMG-CoA reductase، وهو الإنزيم الذي يُحَفِّز تحويل HMG-CoA إلى حمض الميفالونيك.
•حظر هذا الإنزيم بواسطة الستاتينات يؤدي إلى تقليل إنتاج الكوليسترول في الكبد.
•مع انخفاض إنتاج الكوليسترول، يتم خفض مستويات الكوليسترول الكلي و LDL في الدم

increase in synthesis of CHO receptors

+ increased clearance of LDL

2. التأثيرات الإيجابية للستاتينات:
•زيادة إنتاج مستقبلات الكوليسترول (CHO receptors) في الكبد. هذه المستقبلات تساعد في إزالة المزيد من LDL من الدم، مما يساهم في خفض مستويات الكوليسترول الضار (LDL)

Several studies demonstrated positive effects on morbidity and mortality.

Relatively few side-effects...

3. الآثار الجانبية للستاتينات:
•على الرغم من أن الستاتينات تظهر تأثيرات إيجابية في تقليل المعدل العام للإصابة والوفيات، إلا أن هناك بعض الآثار الجانبية مثل:
•الاعتلال العضلي (Myopathy): وهو زيادة في ضعف العضلات، خاصة في المرضى الذين يتناولون علاجًا مشتركًا مع الأحماض النيكوتينية أو الفايبرات

However, *adverse effects*: myopathy (increased in patients given combined therapy with nicotinic acid or fibrates)

4. تحذيرات استخدام الستاتينات:
•الستاتينات لا يجب استخدامها خلال الحمل. تُعتبر فئة X (التي تشير إلى أن الأدوية في هذه الفئة يمكن أن تؤثر سلبًا على تطور الجنين) لأن الكوليسترول مهم جدًا لتطوير الجنين، وتثبيط الكوليسترول يمكن أن يسبب تشوهات في الجنين

Should not be given during pregnancy (**Category X**, since cholesterol is important for fetal development and its inhibition can cause teratogenicity in the fetus)

Competitive Inhibitors of HMG-CoA Reductase “Statins ”

- Simva**statin.**
- Meva**statin.**
- Lova**statin.**
- Prava**statin.**
- Fluva**statin.**
- Atorva**statin.**
- Rosuva**statin.**

السلايد يوضح الأدوية الستاتينية، التي هي مثبطات تنافسية لإنزيم HMG-CoA Reductase، والتي تُستخدم لخفض مستويات الكوليسترول في الدم.

أدوية الستاتينات:
1.سيمفاستاتين (Simvastatin)
2.ميفاستاتين (Mevastatin)
3.لوفاستاتين (Lovastatin)
4.برڤاستاتين (Pravastatin)
5.فلوفاستاتين (Fluvastatin)
6.أتورفاستاتين (Atorvastatin)
7.روزوفاستاتين (Rosuvastatin)

آلية عمل الستاتينات:
•الستاتينات تعمل كـ مثبطات تنافسية لإنزيم HMG-CoA reductase، وهو الإنزيم المسؤول عن إنتاج الكوليسترول في الكبد. من خلال حظر هذا الإنزيم، يتم تقليل إنتاج الكوليسترول في الجسم، مما يساعد في خفض مستويات LDL (الكوليسترول الضار) في الدم

الخلاصة:
•الستاتينات هي الأدوية الأكثر استخدامًا في علاج فرط شحميات الدم (ارتفاع مستويات الكوليسترول في الدم) لأنها تساعد في خفض مستويات الكوليسترول الضار بشكل فعال

السلايد يوضح اختلافات الستاتينات التي تعمل كمثبطات تنافسية لإنزيم HMG-CoA Reductase، التي تستخدم لخفض مستويات الكوليسترول في الدم. رغم أن هذه الأدوية تتبع نفس الآلية العلاجية، إلا أن هناك اختلافات في خصائصها الدوائية و فعاليتها في خفض LDL

Competitive Inhibitors of HMG-CoA Reductase

“Statins ”

4. آلية عمل الستاتينات:
•الستاتينات تعمل على حظر إنزيم HMG-CoA reductase الذي يساهم في تحويل HMG-CoA إلى حمض الميفالونيك، وهو خطوة أساسية في إنتاج الكوليسترول.
•من خلال تقليل إنتاج الكوليسترول في الكبد، تقل مستويات LDL في الدم

❖ Although these drugs have the same mechanism, all inhibit HMG-CoA reductase, **they differ in their pharmacokinetics**:

1. Degree of oral absorption.
2. First-pass metabolism.
3. Plasma half-life (Atorvastatin and Rosuvastatin = longest, once daily dosing).

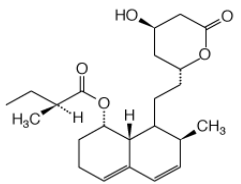
1. الاختلافات في الخصائص الدوائية (Pharmacokinetics):
•الامتصاص الفموي: يختلف مدى امتصاص كل دواء في الجهاز الهضمي.
التمثيل الغذائي الأولي: الستاتينات تختلف في كيفية معالجتها في الكبد بعد امتصاصها، مما يؤثر على فعاليتها وسرعة تأثيرها.
نصف العمر في البلازما: يشير إلى مدة بقاء الدواء في الدم:
•أتورفاستاتين و روزوفاستاتين لديهما أطول نصف عمر في البلازما، مما يسمح بتناول جرعة واحدة يوميًا

❖ Also, they exhibit differences in their **LDL-lowering potency**:

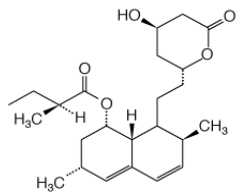
- **Highest**: Atorvastatin, Rosuvastatin.
- **Lowest**: Fluvastatin.

2. الاختلافات في قوة خفض LDL:
•أعلى فعالية في خفض LDL:
•أتورفاستاتين و روزوفاستاتين هما الأكثر فعالية في خفض مستويات الكوليسترول الضار (LDL)
أدنى فعالية في خفض LDL:
•فلوفاستاتين يظهر أدنى تأثير في خفض مستويات LDL مقارنة بالأدوية الأخرى

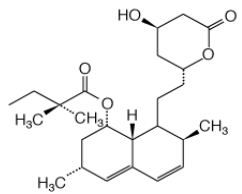
MEVASTATIN



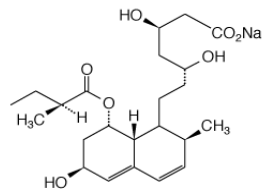
LOVASTATIN



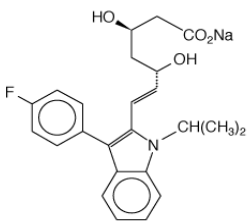
SIMVASTATIN



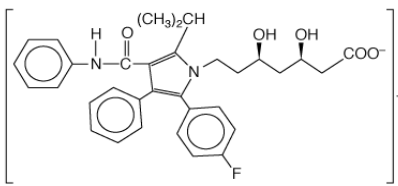
PRAVASTATIN



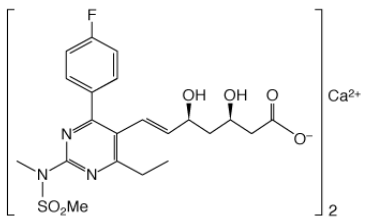
FLUVASTATIN



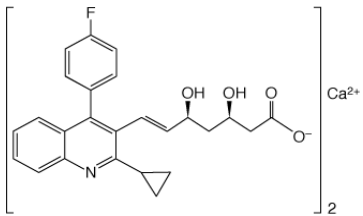
ATORVASTATIN



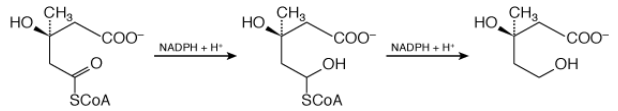
ROSUVASTATIN



PITAVASTATIN



Reaction Catalyzed by HMG-CoA Reductase



الخلاصة:
•جميع الستاتينات تثبط إنزيم HMG-CoA reductase بشكل مشابه ولكن تختلف في الخصائص الدوائية مثل الامتصاص و نصف العمر.
•أدوية مثل أتورفاستاتين و روزوفاستاتين هي الأكثر فعالية في خفض مستويات LDL، في حين أن فلوفاستاتين هو الأقل فعالية.
•هذه الأدوية توفر خيارات علاجية مختلفة بناءً على احتياجات المريض والخصائص الفردية للأدوية

Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition:* www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

LIPID-LOWERING DRUGS: Statins.

Pharmacodynamics

السلايد يشرح الآثار الديناميكية الدوائية (Pharmacodynamics) للستاتينات، وهي الأدوية المستخدمة في خفض مستويات الكوليسترول. الستاتينات لا تؤثر فقط على الكوليسترول، ولكن لها أيضًا آثار مفيدة أخرى في الجسم

❖ Promising **pharmacodynamic** actions:

- **Improved endothelial function.**
- **Reduced vascular inflammation** and platelet aggregability.
- **Antithrombotic action.**
- **Stabilization** of atherosclerotic **plaques**, so they wouldn't rupture and activate thrombosis, and eventually cause embolism.
- **Increased neovascularization of ischemic tissue.**
- **Enhanced fibrinolysis.**
- **Immune suppression**
- **Osteoclast apoptosis and increased synthetic activity in Osteoblasts.**

1. تحسين وظيفة البطانة الوعائية (Endothelial function):
•الستاتينات تُحسن الوظيفة الوعائية، مما يساعد في تحسين صحة الأوعية الدموية.
•هذا يعزز المرونة ويُقلل من خطر انسداد الأوعية

2. تقليل الالتهاب الوعائي (Vascular inflammation):
•الستاتينات تُقلل من الالتهاب في الأوعية الدموية، وهو عامل مهم في تسارع تصلب الشرايين.
•كما أنها تقلل من قدرة الصفائح الدموية على التجمع (platelet aggregation)، مما يساعد في منع تكوين الجلطات

3. تأثير مضاد للتخثر (Antithrombotic action):
•الستاتينات تعمل على تقليل قدرة الدم على التجلط، وبالتالي تمنع تكون الجلطات التي قد تسد الأوعية الدموية

4. استقرار اللويحات العصيدية (Atherosclerotic plaques):
•الستاتينات تُساعد في استقرار اللويحات العصيدية في الشرايين بحيث لا تنفجر وتُسبب التخثر و الانسداد، مما يقلل من خطر الإصابة بالسكتات الدماغية أو النوبات القلبية

5. زيادة تكوين الأوعية الدموية الجديدة (Neovascularization):
•الستاتينات تحفز تكوين أوعية دموية جديدة في الأنسجة التي تعاني من نقص التروية (مثل الأنسجة القلبية المصابة بالذبحة الصدرية).

6. تعزيز التحلل الفبريني (Enhanced fibrinolysis):
•الستاتينات تُحسن قدرة الجسم على تحليل الجلطات، وبالتالي تقلل من فرص حدوث انسداد في الأوعية الدموية

7. تثبيط الجهاز المناعي (Immune suppression):
•في بعض الحالات، قد تُساهم الستاتينات في تقليل نشاط الجهاز المناعي، مما يمكن أن يكون له تأثيرات مفيدة في بعض الحالات مثل الالتهابات المزمنة

8. التأثيرات على العظام (Osteoclast apoptosis):
•الستاتينات قد تؤدي إلى موت الخلايا البلعمية (Osteoclasts)، مما يساعد في زيادة النشاط التخليقي في الخلايا العظمية (Osteoblasts)، وهو مفيد في صحة العظام

الخلاصة:
•الستاتينات لا تعمل فقط على خفض الكوليسترول ولكن لها آثار مفيدة أخرى مثل تحسين صحة الأوعية الدموية، تقليل الالتهاب، استقرار اللويحات العصيدية، تقليل تكوين الجلطات، تحفيز الأوعية الدموية الجديدة، و تعزيز صحة العظام.
•هذه الآثار تجعل الستاتينات ذات فائدة كبيرة في الوقاية من أمراض القلب والأوعية الدموية

LIPID-LOWERING DRUGS: Statins.

السلايد يتحدث عن الخصائص الديناميكية والدوائية للأدوية الستاتينية (Lipid-Lowering Drugs) من حيث الحركية الدوائية وكيفية تعامل الجسم مع هذه الأدوية (Pharmacokinetics)

Pharmacokinetics

❖ Pharmacokinetics

- **Well absorbed** when given orally.
  1. الامتصاص:
  • الستاتينات تُمتص بشكل جيد عند تناولها عن طريق الفم
- **Extracted by the liver** (target tissue).
  2. الاستخلاص بواسطة الكبد:
  • الستاتينات تُستخلص أساسيًا في الكبد، وهو الهدف الرئيسي لهذه الأدوية، حيث يتم استقلابها والعمل على تقليل مستويات الكوليسترول
- **Undergo extensive presystemic biotransformation**, the first pass effect, which is, again, variable among different drugs.
  3. التفاعلات البيولوجية المبدئية (Presystemic Biotransformation):
  • قبل أن تدخل الستاتينات إلى الدورة الدموية، تمر بتفاعلات تحويل حيوية في الكبد. هذا يعني أن الأدوية تخضع لتغيير كيميائي أثناء مرورها عبر الكبد قبل أن تصل إلى باقي أنحاء الجسم.
  • يتم تغيير الأدوية بطرق مختلفة بين الستاتينات حسب نوع الدواء، على سبيل المثال
  - ➢ **Simvastatin is an inactive pro-drug** that needs to undergo activation by the liver.
    • سيمفاستاتين (Simvastatin) هو دواء غير نشط (pro-drug) يحتاج إلى تفعيل في الكبد لكي يكون فعالًا في خفض الكوليسترول
- These drugs are metabolized by **CYP450,** posing a risk for drug-drug interaction, for example:
  4. التمثيل الغذائي بواسطة CYP450:
  • تُستقلب معظم الستاتينات عبر إنزيمات CYP450 في الكبد.
  • هذه العملية قد تُسبب تفاعلات بين الأدوية (Drug-drug interactions)، مما يعني أن الأدوية الأخرى التي يتم تفعيلها أيضًا بواسطة هذا الإنزيم قد تؤثر على تأثير الستاتينات
  - Statins metabolized via CYP450 **can interact with warfarin**, requiring prothrombin time monitoring.
    مثال على ذلك:
    • الستاتينات التي يتم استقلابها عبر CYP450 قد تتفاعل مع الوارفارين (دواء مضاد للتخثر)، مما يتطلب مراقبة وقت البروثرومبين (prothrombin time) لضبط الجرعات بشكل آمن.

الخلاصة:
• الستاتينات تمتص جيدًا في الجهاز الهضمي وتستخلص بواسطة الكبد.
• تخضع لتحويل بيولوجي في الكبد، وبعضها مثل سيمفاستاتين يتطلب تفعيلًا في الكبد ليصبح نشطًا.
• هذه الأدوية تتفاعل مع أدوية أخرى تُستقلب بواسطة CYP450، مما قد يسبب تداخلات دوائية مثل التفاعل مع الوارفارين، ويحتاج المريض إلى مراقبة

السلايد يوضح الاستخدامات السريرية للستاتينات (الأدوية الخافضة للكوليسترول) في الوقاية والعلاج من الأمراض المتعلقة بالأوعية الدموية والقلب

LIPID-LOWERING DRUGS: Statins.

Clinical uses

الستاتينات تُستخدم لتقليل خطر تكرار هذه المشاكل الصحية في المرضى الذين يعانون من أمراض تصلب الشرايين (Atherosclerotic Disease)

1. الوقاية الثانوية من احتشاء عضلة القلب والسكتة الدماغية:
•الوقاية الثانوية تعني الوقاية من الأحداث القلبية أو الدماغية المستقبلية في المرضى الذين يعانون من أمراض شرايين القلب (مثل الذبحة الصدرية، النوبات الإقفارية العابرة، أو السكتات الدماغية) بعد إصابتهم بنوبة قلبية حادة أو سكتة دماغية

- **Secondary prevention of myocardial infarction and stroke** in patients who have symptomatic atherosclerotic disease (angina, transient ischemic attacks) following acute myocardial infarction or stroke.

2. الوقاية الأولية من أمراض الشرايين:
•الوقاية الأولية تعني الوقاية من الإصابة بأمراض الشرايين في الأشخاص الذين في خطر عالٍ بسبب ارتفاع مستويات الكوليسترول في الدم.
•خاصة إذا كان هناك عوامل خطر إضافية مثل ارتفاع ضغط الدم، التدخين، أو التاريخ العائلي لأمراض القلب والأوعية الدموية

- **Primary prevention of arterial disease** in patients who are at high risk because of elevated serum CHO concentration, especially it there are other risk factors for atherosclerosis.
- **Atorvastatin lowers serum CHO** in patients with **homozygous** familiar hypercholesterolemia

3. خفض الكوليسترول في المرضى الذين يعانون من فرط كوليسترول الدم الوراثي (Homozygous Familial Hypercholesterolemia):
•أتوڤاستاتين (Atorvastatin) يستخدم لتقليل مستويات الكوليسترول في الدم في المرضى الذين يعانون من فرط كوليسترول الدم الوراثي، وهو نوع نادر من ارتفاع الكوليسترول بسبب طفرة جينية

الخلاصة:
•الستاتينات تُستخدم في الوقاية الثانوية للمرضى الذين يعانون من أمراض القلب والأوعية الدموية، وفي الوقاية الأولية للمرضى المعرضين لخطر تصلب الشرايين بسبب ارتفاع مستويات الكوليسترول.
•أتوڤاستاتين مهم بشكل خاص في خفض مستويات الكوليسترول في المرضى الذين يعانون من فرط كوليسترول الدم الوراثي

السلايد يوضح الآثار متعددة الوظائف (Pleiotropic effects) للستاتينات، وهي التأثيرات المفيدة التي تمتد إلى ما هو أبعد من الوظيفة الرئيسية لهذه الأدوية في خفض الكوليسترول. هذه التأثيرات تُعتبر مستقلة عن الكوليسترول

LIPID-LOWERING DRUGS: Statins.

Pleiotropic actions.

- **Improve endothelial function.**
- **Upregulate eNOS**, which is the enzyme that synthesizes nitric oxide (NO), **a potent vasodilator.**
- **Anti-inflammatory**, reduce odds of plaque rupture.

1. تحسين وظيفة البطانة الوعائية (Endothelial function):
•الستاتينات تعمل على تحسين وظيفة البطانة الوعائية، وهي الطبقة الداخلية للشرايين. هذا يساعد في تحسين صحة الأوعية الدموية بشكل عام ويُحسن تدفق الدم

2. زيادة تنظيم eNOS (Endothelial Nitric Oxide Synthase):
•الستاتينات تحفز إنزيم eNOS، الذي بدوره يزيد من إنتاج أكسيد النيتريك (NO).
•أكسيد النيتريك هو موسع للأوعية الدموية قوي، مما يعني أنه يساعد في توسيع الأوعية الدموية وتحسين تدفق الدم

3. تأثير مضاد للالتهابات (Anti-inflammatory):
•الستاتينات لها تأثيرات مضادة للالتهابات، مما يساعد في تقليل الالتهاب في الأوعية الدموية، وهو عامل رئيسي في تصلب الشرايين.
•هذا يقلل من احتمال تمزق اللويحات العصيدية في الشرايين، مما يقي من تكوين الجلطات التي قد تؤدي إلى النوبات القلبية أو السكتات الدماغية

الخلاصة:
•الستاتينات لا تقتصر فوائدها على خفض الكوليسترول فقط، بل تمتلك آثارًا مفيدة إضافية مثل تحسين وظيفة الأوعية الدموية، زيادة إنتاج أكسيد النيتريك، و تأثيرات مضادة للالتهابات التي تساعد في تقليل خطر تمزق اللويحات العصيدية و تحسين صحة الأوعية الدموية بشكل عام.
•هذه التأثيرات تعتبر مستقلة عن تأثير خفض الكوليسترول

الستاتينات ليس لها تأثير فقط على خفض الكوليسترول في الدم، بل لديها آثار إضافية مفيدة لا تتعلق مباشرة بخفض الكوليسترول.
•تُسمى هذه الآثار "مستقلة عن الكوليسترول" لأن الستاتينات تؤثر على وظائف أخرى في الجسم، مثل تحسين وظيفة الأوعية الدموية، تقليل الالتهابات، و تحسين تدفق الدم، وكل ذلك يحدث بغض النظر عن تأثيرها على مستوى الكوليسترول.

*Pleiotropic effects of statins are the multiple beneficial effects they have beyond their primary function of lowering cholesterol. These functions are "cholesterol independent".

السلايد يوضح الآثار الجانبية (Adverse Effects) لأدوية الستاتينات (الأدوية الخافضة للكوليسترول)

LIPID-LOWERING DRUGS: Statins.

Adverse Effects

- **Mild gastrointestinal disturbances.**
- **Increased plasma activities in liver enzymes.**
- In **rare** cases: Severe myositis (rhabdomyolysis) and angio-edema.
  - **Rhabdomyolysis**: a condition characterized by the **breakdown or disintegration of skeletal muscle fibers**, leading to the release of their intracellular contents, such as myoglobin, creatine kinase (CK), potassium, and phosphate, into the bloodstream. This release can cause systemic complications, including acute kidney injury, electrolyte imbalances, and metabolic disturbances.

الآثار الجانبية الشائعة:
1.اضطرابات خفيفة في الجهاز الهضمي: قد يعاني بعض المرضى من مشاكل هضمية خفيفة مثل الغثيان أو الإمساك أو الإسهال عند تناول الستاتينات

2.زيادة نشاط إنزيمات الكبد في البلازما: يمكن أن تؤدي الستاتينات إلى زيادة مستويات إنزيمات الكبد في الدم، مما قد يشير إلى مشكلة في الكبد أو تأثيرات سلبية على وظيفة الكبد

الآثار الجانبية النادرة:
1.التهاب العضلات الشديد (Myositis): في حالات نادرة، قد يؤدي تناول الستاتينات إلى التهاب شديد في العضلات يُعرف بـ التهاب العضلات (Myositis)

2.التحلل العضلي (Rhabdomyolysis): هو حالة نادرة وشديدة تحدث عندما تتفكك الألياف العضلية بشكل غير طبيعي وتطلق محتوياتها مثل الميوغلوبين و الكرياتين كيناز و البوتاسيوم و الفوسفات في الدم.
•يمكن أن يؤدي التحلل العضلي إلى مشاكل صحية خطيرة مثل الإصابة الحادة بالكلى، اختلالات في الكهارل (مثل البوتاسيوم)، واضطرابات أيضية أخرى.

3.الوذمة الوعائية (Angioedema): وهي تورم في الجلد أو الأغشية المخاطية قد يكون بسبب رد فعل تحسسي من الدواء.

الخلاصة:
•الآثار الجانبية للأدوية الستاتينية تتراوح من مضاعفات خفيفة مثل اضطرابات هضمية إلى مشاكل أكثر خطورة مثل التهاب العضلات و التحلل العضلي الذي قد يؤدي إلى مشاكل صحية شديدة.
•في حال حدوث أي من الآثار الجانبية النادرة مثل التحلل العضلي، يجب مراجعة الطبيب فورًا لأن هذا قد يؤدي إلى مضاعفات صحية خطيرة

السلايد يوضح خصائص دواء النياسين (Niacin)
الذي هو فيتامين B3 أو حمض النيكوتينيك

Niacin

معلومات أساسية عن النياسين:
•النوع: هو فيتامين B3 (الذي يُسمى أيضًا حمض النيكوتينيك).
•الذوبان: هو فيتامين قابل للذوبان في الماء

- **Nicotinic Acid** or **Vitamin B3**, one of the oldest drugs.
- Water-soluble B-complex vitamin, **functions only after conversion to NAD or NADP⁺ Nicotinamide**.
- Niacin has **hypolipidemic effects in large doses**.
- Affects all lipid parameters:
  - **Best** agent to **increase HDL-C**. (35-40%)
  - **Lowers triglycerides**. (35-45%)
  - **Decreases LDL-C production**. (20-30%)
- **Reduces fibrinogen** levels.
- **Increases plasminogen activator.**

الوظيفة: يعمل النياسين فقط بعد تحوله إلى NAD أو NADP+ (نيكوتيناميد).

الآثار: يتمتع النياسين بآثار خفض الدهون (hypolipidemic effects) في الجرعات الكبيرة

تأثيرات النياسين على الدهون:
1.أفضل عامل لزيادة HDL-C (الكوليسترول الجيد):
يزيد HDL بنسبة 35-40%، مما يساعد في التخلص من الكوليسترول الضار.
2.**خفض الدهون الثلاثية (Triglycerides):
يخفض الدهون الثلاثية بنسبة 35-45%.
3.**تقليل إنتاج LDL-C (الكوليسترول الضار):
يخفض إنتاج LDL بنسبة 20-30%

آثار أخرى:
•خفض مستويات الفيبرينوجين: يساعد في تقليل الفيبرينوجين، وهو البروتين الذي يساهم في تكوين الجلطات.

زيادة منبه البلازمينوجين: يعزز منبه البلازمينوجين الذي يساعد في تحلل الجلطات

الخلاصة:
•النياسين له تأثيرات فعالة على جميع معايير الدهون في الجسم.
•يعد أفضل دواء لزيادة HDL (الكوليسترول الجيد) ويساعد في خفض الدهون الثلاثية و LDL (الكوليسترول الضار).
•بالإضافة إلى تأثيراته على تقليل تخثر الدم من خلال خفض الفيبرينوجين وزيادة منبه البلازمينوجين

هذا السلايد يشرح آلية عمل دواء النياسين (Niacin)

Niacin - Mechanism of Action:

آلية عمل النياسين:
1.في الأنسجة الدهنية:
•يثبط النياسين تحلل الدهون (lipolysis) في الأنسجة الدهنية عن طريق إيقاف عمل أدينيلات سيكلاز في خلايا الدهن (adipocyte adenylate cyclase).
•هذا التثبيط يقلل من نقل الأحماض الدهنية الحرة (FFA) إلى الكبد، مما يقلل من تكوين الدهون الثلاثية في الكبد (hepatic triglyceride synthesis)

- **In adipose tissue, inhibits the lipolysis** of triglycerides **by inhibiting adipocyte adenylyl cyclase**, which **reduces transport** of free fatty acids to the liver and **decreases hepatic triglyceride synthesis.**
- May also **inhibit a rate –limiting enzyme** of triglyceride synthesis, **diacylglycerol acetyltransferase 2**.
- Reduction of triglyceride synthesis **reduces hepatic VLDL** and **consequently LDL.**
- **Inhibits intracellular lipase in adipose tissues leading to decreased FFA flux to the liver.**

2.إنزيمات أخرى:
•النياسين قد يثبط أيضًا إنزيم محدد بمعدل في تكوين الدهون الثلاثية يُسمى diacylglycerol acyltransferase 2

3.تأثيرات على الدهون:
•تقليل تكوين الدهون الثلاثية يساعد في تقليل VLDL (الدهون منخفضة الكثافة جدًا) في الكبد، وبالتالي يقلل من LDL (الكوليسترول الضار)

4.تأثير على الأنسجة الدهنية:
•يثبط الليباز داخل الخلايا (intracellular lipase) في الأنسجة الدهنية، مما يؤدي إلى تقليل تدفق الأحماض الدهنية الحرة إلى الكبد (FFA flux)

❖ Pharmacokinetics:

الخصائص الصيدلانية (Pharmacokinetics):
•الامتصاص: يُمتص تمامًا عند تناوله عن طريق الفم.
•وقت الوصول للذروة: يصل إلى ذروته في 1 ساعة

- **Completely absorbed**, peaks within 1hr.
- **Half-life is about 1 hr**, so need to be given by **twice or thrice daily** administration.

نصف العمر: يبلغ نصف العمر للدواء حوالي ساعة واحدة، لذا يجب تناوله مرتين أو ثلاث مرات يوميًا

الخلاصة:
•النياسين يخفض الدهون الثلاثية و LDL ويحسن HDL (الكوليسترول الجيد) عبر آليات متعددة، من بينها تقليل تكوين الدهون الثلاثية في الكبد.
•يُمتص النياسين بسرعة ويصل إلى ذروته بعد ساعة، ويتطلب تناولًا مرتين إلى ثلاث مرات يوميًا بسبب نصف العمر القصير

هذا السلايد يوضح سمية النياسين (Niacin)، أي الآثار الجانبية أو السلبية التي قد تحدث عند استخدامه

Niacin - Toxicity:

النياسين قد يسبب توسيع الأوعية الدموية في الجلد، مما يؤدي إلى إحساس بالدفء أو الحمى في الجلد.
•هذا التأثير غالبًا ما يكون غير ضار، ويُلاحظ بشكل خاص عند تناول الجرعات العالية

- **Harmless cutaneous vasodilation** and sensation of warmth.
- Pruritus, rashes, dry skin or mucus membranes (**acanthosis nigricans**) – see next slide.
- Nausea, vomiting, abdominal discomfort, diarrhea.
- **Elevations in transaminases and possible hepatotoxicity.**
- **Insulin resistance** and hyperglycemia.
- Hyperuricemia and **gout**.
- **Cardiac arrhythmias**.
- **Amblyopia**, blurring of vision.

2. الحكة والطفح الجلدي (Pruritus, rashes, dry skin)
•النياسين قد يُسبب الحكة (pruritus) أو الطفح الجلدي، وأحيانًا جفاف الجلد أو الأغشية المخاطية (مثل الفم والعينين).
•قد يظهر فرط التصبغ (Acanthosis nigricans) في بعض الحالات، وهو حالة تتسم بتغير في لون الجلد وظهور بقع داكنة، غالبًا في مناطق مثل الرقبة أو تحت الإبط

3. اضطرابات هضمية (Nausea, vomiting, abdominal discomfort)
•في بعض الحالات، قد يُسبب النياسين غثيانًا، و قيئًا، و ألمًا في البطن، بالإضافة إلى إسهال، مما قد يسبب عدم الراحة لدى المريض

4. ارتفاع إنزيمات الكبد (Elevations in transaminases)
•زيادة في إنزيمات الكبد (مثل ALT و AST)، وهو مؤشر على تأثير النياسين على الكبد.
•في بعض الحالات النادرة، يمكن أن يؤدي هذا إلى تسمم الكبد

5. مقاومة الأنسولين وارتفاع السكر في الدم (Insulin resistance, hyperglycemia)
•يمكن أن يؤدي النياسين إلى مقاومة الأنسولين، مما يزيد من صعوبة السيطرة على مستوى السكر في الدم.
•قد يعاني المرضى من ارتفاع مستويات السكر في الدم (فرط سكر الدم)، مما يزيد من خطر الإصابة بـ داء السكري

6. ارتفاع حمض البوليك (Hyperuricemia)
•النياسين قد يسبب ارتفاع حمض البوليك في الدم، وهو ما يزيد من خطر الإصابة بـ النقرس (مرض يتسبب في آلام المفاصل بسبب تراكم بلورات حمض البوليك)

7. اضطرابات في ضربات القلب (Cardiac arrhythmias)
•النياسين قد يؤدي إلى اضطرابات في ضربات القلب، وهي حالة طبية قد تؤدي إلى عدم انتظام ضربات القلب

8. تشوش الرؤية (Amblyopia, blurring of vision)
•بعض المرضى قد يعانون من تشوش الرؤية أو غمام العين (أو الرؤية الضبابية)، وهو تأثير نادر ولكنه قد يحدث بسبب استخدام النياسين

الاستنتاج:
•التسمم بالنياسين نادر، لكنه قد يكون مزعجًا ويؤثر على العديد من الأنظمة في الجسم.
•يتم الإشارة إلى أن توسيع الأوعية والشعور بالدفء غير ضار، ولكن التأثيرات الأخرى مثل مشاكل في الكبد، والسكري، والنقرس تتطلب مراقبة دقيقة، خاصة في المرضى الذين يتناولون جرعات عالية

Niacin - Toxicity:
Acanthosis Nigricans

العوامل المساهمة:
•تحدث هذه الظاهرة عادة بعد استخدام النياسين لفترة طويلة وخصوصًا في الجرعات العالية التي تستعمل لتحسين مستويات الدهون في الدم.
•قد يكون علامة على وجود مقاومة للأنسولين Acathosis nigricans أو مشاكل أخرى متعلقة بالتمثيل الغذائي

الشرح التفصيلي للصور:
1.الصور في السلايد:
•الصورة الأولى: تظهر بقع داكنة على الرقبة، وهي إحدى المناطق الشائعة التي قد تظهر فيها هذه الحالة نتيجة لاستخدام النياسين.
•الصورة الثانية: تظهر اسمرار الجلد في أصابع اليدين، وهو يظهر عادة في مناطق الطيات أو الأماكن التي تكون أكثر عرضة للاحتكاك أو الضغط

ملاحظة:
هذه الحالة ليست خطيرة في الغالب، ولكنها تشير إلى وجود مشاكل في امتصاص الأنسولين أو مقاومته في الجسم، لذا من الضروري فحص مستويات السكر في الدم في مثل هذه الحالات

شرح الظاهرة:
•Acanthosis Nigricans هي حالة جلدية تحدث نتيجة لاستخدام جرعات عالية من النياسين (Niacin)، حيث تظهر بقع داكنة على الجلد في مناطق معينة، وخاصة في الطيات الجلدية للجسم مثل الرقبة أو الركب أو الأيدي.

- Blackening of the skin in certain areas, especially the folds of the body.
- Also, it may be associated with hyper-keratinization of the skin in those areas.

الصفات الرئيسية لهذه الحالة:
•اسمرار الجلد في مناطق معينة من الجسم (مثل الرقبة، اليدين، والركب) مع زيادة سماكة الجلد.
•قد تكون مصحوبة بزيادة في سماكة الجلد (hyperkeratinization) مما يؤدي إلى تغيير في ملمس الجلد في تلك المناطق.

Fibrates or Fibric Acid Derivatives or "PPARs Activators"

Fibrates or Fibrid Acid Derivatives:
الأدوية:
- Clofibrate (1962-1987)
- Gemfibrozil
- Fenofibrate
- Bezafibrate

- Clo**fibrate**, 1962-1987, **Gemfobrozil,** Feno**fibrate,** Beza**fibrate**.
- Work on **PPAR- α** (Peroxisome Proliferator Activated Receptor- α) which:
  1. Stimulates **fatty acid oxidation.** 1.تحفيز أكسدة الأحماض الدهنية
  2. Increases **lipoprotein lipase (LPL) synthesis.** 2.زيادة تخليق إنزيم الليبوبروتين ليباز (LPL)
  3. **Reduces expression of apo C-III.** 3.تقليل التعبير عن البروتين الشحمي apo C-III
  4. **Increases apoA-I and apoA-II expression.** 4.زيادة التعبير عن البروتينات الشحمية apoA-I وapoA-II

العمل على PPAR-α:
•PPAR-α هو "مستقبل منبه لبروتينات البلازما التي تعزز الأحماض الدهنية"، وتستهدف الفايبرات هذا المستقبل لتحقيق العديد من التأثيرات:

Net effects, on lipids, resulted from PPAR-α activation:

1. **Increased lipolysis** of lipoprotein triglyceride **via LPL.**
2. **Decrease levels of VLDL and LDL.**
3. Moderately **increase HDL.**

التأثيرات على الدهون نتيجة لتفعيل PPAR-α:
1.زيادة تحلل الشحميات الثلاثية (الدهون الثلاثية) عبر إنزيم LPL.
2.تقليل مستويات VLDL وLDL: الفايبرات تساعد في تقليل الدهون الضارة.
3.زيادة معتدلة في مستويات HDL: تساعد الفايبرات في رفع مستويات الكوليسترول الجيد

- Also have anticoagulant and fibrinolytic activities.
- Drugs of choice in **severe hypertriglyceridemia.**

الخصائص الأخرى:
•الفايبرات لها نشاطات مضادة للتخثر (Anticoagulant) ونشاطات مضادة للتخثر (Fibrinolytic).
•الأدوية المختارة في حالات فرط الشحميات الثلاثية الشديدة (hypertriglyceridemia): الفايبرات تعتبر خيارًا رئيسيًا في علاج حالات ارتفاع الدهون الثلاثية بشكل مفرط

الخلاصة:
تعتبر الفايبرات فاعلة في علاج حالات فرط الشحميات الثلاثية وارتفاع مستويات الكوليسترول الضار (LDL) وتعمل على تحسين توازن الدهون في الجسم من خلال زيادة الكوليسترول الجيد (HDL) وتقليل الكوليسترول الضار (LDL)

التفعيل والتسلسل :PPAR-α
PPAR-α هو نوع من المستقبلات النووية التي تلعب دورًا مهمًا في تنظيم أيض الدهون، (مستقبل البروكسيزوم المنشط من النوع ألفا)
وخاصة في الكبد والأنسجة الدهنية. إليك كيفية عمله:

PPAR- α: Activation and Cascade

1.عائلة المستقبلات النووية:
•ينتمي PPAR-α إلى عائلة من المستقبلات تسمى عائلة المستقبلات النووية. هذه المستقبلات أساسية لتنظيم عمليات متعددة، وخاصة أيض الدهون

- They belong to the **nuclear receptor supergene family** and play a key role in **regulating lipid metabolism.**

2.العمل كمحفزات للتعبير الجيني:
•PPAR-α يعمل كمحفز للتعبير الجيني (transcription factor)، أي أنه يساعد في التحكم في التعبير عن بعض الجينات. عندما يرتبط الركيزة (مثل الأحماض الدهنية أو الأدوية) بمستقبل PPAR-α، يتم تفعيل المستقبل.

- Functionally, they act as **transcription factors**. When a **ligand** (such as a fatty acid or a drug) **binds** to a PPAR, the **receptor becomes activated.**

3.التفعيل والحركة إلى النواة:
•بمجرد تفعيله، ينتقل مستقبل PPAR-α إلى النواة داخل الخلية. داخل النواة، يرتبط المستقبل بـ عناصر الاستجابة للمحفزات البروكسيزومية (PPREs)، وهي تسلسلات موجودة في مناطق المحفز للجينات المستهدفة

- The activated receptor **moves into the nucleus** and **binds to peroxisome proliferator response elements** (PPREs) in the promoter regions of target genes.

4.تنظيم الجينات المتعلقة بالدهون:
•الارتباط بين المستقبل النشط وPPREs ينظم تعبير الجينات التي تشارك في أيض الدهون، وخاصة تلك التي تتحكم في هيكل ووظيفة البروتينات الدهنية. هذه الجينات تشمل التي تؤثر على تحلل الدهون، وإنتاج البروتينات الدهنية، ونقل الدهون في مجرى الدم

- This **binding regulates the expression of genes** that encode proteins involved in lipoprotein structure and function.

الملخص:
تفعيل PPAR-α بواسطة الركائز (مثل الأحماض الدهنية أو الأدوية) يؤدي إلى التعبير عن جينات تنظم أيض الدهون. يتضمن ذلك زيادة في تحلل الدهون وتنظيم وظائف البروتينات الدهنية، وهو ما يمكن أن يكون مفيدًا بشكل خاص في تقليل مستويات الكوليسترول وتحسين أيض الدهون

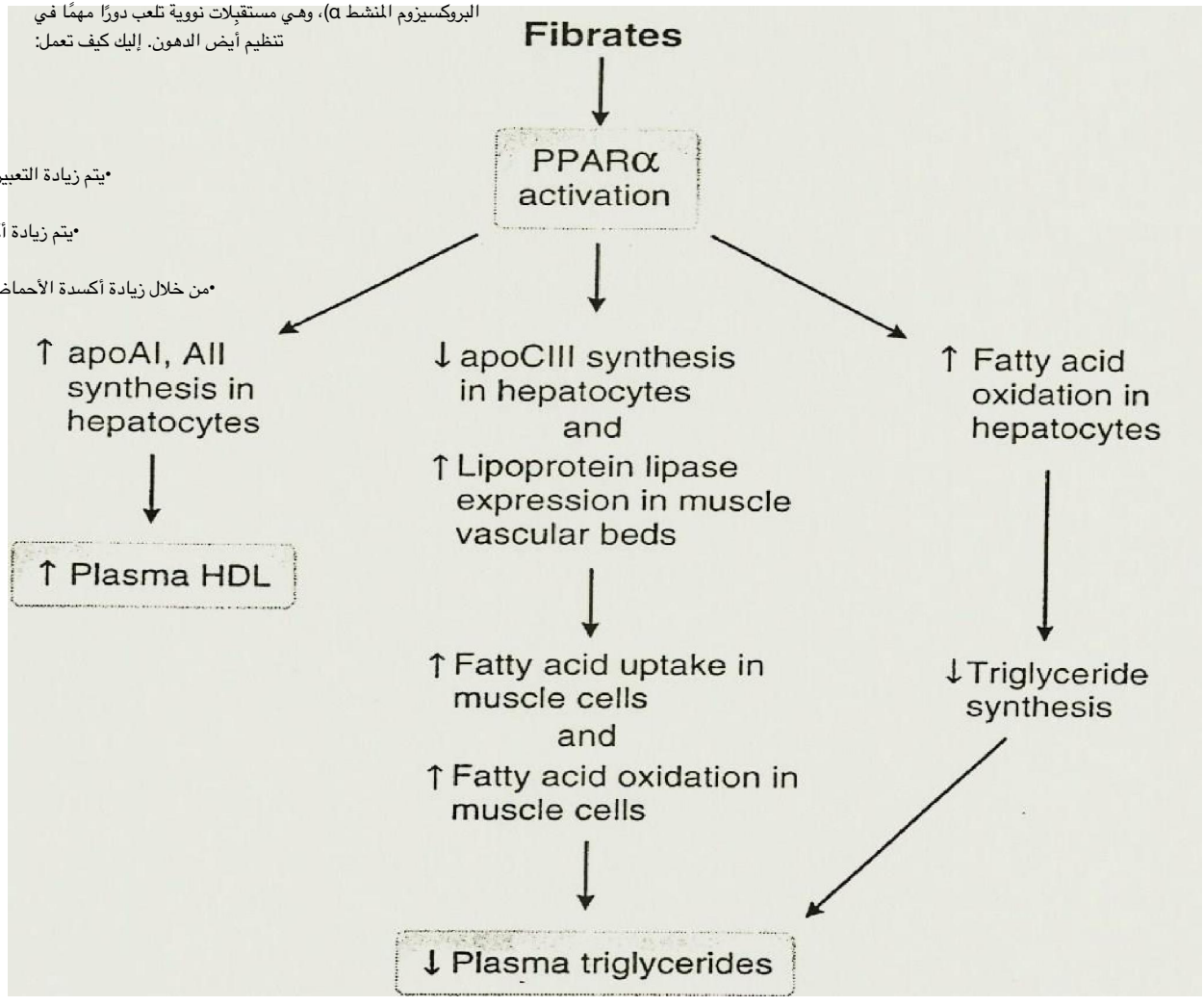
آلية عمل الأدوية الفيبريتات (Fibrates):
الأدوية الفيبريتية تعمل عن طريق تفعيل PPAR-α (مستقبلات البروكسيزوم المنشط α)، وهي مستقبِلات نووية تلعب دورًا مهمًا في تنظيم أيض الدهون. إليك كيف تعمل:

1.تفعيل PPAR-α:
•عندما يتم تفعيل PPAR-α بواسطة الأدوية الفيبريتية، فإن ذلك يؤدي إلى سلسلة من التفاعلات داخل الخلية.
2.زيادة إنتاج البروتينات الدهنية في الكبد:
•يتم زيادة إنتاج apoAI و apoAII في خلايا الكبد (hepatocytes)، وهما بروتينات دهنية أساسية تساعد في تحسين مستويات HDL في الدم (الكوليسترول الجيد).
•خفض إنتاج apoCIII في خلايا الكبد، مما يؤدي إلى تحسين التوازن في البروتينات الدهنية في الدم

3.زيادة نشاط الليباز البروتيني (LPL):
•يتم زيادة التعبير عن LPL في الأنسجة العضلية والأوعية الدموية، مما يساعد في تحلل الدهون واستخدامها كمصدر للطاقة.
4.أكسدة الأحماض الدهنية:
•يتم زيادة أكسدة الأحماض الدهنية في خلايا الكبد والعضلات، مما يساعد في تقليل مستويات الدهون الثلاثية في الدم.
5.تقليل مستويات الدهون الثلاثية:
•من خلال زيادة أكسدة الأحماض الدهنية وتقليل إنتاج الدهون الثلاثية، تعمل الأدوية الفيبريتية على خفض مستويات الدهون الثلاثية في الدم

Tri...

Fibrates mechanism of Action.



النتائج:
•زيادة مستويات HDL (الكوليسترول الجيد).
•خفض مستويات الدهون الثلاثية في الدم.
•تحسين التوازن في الدهون والبروتينات الدهنية مما يقلل من مخاطر أمراض القلب والأوعية الدموية.
التأثيرات على الأنسجة:
•زيادة أكسدة الأحماض الدهنية في الخلايا العضلية مما يساعد في استهلاك الدهون كمصدر للطاقة.
•تقليل إنتاج الدهون الثلاثية في الكبد.
ملاحظة: هذه الأدوية مفيدة بشكل خاص في علاج فرط الدهون الثلاثية الشديد

السمية الناتجة عن استخدام أدوية الفيبريتات (Fibrates):

Fibrates - Toxicity:

- Rashes, urticaria, hair loss, headache, GIT symptoms, impotence, and anemia.
- Myalgia, fatigue, myopathy and **rhabdomyolysis**.
  - Breakdown of muscle fibers resulting in the release of muscle fiber contents (myoglobin) into the blood stream.
- Risk of **cholesterol gallstones**.
- **Interacts with statins**, levels of both drugs will increase.
- Used with **caution in renal failure,** as they have a higher risk of myopathy and rhabdomyolysis.
- **Elevated transaminases or alkaline phosphatase.**

!! **Combination of statins and fibrates increases risk of rhabdomyolysis by 10+ fold. Can improve insulin resistance**

أدوية الفيبريتات قد تسبب بعض الأعراض الجانبية والآثار السلبية على الصحة، وهذه تشمل:

1. الآثار الجلدية:
   - الطفح الجلدي (Rashes).
   - الأرتكاريا (Urticaria).
   - فقدان الشعر (Hair loss).
   - الصداع (Headache).
   - أعراض الجهاز الهضمي (GIT symptoms).
   - فقر الدم (Anemia)

2. التأثيرات العضلية:
   - الألم العضلي (Myalgia).
   - التعب (Fatigue).
   - المعاناة من اعتلال العضلات (Myopathy).
   - انحلال العضلات (Rhabdomyolysis): هو تفكك الألياف العضلية مما يؤدي إلى إطلاق محتوياتها (مثل الميوغلوبين) إلى مجرى الدم. هذا قد يؤدي إلى مشاكل صحية كبيرة مثل الفشل الكلوي الحاد

3. مخاطر حصوات الكوليسترول:
   - هناك زيادة في مخاطر تكوّن حصوات الكوليسترول بسبب تأثيرات الأدوية الفيبريتية

4. التفاعل مع أدوية الستاتين:
   - تفاعل مع الستاتين: عند الجمع بين الفيبريتات وأدوية الستاتين، قد تزيد مستويات كلا الدواءين في الجسم، مما يزيد من خطر الآثار الجانبية مثل انحلال العضلات

5. يجب استخدامها بحذر في حالة الفشل الكلوي:
   - يتم استخدام الفيبريتات بحذر في حالة الفشل الكلوي، لأنها تزيد من خطر اعتلال العضلات و انحلال العضلات في المرضى الذين يعانون من مشاكل في وظائف الكلى

6. ارتفاع مستويات إنزيمات الكبد:
   - ارتفاع مستويات الترانساميناز أو الفوسفاتاز القلوية في الدم، مما يدل على وجود تأثيرات سلبية على الكبد

7. زيادة خطر الإصابة بمقاومة الأنسولين:
   - الأدوية الفيبريتية يمكن أن تحسن مقاومة الأنسولين لدى بعض المرضى

8. تأثير الجمع مع الستاتين:
   - الجمع بين الستاتين والفيبريتات يزيد من خطر انحلال العضلات (Rhabdomyolysis) بنسبة أكثر من 10 مرات. يجب أن يتم استخدام هذه الأدوية بحذر، خاصة إذا كان المريض يعاني من مشاكل صحية أخرى

بالتالي، من المهم أن يتم استخدام أدوية الفيبريتات بحذر ووفقًا للإرشادات الطبية لضمان الأمان وتقليل خطر الآثار الجانبية

التفاعلات الدوائية والتعارضات لاستخدام أدوية الفيبريتات (Fibrates):

Fibrates Toxicity: Drug Interactions and Contraindications

1.التفاعلات الدوائية:
•أدوية الفيبريتات يمكن أن تتنافس مع مضادات التجلط مثل الوارفارين على مواقع ارتباط البروتينات في الدم.
•هذا التفاعل قد يؤدي إلى زيادة نشاط الوارفارين إذا تم استخدامه مع أدوية الفيبريتات، مما قد يؤدي إلى زيادة خطر النزيف

- These drugs can **compete with anticoagulants** for plasma protein binding sites.
  - For example, coumarin anticoagulants, such as **warfarin, may have their activity potentiated when co-administered with these agents.**
  - Therefore, prothrombin levels should be closely monitored in patients receiving both medications concurrently.

لذلك، يجب مراقبة مستويات البروثرومبين بعناية في المرضى الذين يتلقون كلا الدواءين في وقت واحد

2.التعارضات مع بعض الحالات الصحية:
•الحمل: أدوية الفيبريتات ممنوعة أثناء الحمل حيث لم يتم التأكد من سلامتها لهذه الفئة.
•الرضاعة (النساء المرضعات): كما أنها ممنوعة أثناء الرضاعة لأن سلامتها لم تُثبت في هذه الفئة أيضًا

- The use of these drugs is contraindicated during (1)**pregnancy** and (2)**lactation** (nursing mothers), as their safety in these populations has not been established. Additionally, they should not be administered to patients with (3)**severe hepatic or** (4)**renal impairment**, or in those with (5)**pre-existing gallbladder disease.**

•اضطرابات الكبد الشديدة: يجب تجنب أدوية الفيبريتات في المرضى الذين يعانون من مشاكل خطيرة في الكبد.
•ضعف الكلى: ينبغي تجنب استخدامها في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي شديد.
•أمراض المرارة: المرضى الذين يعانون من أمراض المرارة يجب أن يتجنبوا استخدام الفيبريتات

- Because these agents can increase the risk of cholesterol gallstone formation by enhancing biliary cholesterol excretion, thereby predisposing patients to gallstone development.

3.زيادة خطر حصوات الكوليسترول:
•يمكن أن تزيد أدوية الفيبريتات من خطر تكوّن حصوات الكوليسترول في المرارة، لأنها تعمل على زيادة إفراز الكوليسترول في العصارة الصفراوية مما يزيد من احتمالية تكوّن الحصوات

ملاحظة: بسبب هذه التفاعلات والتعارضات الصحية، من المهم أن يتم استخدام أدوية الفيبريتات تحت إشراف طبي دقيق

Bile Acid – Binding Resins

These are the drugs of choice for **patients with type IIa and type IIb hyperlipidemias**. Examples include:

- **Colestipol.**
- **Cholestyramine.**
- **Colesevelam.**

أدوية الراتنجات المرتبطة بالأحماض الصفراوية:

1.الأدوية المستخدمة:

تُستخدم الراتنجات المرتبطة بالأحماض الصفراوية بشكل رئيسي للمرضى الذين يعانون من ارتفاع الدهون في الدم (ارتفاع الكوليسترول)، وخصوصاً النوعين IIa و IIb من فرط شحميات الدم. من الأمثلة على هذه الأدوية:

•كوليستيبول (Colestipol)

•كوليستيرامين (Cholestyramine)

•كوليسيفيلام (Colesevelam)

يتم إعطاء هذه الأدوية عن طريق الفم

- These resins are **given orally**.

2. آلية العمل:

•هذه الأدوية عبارة عن راتنجات كبيرة الحجم و غير قابلة للذوبان في الماء. وزنها الجزيئي يتجاوز عادة مليون دالتون.

•تعمل هذه الراتنجات عن طريق ربط الأحماض الصفراوية المشحونة سلباً في اللمعاء، مما يمنع إعادة امتصاصها في الأمعاء.

•نتيجة لذلك، يؤدي ذلك إلى نضوب في مخزون الأحماض الصفراوية في الجسم، مما يحفز الكبد على إنتاج المزيد من الأحماض الصفراوية باستخدام الكوليسترول

These are **large polymeric anionic-exchange resins**, with molecular weights typically exceeding one million Daltons, they're insoluble in water. They **bind the negatively charged bile acids** in the intestinal lumen and **prevent their reabsorption** leading to **depletion of bile acid pool** and **increased hepatic synthesis**.

3.الفائدة العلاجية:

•باستخدام هذه الأدوية، يتم تقليل مستوى الكوليسترول الضار LDL عن طريق تقليل الأحماض الصفراوية وإجبار الكبد على إنتاج المزيد من الأحماض الصفراوية باستخدام الكوليسترول

Bile Acid – Binding Resins

آلية عمل راتنجات الأحماض الصفراوية:
1.انخفاض الكوليسترول الكبدي:
يؤدي استخدام راتنجات الأحماض الصفراوية إلى انخفاض محتوى الكوليسترول في الكبد، مما يحفز الكبد على إنتاج المزيد من مستقبلات LDL. هذا يؤدي إلى زيادة إزالة LDL من الدم وتقليل مستويات LDL-C

- Consequently, **hepatic cholesterol content is decreased**, stimulating the **production of LDL receptors**. This leads to **increased LDL clearance** and **lowers LDL-C levels**.
- However, this effect is partially offset (decreased) by the enhanced cholesterol synthesis caused by upregulation of HMG- CoA reductase.

2.التأثير المتعارض مع تأثيرات HMG-CoA:
مع ذلك، فإن هذا التأثير في تقليل LDL-C يتم التقليل منه جزئياً بسبب زيادة إنتاج الكوليسترول في الكبد نتيجة لتنشيط إنزيم HMG-CoA

- **May increase triglyceride levels.**

3.زيادة مستويات الدهون الثلاثية:
قد تؤدي هذه الراتنجات إلى زيادة مستويات الدهون الثلاثية (Triglycerides) في الدم كأثر جانبي

- Because of their large size, they are **not absorbed or metabolized in the gastrointestinal tract**; instead, they are **excreted entirely in the feces.**

4.الاستبعاد من الجسم:
بسبب حجمها الكبير، لا يتم امتصاص هذه الراتنجات أو تمثيلها في الجهاز الهضمي، بل يتم إفرازها بالكامل في البراز

باختصار:
راتنجات الأحماض الصفراوية تقلل LDL-C عن طريق تقليل الكوليسترول الكبدي وزيادة إزالة LDL من الدم، لكن قد تتسبب في زيادة الدهون الثلاثية وتُستبعد دون أن تُمتص في الجسم

Bile Acid-Binding Resins: Adverse Effects and Drug interactions

❖Adverse effects:

- They are predominantly gastrointestinal, with the most common being **constipation**. Other effects include **nausea and flatulence (bloating)**.
- At high doses, these agents can impair the absorption of **fat-soluble vitamins (A, D, E, and K)**.

الآثار الجانبية:
1.اضطرابات جهازية هضمية:
•الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا هي الإمساك.
•تشمل الآثار الجانبية الأخرى الغثيان و انتفاخ البطن.
2.التأثير على امتصاص الفيتامينات:
عند استخدام هذه الأدوية بجرعات عالية، قد تؤثر على امتصاص الفيتامينات القابلة للذوبان في الدهون مثل الفيتامينات A، D، E، K

❖Drug interactions:

- They are significant because bile acid resins can interfere with the intestinal absorption of many medications, including **tetracycline, phenobarbital, digoxin, warfarin, certain statins (e.g., pravastatin, fluvastatin), aspirin, and thiazide diuretics**.

التفاعلات الدوائية:
•تداخل مع امتصاص العديد من الأدوية:
راتنجات الأحماض الصفراوية يمكن أن تعرقل امتصاص الأدوية في الأمعاء. من الأدوية التي قد تتأثر:
الفينوباربيتال (دواء مهدئ).
•ديجوكسين (دواء يستخدم لأمراض القلب).
•وارفارين (مضاد للتجلط).
•بعض الستاتينات (مثل برافاستاتين و فلوفاستاتين).
•أسبرين.
•مدرات البول الثيازيدية.

➢ To minimize these interactions, **other oral medications should be administered at least 1–2 hours before or 4–6 hours after taking the resin.**

إجراءات لتقليل التفاعلات:
•تناول الأدوية الأخرى: لتقليل التفاعلات بين الأدوية، يجب تناول الأدوية الفموية الأخرى قبل 1-2 ساعة أو بعد 4-6 ساعات من تناول راتنجات الأحماض الصفراوية

1. آلية العمل:
Ezetimibe هو دواء يعمل بشكل رئيسي في الأمعاء الدقيقة. يشتهر كـ مثبط امتصاص الستيرولات، ويستهدف عملية نقل الكوليسترول في الأمعاء الدقيقة عن طريق إعاقة البروتين الذي ينقل الكوليسترول من التجويف المعوي إلى الخلايا المعوية.

Inhibitors of Sterol Absorption(Ezetimibe)

Can reduce LDL levels.

الآلية التفصيلية:
•Ezetimibe يثبط NPC1L1 (وهو ناقل الكوليسترول) في الخلايا المعوية.
•هذا يحد من امتصاص الكوليسترول من الطعام والمكملات الغذائية، مما يؤدي إلى تقليل نسبة الكوليسترول في الدم.
•عندما يقل امتصاص الكوليسترول، يُحرض الجسم على زيادة إنتاج الكوليسترول من خلال الكبد لتلبية الاحتياجات، مما يسبب زيادة في تركيب الكوليسترول داخل الجسم.

MOA: Inhibitor of a specific transport process in jejunal enterocytes, which takes up cholesterol from the lumen (**NPC1L1**).

ما يفعله Ezetimibe:
•يقلل امتصاص الكوليسترول بنسبة 54% من الأمعاء، مما يقلل بشكل غير مباشر من مستويات الكوليسترول في الدم.
•عندما يقل امتصاص الكوليسترول من الأمعاء، يبدأ الكبد في زيادة إنتاج الكوليسترول لتعويض الفاقد، مما يؤدي إلى زيادة إنتاج الكوليسترول داخل الجسم

- Can **reduce cholesterol absorption** by 54%, precipitating **a compensatory increase in cholesterol synthesis.**

كما أنه يقلل من دمج الكوليسترول داخل الشيلوميكرونات (جزيئات تحتوي على الدهون) ويقلل من توصيل الكوليسترول إلى الكبد

- **Reduces incorporation of cholesterol into chylomicrons**, thereby **reducing delivery** to the liver by the chylomicron remnants. This will **stimulate the expression of the hepatic genes** regulating the LDL receptor expression **leading to enhanced LDL-C** clearance from the plasma. (15-20%)

نتائج هذا التأثير:
•تحفيز الإنتاج لمستقبلات LDL في الكبد، مما يؤدي إلى تحسين إزالة الكوليسترول الضار (LDL) من الدم.
•بشكل عام، يُخفض مستوى LDL-C في الدم بنسبة تتراوح بين 15-20%

- **Does not affect triglyceride absorption.**

2. التأثير على الدهون الأخرى:
•لا يؤثر على الدهون الثلاثية: من أبرز فوائد Ezetimibe هو أنه لا يسبب تغييرًا كبيرًا في مستويات الدهون الثلاثية في الدم، مما يجعله مناسبًا في علاج المرضى الذين يعانون من ارتفاع LDL دون التأثير على الدهون الثلاثية.

- **Action is complementary to statins;** therefore, they are given in combination with statins; usually there is a formulation of ezetimibe with simvastatin. (60% reduction in LDL-C)

3. التوافق مع الستاتينات:
•Ezetimibe يعمل بتكامل مع الستاتينات (مثل Simvastatin) بشكل أكبر عندما يتم استخدامهما معًا من خلال خفض الكوليسترول LDL.

كيف يعمل مع الستاتينات؟
•الستاتينات تمنع إنتاج الكوليسترول في الكبد، بينما Ezetimibe يمنع امتصاص الكوليسترول في الأمعاء.
•هذا يؤدي إلى تقليل LDL بنسبة تصل إلى 60% عند الجمع بينهما.

- **Side effects:** Can cause **allergic reactions**, **reversible impairment of liver function tests** and **myopathy.**

4. الآثار الجانبية:
على الرغم من أن Ezetimibe يعد آمنًا عمومًا، إلا أن هناك بعض الآثار الجانبية المحتملة:
• التأثيرات الشائعة:
•ردود فعل تحسسية مثل الطفح الجلدي أو الحكة.
•مشاكل كبدية: مثل زيادة الإنزيمات الكبدية (مما يتطلب مراقبة دورية لوظائف الكبد).
•مشاكل عضلية: مثل الألم العضلي (myopathy) أو التهاب العضلات (rhabdomyolysis) عندما يتم دمجه مع الستاتينات.

5. التفاعل مع الأدوية الأخرى:
•تفاعل مع الستاتينات:
•عندما يُستخدم Ezetimibe مع الستاتينات، يزداد تأثير الستاتينات، مما يمكن أن يزيد من خطر التسمم العضلي (rhabdomyolysis) أو مشاكل أخرى تتعلق بالعضلات.
•تفاعل مع أدوية أخرى:
•يمكن أن يتفاعل Ezetimibe مع بعض الأدوية الأخرى مثل السيكلوسبورين أو أدوية مضادة للفطريات مثل فلوكونازول، مما قد يزيد من مستوى

Cont.

الخلاصة:
عن طريق منع امتصاص LDL هو دواء فعال في خفض مستويات Ezetimibe الكوليسترول في الأمعاء. يُستخدم عادةً مع الستاتينات لزيادة التأثيرات الخافضة للكوليسترول. يجب مراقبة الآثار الجانبية مثل التأثيرات الكبدية والعضلية، بالإضافة إلى التفاعلات مع الأدوية الأخرى.

6. التطبيقات السريرية:
•يستخدم Ezetimibe بشكل رئيسي في خفض مستويات الكوليسترول LDL في الدم، سواء وحده أو مع الستاتينات.
•يُستخدم بشكل خاص في المرضى الذين:
•لا يستطيعون تحمل الستاتينات أو لديهم آثار جانبية.
•يحتاجون إلى خفض LDL بشكل إضافي بعد استخدام الستاتينات.
•قد يُستخدم أيضًا في المرضى الذين يعانون من ارتفاع الكوليسترول الوراثي، خاصة في الحالات التي لا يمكن فيها الوصول إلى الأهداف العلاجية عبر الستاتينات فقط.

7. الاحتياطات والتوجيهات:
•مراقبة وظائف الكبد: يُوصى بمراقبة وظائف الكبد بانتظام خلال العلاج بـ Ezetimibe خاصة عند استخدامه مع الستاتينات.
•التأثيرات على الفيتامينات: بما أن Ezetimibe يمكن أن يؤثر على امتصاص بعض الفيتامينات القابلة للذوبان في الدهون (مثل الفيتامينات A و D و E و K)، فقد يحتاج المرضى إلى مكملات لهذه الفيتامينات في بعض الحالات.

PHARMACOLOGY QUIZ

LECTURE 2

External Resources

رسالة من الفريق العلمي

Additional sources:

1. **Lippincott Illustrated Reviews Pharmacology**, 6th edition, drugs for hyperlipidemia, [311-323]
2. **Lipid Lowering Drugs | Statins, Fibrates, and more**, Dr Matt & Dr Mike on Yt: [Link]
3. **Lipid Lowering Agents (Cholesterol Drugs),** Dirty Medicine on Yt: [Link]

اللهم أعن إخواننا في السودان، وأطعمهم من جوعٍ وآمنهم من خوف، وكن لهم ناصراً ومعيناً. اللهم انصر المستضعفين في غزة، وفي اليمن، وبورما، والإيغور، ولبنان، وسائر بلاد المسلمين، واجعل كيد الظالمين في نحورهم، إنك على كل شيءٍ قدير. والله المستعان.

اللهم واغننا بحلالك عن حرامك، وبطاعتك عن معصيتك وبك عمّن سواك يا أكرم الأكرمين. وصلِّ اللهم على سيدنا محمد وعلى آله وصحبه وسلم

Scan the QR code or click it for FEEDBACK

Corrections from previous versions:

Versions	Slide # and Place of Error	Before Correction	After Correction
V0 → V1			
V1 → V2			