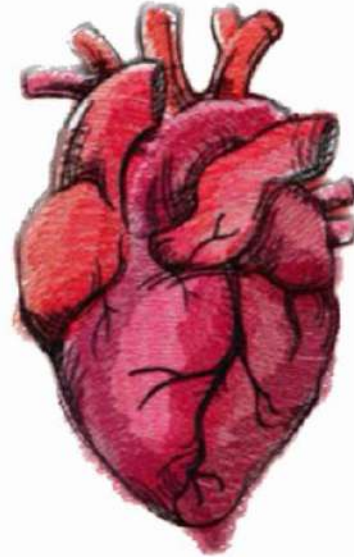




# CARDIOVASCULAR SYSTEM



SUBJECT : Pharma

LEC NO. : 1

DONE BY : Salsabeel almtour  
/ Lujain zaareer

وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا

بسم الله نبداً

# CVS- Pharmacology1

## Drugs for hyperlipidemia

Faculty of Medicine  
The Hashemite University  
Arwa Al Anber (MD, PhD)  
Office: 1018

يفضل انو تكونوا دارسين محاضرة البيوكيم الاولى قبل ما  
تبلشو هاي المحاضره لانو حنسهل عليكم الموضوع اكثر

اي اشني مكتوب بالاحمر فهو كلام الدكتور  
اي اشني بالزهري فهو توضيح و شرح اضافي للفهم  
اي اشني محدد بال   فهو حكتو الدكتور  
اي اشني محدد بال   فحسيتو مهم و ركزت عليه الدكتور

هاد السلايد اضافي فقط لتوضيح بعض المفاهيم بشكل مختصر

قبل ما نبليش بالمحاضره و هو عباره عن بيوكيم

بالبدايه قبل ما نبليش بالمحاضره خلينا نفهم شوي شو معنا

## hyperlipidemia

بالدم الدهون زياده

الهدف من العلاج زياده HDL و التقليل من LDL

مبدئياً احنا عنا نواقل خاصه لنقل الدهون بالدم سواء TAC اللي بتكون من (FF و glycerol) او cholesterol..... المهم هاي النواقل عباره عن بروتينات ماسك فيها lipid فينسميها lipoprotein حتشتغل انها توصل ال lipid لمختلف ال tissue

اولا ناقل روح نعي عن هو ال Chylomicron

\* زياده ال TAG ← ↓ density

هاد يكون موجود بال intestine بحيث انو حينقل الدهون من الامعاء للدم و بعدها للكبد او الانسجه المختلفه زي ال adipose tissue اللي تعتبر مخزن للدهون زي ال TAG

وهو mainly فيه TAG بالتالي حيكون الو كثافه جداً قليله بالاضافه انو الكوليسترول فيه قليل فكمال الكثافه اقل

ثاني ناقل هو ال VLDL

و هو يصنع بالكبد بحيث انو الكبد يصنع lipid and cholesterol و بنقلهم للانسجه و الخلايا اللي بتحتاجهم فعشان ينقلهم يتم تصنيع ال (very low density lipoprotein) VLDL و اللي يعتبر ذو كثافه قليله اذا مليون TAG فهاد بروج ع ال adipose tissue و بصير يعطيهم ال TAG و ياخذ كوليسترول من ال HDL حنكي عنو تحت ، لحد ما يبليش يزيدي شوي شوي الكوليسترول فيه و حتزيد ال density معو ليتحول ل IDL (intermediate density lipoprotein) و بالاخر ل LDL (low density lipoprotein) و هاد اللي بهمنا بحيث يكون فيه high cholesterol و هاد نهايته انو اما يرجع لل liver او بروج لل tissue على مستقبيلات خاصه

ثالث ناقل هو ال HDL

## High density lipoprotein

هاد بنسميه الكوليسترول النافع اما ال LDL هو الكوليسترول الضار

و الفكره انو ال HDL كريم بحيث بيعطي ال VLDL كوليسترول و بساعده يتحول ل LDL و بياخذ منو ال TAG و نفس الاشي بيعطي ال LDL كوليسترول و بياخذ ال TAG منهم

# Hyperlipidemias

يعني ال lipid مش منظم بالدم

- **Hyperlipidemia (dyslipidemia) is excess lipid in the blood:**

1. High level low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)
2. High level of triglycerides (TAG)  $\rightarrow$  FF & glycerol
3. Low level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)

زاد الكوليسترول الضار و قل الكوليسترول المفيد

بدي ال HDL يكون عالي وال TAG و ال LDL قليل

- **Causes of Hyperlipidemias ?**

لانو ال exercise هو المصدر الرئيسي لتنشيط ال HDL و تقليل ال LDL

- Lifestyle factors (lack of exercise, diet containing excess saturated fats or smoking).

ال diet المليء بالدهون و الدخان لانو بزيذ ال LDL و يقل ال HDL

- An inherited defect in lipoprotein metabolism.

عندي مشاكل وراثيه بالجينات المتعلقة بهاي ال lipoprotein مثلاً خلل بالجينات المسؤولة عن انتاج المستقبلات تاعتها بالتالي حتبطل الانسجه تدخلهم و حيلقوا بالدم و يزيد تركيزهم

- A combination of genetic and lifestyle factors.

- Hypothyroidism.

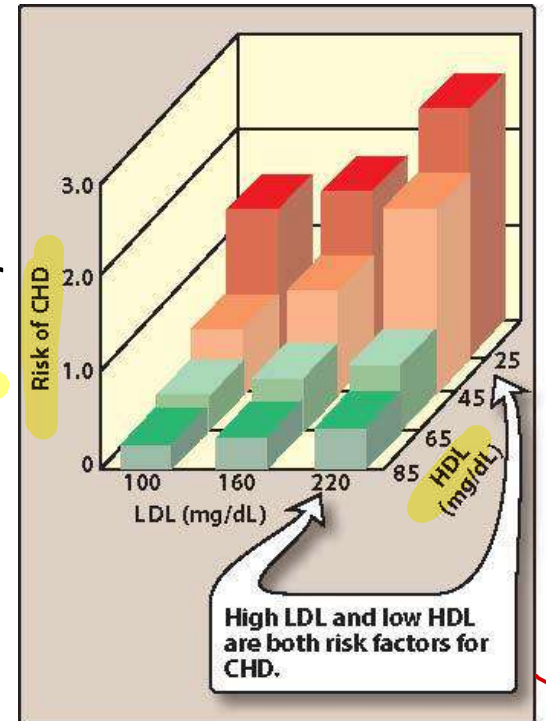
عندي مشاكل جينيه و برضو bad lifestyle

و مش شرط يكون الخلل الجيني بنسبة 100% عادي ممكن يكون 40% و هكذا

- Diabetes

ال thyroid gland مش قادر تطلع ال T3&T4 ( حناخداهم بالسيستيمات الجايه ) المهم انهم مسؤولين عن تنشيط عمليات ال metabolism فخمول ال thyroid gland حيسبب بتراكم كل الدهون لانو مش قاعد بصيرلو هدم فالشخص جيعاني من السمنه

high risk of hyperlipidemia + coronary heart disease



كل ما كان ال HDL اعلى كل ما زادت عندي ال protection against risk of cardiovascular events فحتقل و العكس صحيح

# Why we need to treat hyperlipidemia ?

" The fat speaks :

بتكره المي عشان هيك اذا بتتذكرو كنا نحكي الاشياء اللي  
lipophilic بتعبر ال cell membran بسهولة لانو  
التنين fat اما الماء كان لازم قنوات خاصه تدخله من ال  
cell membrane

يعني اذا حطيت الدهون مع الماء ما حيندمجوا زي كأنها حتبعد الماء عنها

With water, I say, Touch me not's

To the tongue, I am tasteful; 😊... بنحبهم شاورما و منسف

Within limits, I am dutiful; طول ما في اعتدال باخذها حتكون مفيده لجسمي

In excess, I am dangerous! " لكن الافراط باخذها بتعمل مشاكل

# Why we need to treat hyperlipidemia ?

## 1. Reducing atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) risk.



بالسلايد  
الجدو

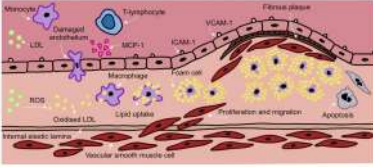
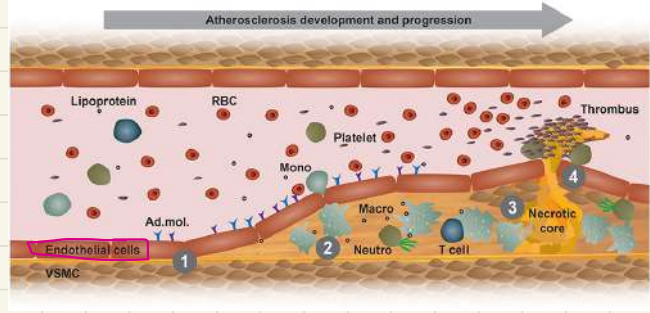
stroke or heart attack or peripheral vascular disease  
سواء ال عشان اقل ال risk تا عهم  
hyperlipidemia

## 2. Reducing risk of pancreatitis **بصير بالعادة لما يكون عندي high level of TAG**

هاي ال lipid لما تفوت على GIT ما حنقدر نحركها و ننقلها لانو حكينا ما بتحب تتحرك  
باوساط فيها ماء بالتالي رح يفرز ال gallbladder اشي بنسميه bile acid حيقدر يساعدي  
بموضوع ال lipid بال GIT المهم ال bile acid الو علاقه برضو بالبنكرياس ف لو كان  
عندي زياده بال LDL و بالتالي زاد افراز ال bile acid ممكن يتأثر البنكرياس و يصير  
pancreatitis

هاد السلايد اضافي فقط لتوضيح الفكرة

## نحي هجومات بسيطة عن الatherosclerosis 8-



حدث injury بال endothelial يحفز ال WBCs فيفتورا على ال intima و يدخل LDL كمان على ال intima ف حيملي المنطقه ف ال LDL حيصير بدو يطلع من ال BV و يروح للانسجه و الخلايا

لكن لو كان الشخص عندو مثلاً مشاكل جينية بمستقبلات ال LDL او بياكل كميات كبيره من الدهون فالخلايا مش ملحقه بالتالي كلو حياي انو يضل يتراكم هاد ال LDL بال intima

ف اللي حيصير انو مع دخول ال macrophages للمنطقه و بما انو عليها مستقبلات خاصه لل LDL اسهم scavenger receptors هحول ما بعمل negative feedback لاستقبال ال LDL زي الخلايا الجسم الطبيعيه يعني بصلو يدخلو LDL على ال macrophages لحد ما تتحول ل foamy cells يعني ف بتبلش تترسب هاي ال foamy cells و خلايا المناعه و بعملو زي mass بطبقة ال BV وما حيقدر و يطلعو للدم لانو ال platelets خلص بتكون سكرت مكان الجرح

المهم بالتالي حيبطل الدم يمرق بسلاسه من الوعاء لانو صار في زي طبه بتعيق حركة الدم فحيقل الدم الواصل للمنطقه بالتالي حيقل ال 02

فلو كان هاد الاشئ صار ب ال coronary artery و خصوصاً لو صار اشئ سبب انو ينفث مكان الطبه هاي و طلعت كل الدهون و الخلايا المترسبه ع الدم فحتعمل تسكير كامل بمجرى الدم فحيقل الاكسجين الواصل لخلايا القلب بالتالي MI و ذبحه صدرية لموت عضلة القلب بنقص الاكسجين

فالفكره لو انا قللت من ال hyperlipidemia رح امنع تراكم ال LDL و تكون ال foamy cells بالتالي حيقل خطر ال atherosclerosis بالقلب و غيره



normal level of LDL  $\approx$  (130-160)  
in a normal person

# Goal of treatment

يمكن يكون المريض عنده الرقم عالي لكن الدكتور ما يلجا لخيار ال drug من اولها وهاد يعتمد على قدره المريض انه يغير ال life style  
تاعه خاصه اذا كان المريض صغير بالعمر  
المريض صغير بالعمر نحاول نغير life style

مش كل المرضى بعالجهم زي بعض نعتمد على risk factor of cardiovascular disease

انا عندي risk factors هي اللي بتحددلي كيف طريقة علاج المريض (موجودين بالسلايد البعدو)

## LDL Cholesterol Goals and Cut Points for Therapeutic Lifestyle Changes (TLC) and Drug Therapy in Different Risk Categories

يعني انا خلال 10 سنوات الجايه هل ممكن  
يصير عندي risk لل CHD او لاء

يعني يلعب رياضة او يمشي ندين ...

### Risk category

Diabetes

CHD or CHD risk equivalent (10-year risk  $>$ 20 percent)

عشو  $\uparrow$  risk  
لا CHD او diabetes

2 or more risk factors (10-year risk  $<$ 20 percent)

more than 10

0 to 1 risk factor

هون بتكون نسبة انو يصير لهم  
بال 10 سنين الجايه risk هي  
اقل من 10%

Healthy patient

كم لازم يكون عندي

LDL goal (بتقبل حالة المريض)

بتلاحظ انو ال goal تاعو بتختلف من حاله الى اخره حسب وضع الشخص

$<$ 100 mg/dL (2.60 mmol/L)

$<$ 130 mg/dL (3.35 mmol/L)

$<$ 160 mg/dL (4.15 mmol/L)

LDL level at which to initiate

TLC (Life style changing)

$\geq$  100 mg/dL

$\geq$  130 mg/dL

$\geq$  160 mg/dL

مع عالي

هي لازم  
للاقدام  
بمجرد  
بعد  
ملايين

لازم يعني  
TLC  
in risk  
لا CHD

LDL level at which to consider drug therapy

$\geq$  130 mg/dL (at 100 to 129 mg/dL, drug optional)\*

$\geq$  130 mg/dL for 10-year risk of 10 to 20 percent; 160 mg/dL for 10-year risk of  $<$ 10 percent

$\geq$  190 mg/dL (at 160 to 189 mg/dL, LDL-lowering drug optional)

لو وصل لافزون  
بحتاج اعطيه  
drugs  
therapy

او اكثر مني

على المدى الطويل لو خصل اكثر من

LDL = low-density lipoprotein; CHD = coronary heart disease; HDL = high-density lipoprotein.

\*—If an LDL cholesterol level of  $<$ 100 mg per dL cannot be achieved by therapeutic lifestyle changes, some authorities recommend use of LDL-lowering drugs in this category. Others prefer using drugs that primarily modify triglycerides and HDL (i.e., nicotinic acid or fibrate). Clinical judgment also may call for deferring drug therapy in this subcategory.

†—People with zero to one risk factor almost always have a 10-year risk  $<$ 10 percent; thus, 10-year risk assessment is not necessary in this group.

Adapted with permission from Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486–97.

سبحان الله والحمد لله ولا اله الا الله و الله اكبر



# Goal of treatment

## Major Risk Factors That Modify LDL Goals

يعني مثلاً واحد عندو coronary heart disease فبدي اقل عندو ال LDL يعني اقل من 100 مش زي شخص طبيعي ما عندو اشي فلو كان ال LDL 160 عادي اذا حسب شو وضع المريض و ال risk factors تاعتو بتحدد ال LDL levels تاعتو و طريقة علاجه

### Positive risk factors **LDL** بتزيد خطر ال **CHD** ↑

Age (men  $\geq$  45 years; women  $\geq$  55 years)

Low HDL cholesterol ( $<$ 40 mg per dL [1.05 mmol per L])

بالتالي  $\uparrow$  LDL  $\rightarrow$  حواد HDL هو الي بقال

Cigarette smoking

من ال LDL فلو قل ال HDL حيزيد ال LDL

Hypertension (blood pressure  $>$ 140/90 mm Hg or taking antihypertensive medication)

ممكن ال hypertension يسبب عند شخص عندو atherosclerosis اناو تفتح الطبه و تطلع الدهون و ال cells و تعمل تسكير و مشاكل

Family history of premature CHD (CHD in male first-degree relative  $<$ 55 years;

يعني كل اهلو صار معهم CHD على عمر صغير فهون احتمال يكون جيني الموضوع

CHD in female first-degree relative  $<$ 65 years)

**Negative risk factor** يعني **protective factors** مثلاً واحد بلعب رياضه او ما بدخن يعني حيكون عندو

High HDL cholesterol ( $>$  60 mg per dL [1.55 mmol per L]); presence of this risk factor removes one risk factor from the total count

LDL = low-density lipoprotein; HDL = high-density lipoprotein; CHD = coronary heart disease.

Adapted with permission from Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2487.

# Clinical notes

**Input:**

Race  African American  
 White  
 Other (see notes)

Sex  Female  
 Male

Age  yr

Total Cholesterol  mg/dL

HDL Cholesterol  mg/dL

Systolic Blood Pressure  mmHg

On Hypertension Med  No  
 Yes

Diabetes  No  
 Yes

Smoker  No  
 Yes

**Results:**

Ten Year Risk  %

Decimal Precision:  2

مش مطلوبه

بندخل معلومات المريض و نحسب قديش نسبة ال **risk** وبناء على هاد ال **risk** بدى اشوف كم لازم تكون ال **LDL** و اصنف حاله المريض

## ACC/AHA 2013 Cardiovascular Risk Assessment

The most imp

Statins

Niacin

Fibrates

## Drugs for Hyperlipidemia

PCSK9  
inhibitors

Cholesterol  
absorption  
inhibitors

Bile acid  
sequestrants

# (Statins) <sup>اشهر واسه</sup>

## HMG CoA Reductase Inhibitors

Most potent and longer plasma half-life

Have a high efficacy

بناخذهم مره باليوم

### HMG CoA REDUCTASE INHIBITORS (STATINS)

**Atorvastatin** LIPITOR

**Fluvastatin** LESCOL

**Lovastatin** MEVACOR

**Pitavastatin** LIVALO

**Pravastatin** PRAVACHOL

**Rosuvastatin** CRESTOR

**Simvastatin** ZOCOR

HMG REDUCTASE INHIBITOR

يتم تصنيع الكوليسترول بالكبد و عشان اصنعه  
بحتاج ل precursors و هو HMG coA  
اللي حيتحول بالاخير ل mevalonic acid  
عن طريق انزيم اسمو HMG reductase  
فحيحول ال HMG coA الى مجموعة  
مركبات لاوصل لل mevalonic acid اللي  
بتحول ل cholesterol

بالتالي ال HMG reductase هو ال  
rate limiting step هو الاساس لانتاج  
الكوليسترول فلو عملتلو inhibition فأننا  
هيك وقفنا كل ال pathway تا تصنع  
الكوليسترول بالكبد

كان اكثر واحد بنستعمله clinically

بس بسبب ال adverse effects تا عتو صرنا نستخدم باقي الادويه

# Statins

## HMG CoA Reductase Inhibitors

### Mechanism of action

Inhibition of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG) CoA reductase

(*de novo* cholesterol synthesis)

جالتاي تبيط



Depletion of intracellular cholesterol



Increase the number of cell surface LDL receptors

Increased LDL-C internalization



Reduction in cholesterol plasma levels & LDL



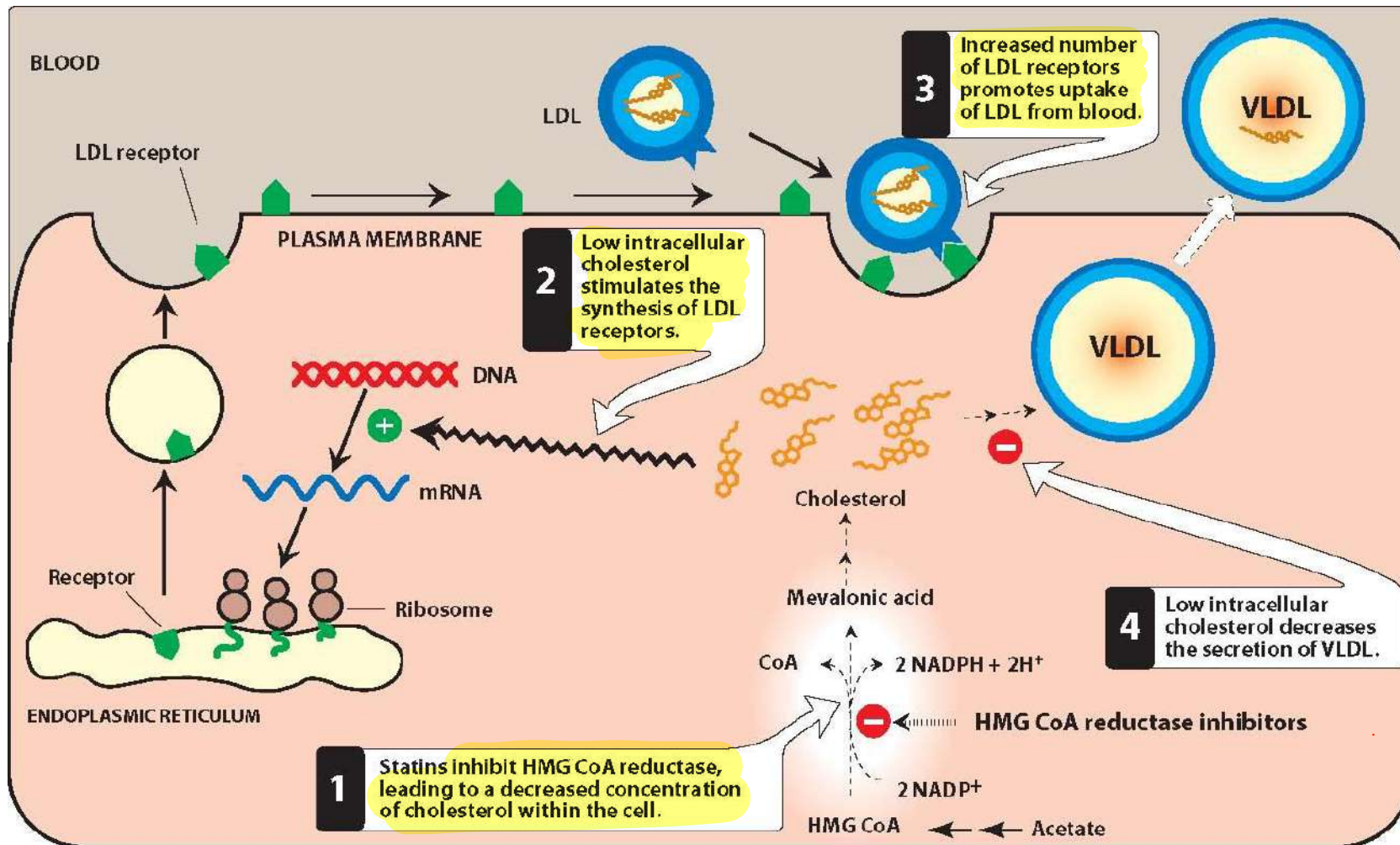
ترابط بكويلستروال اللي بالدم و تدخله لداخل الخليه بالتالي مستوى الكويلستروال يقل بالدم

داخل الخليا

طيب احنا حكينا انو ال liver بصنع ال VLDL اللي بحتاجلو كويلستروال و TAG بالتالي ما حقدر اصنعه لانو مافي cholesterol بالتالي الكبد بصير يدور على كويلستروال فبصير يجيب ال LDL عشان ياخذ منهم كويلستروال فبزيد مستقبلاتهم بالتالي يقلل من ال LDL اللي بالدم و لما قللت تصنيع ال VLDL قللت تحوله ل LDL كمان

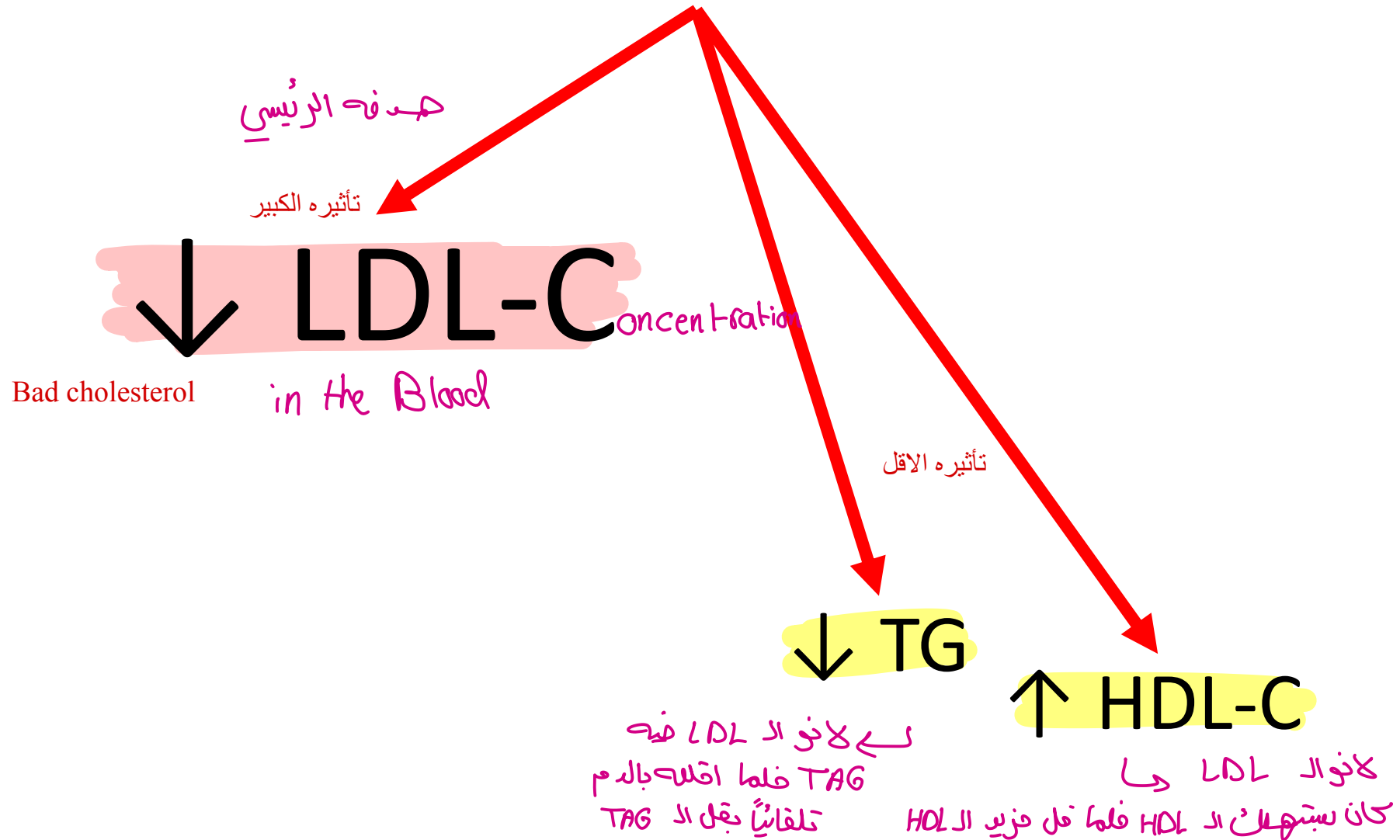
# Statins

## HMG CoA Reductase Inhibitors



# Statins

## HMG CoA Reductase Inhibitors





# Statins

## HMG CoA Reductase Inhibitors

### Therapeutic uses

First line drugs to lower LDL-C and to lower the risk of atherosclerotic cardiovascular disease.

Can be used in combination if the case was sever

بعض النظر عن السبب

Familial Hyperlipidemia / Cardiovascular disease  
خامة بالورف

### Pharmacokinetics

Drug drug interaction

ممنوع تعطيها للي عندهم امراض بالكبد

All statins metabolized by cytochrome p450(CYP450) in the liver

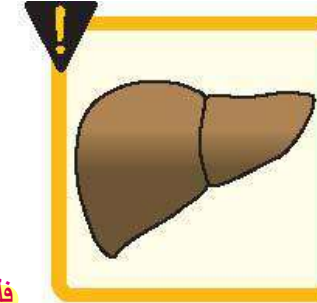
Excretion mainly through bile and feces with some urinary elimination

# Statins

## HMG CoA Reductase Inhibitors

### Adverse effects

- **↑ liver enzymes** لازم اضل اعمل liver function test → يعني الكبد بلس يخرّب
- **Liver disease results in accumulation of statins** فلّو الشخص عندو مشاكل بالكبد حيتراكم ال statins لانّو it is highly metabolize by the liver
- **Myopathy and rhabdomyolysis** لذي المرض عنده تاريخ حرق في الهمم اعبي فيه → ممكن يادي لتكسير و تحليل العضلات so weakness of muscles و الم بالعضلات (statin)
- **Drug-drug interaction e.g., warfarin** يقلل ال metabolism of Anticoagulant warfarin يعني بزيده بالدم فممنوع اعطي معهم ال لانّو الو low therapeutic index (نزيف)
- **Contraindicated in pregnancy, lactation and active liver disease** Could be teratogenic



Liver failure



Myopathy  
مش عند كل المرضي  
يعني لو صار عند  
المرريض بوقف الدواء



Contraindicated in pregnancy

↳ can affect the development of baby.

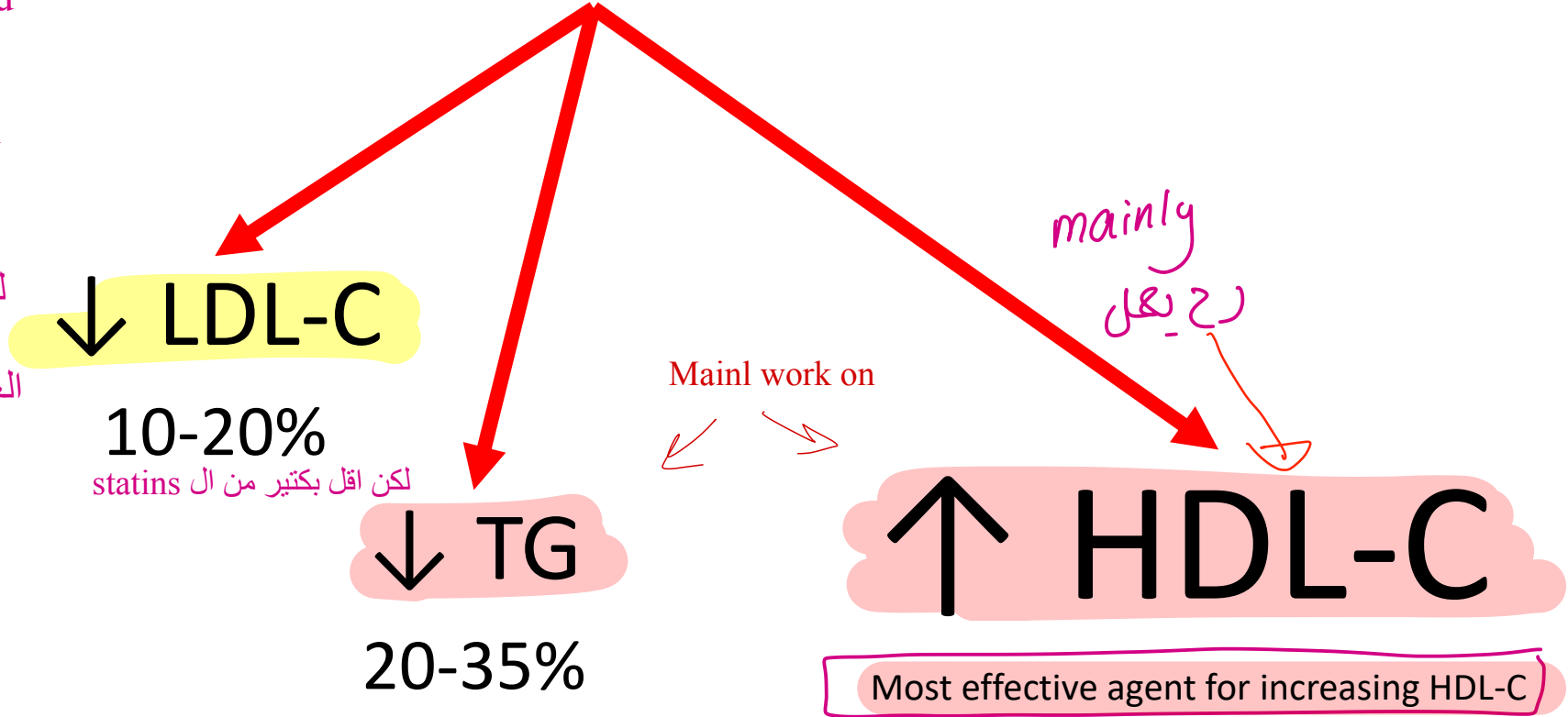
so it is 8

اخفاض الـ *MOA* لـ *Niacin*

بس عشان نفرهم كيف يستعمل ؟

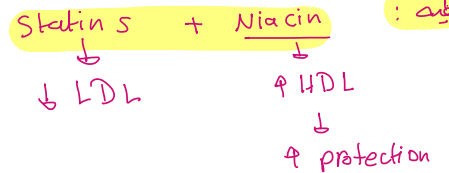
يمنع الـ lipolysis يعني تكسير الـ lipid بال adipose tissue لانو حكينا هي مخزن للـ TAG فلما احتاجها للكبد عشان اصنع VLDL اللي بدي الو TAG رح يصير عندي lipolysis بال adipose بحيث اكسر الـ TAG الى FF و glycerol و اودي هاي الـ FF للكبد عشان تستخدمها بتصنيع الـ TAG للـ VLDL فالـ niacin حيثبط هاي العملية فحيتراكم الـ TAG بال adipose tissue و حيبطل الكبد قادر يصنع VLDL بالتالي قللت الـ LDL و زيادة الـ HDL

# Niacin



NOTE

\* اذا المريض كان عنده Normal HDL و (LDL ↑) و عنده (HDL ↑) بقدر اعطيه :



# Niacin

The statins are first line for everything

But niacin is specific for these conditions

## Therapeutic uses

لايتم بالعادة resistant بالفالوب بدم اذكريه دما  
protective effect

## Treatment of familial hyperlipidemias and other severe hypercholesteremias

مثلاً مشاكل بالجينات اللي بتعمل المستقبلات لل LDL  
فلازم اقلل من ال LDL لانو بتراكم

لانو يادوب بقلل ال LDL فبعطيه مع اشى بقلل ال LDL بشكل عالي زي ال statins

## OFTEN IN COMBINATION WITH STATINS

e.g., niacin + lovastatin

بيجو بحبه وحده

e.g., niacin + simvastatin

# Niacin

## Adverse effects

- Intense cutaneous flush + warmth/pruritis
- Hepatotoxicity/chemical hepatitis
- Nausea, abdominal pain
- Hyperuricemia/gout
- Contraindicated in liver disease and active peptic ulcer

inflammation in the skin

احمرار

حكة

و هاد بالعاده بصير ببداية العلاج لكن مع الوقت بالعلاج بتبلش تروح هاي الاعراض فعشان هيك بالعاده ببداية العلاج بعطو NSAID لتثبيط ال inflammation

← بانزعجى ال liver اكثر  
من ال statins

بعمل inflammation in the liver

كلهم فيهم

ال uric acid بخلص منو عن طريق ال tubular excretion بحيث يرتبط على مستقبلاته و بدخل على ال lumen of kidney و بطلع مع ال urine بالكليه فال niacin بتنافس معو على مستقبلاته و بصير يسبقه بالتالي حيثراكم ال uric acid بالجسم و يعمل hyperuricemia اللي بتأدي ل gout

لانو بزيد ال acidity

بالتالي حيزيد قرحة المعده

# Fibrates

## FIBRATES

*Gemfibrozil* LOPID

*Fenofibrate* TRICOR, LOFIBRA, TRIGLIDE

# Fibrates

هلاء عشان يتم تصنيع اي انزيم بلجاً لل DNA بحيث انو يرتبط اشي على المستقبلات بالخليه بحفز ال transcription بال DNA فال fibrate عباره عن مركبات بتقوت على الخليه الى داخل النواه و هناك بتلاقي مستقبل اسمو PPAR و خصوصاً من نوع الفا و بما انو هاي المستقبلات بحفزوا ال transcriptions فلما ترتبط عليهم ال fibrate حيرحو هذول المستقبلات على ال target genes و بحفزوا ال transcription الهم و بطلع ال RNA و بالاخر بنتج عندي الامور اللي بالبوكس

## Mechanism of action

Activators of (peroxisome proliferator-activated receptors), especially PPAR $\alpha$



Increase the expression of

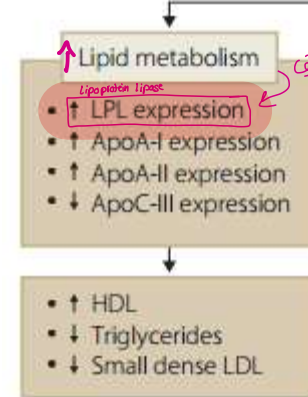
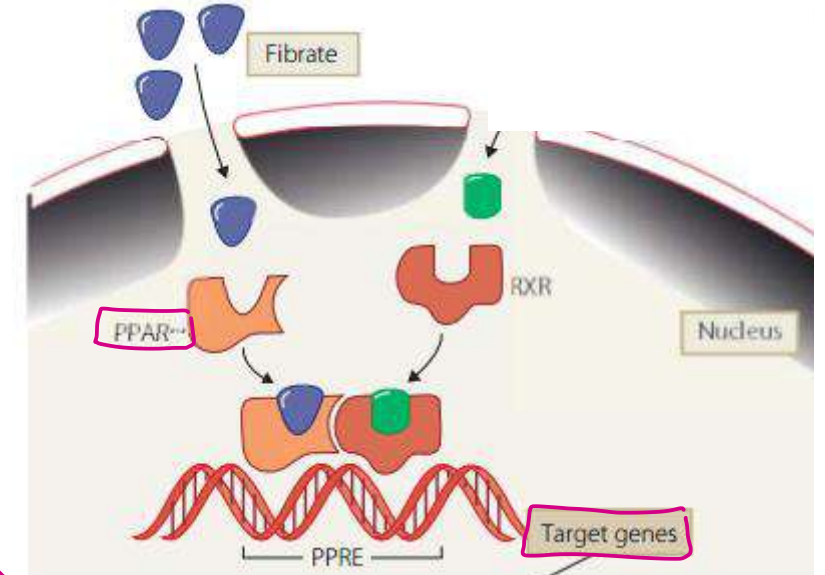
lipoprotein lipase

↑ LPL



↓ TG

Mainly



عند حرقه  
الشرح باللايد المعبود  
😊



# Fibrates

## Mechanism of action

Activators of (peroxisome proliferator-activated receptors), especially PPAR $\alpha$

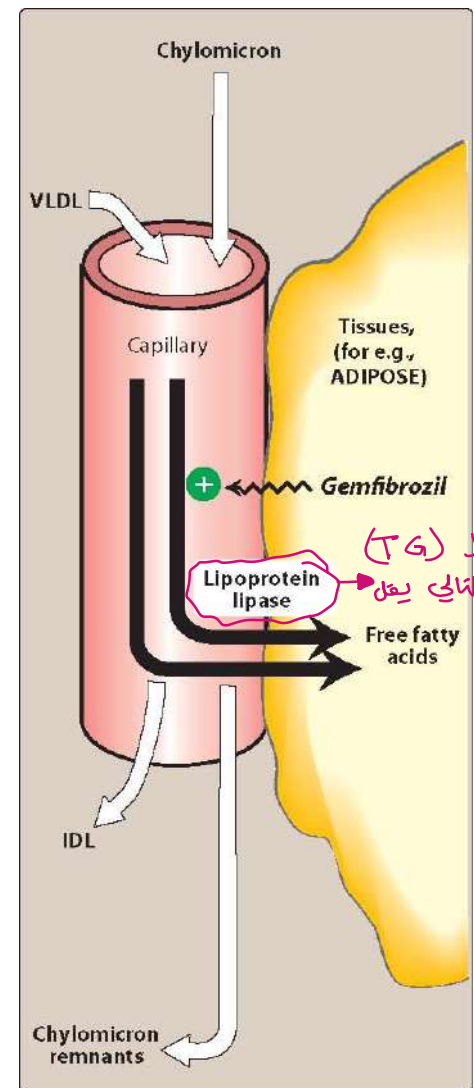


Increase the expression of lipoprotein lipase

↓ TG

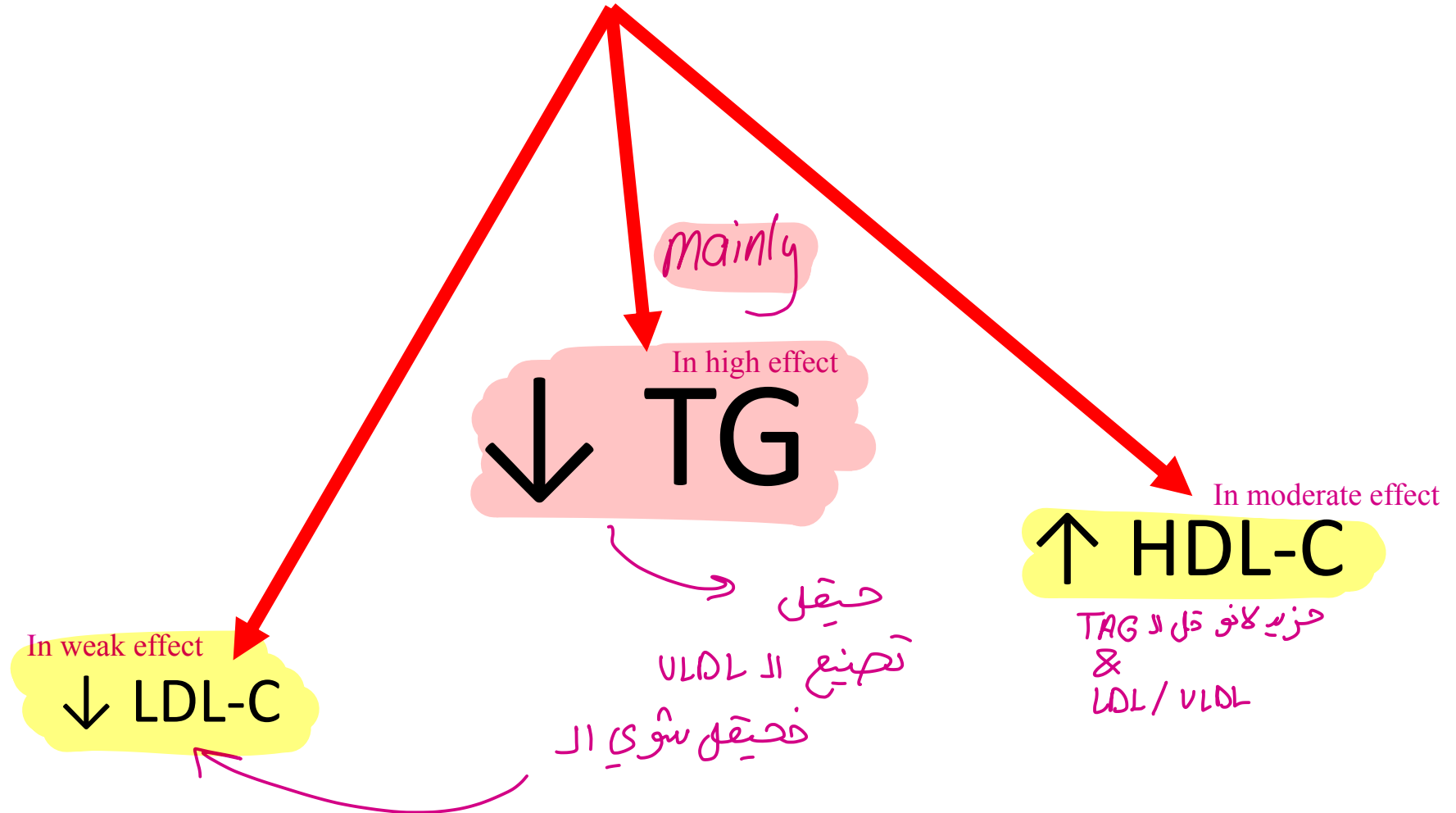
سواء ال VLDL او ال Chylomicron التتین حیمر و على ال adipose tissue عشان یحطو فیها ال TAG ف بال adipose فی عنا انزیم lipoprotein lipase بکسر ال TAG اللي بال VLDL وال Chylomicron و بفوتها على ال adipose على شکل FF لتخزینها

فانا لما ازید ال expression لهاد الانزیم حزید تفضایة ال VLDL و ال Chylomicron من ال TAG و حیضل یتخزن as FF بال adipose فهون mainly انا قللت من ال TAG فال fibrates اکثر اشی بعملوه هو تقلیل ال TAG



بعدی دگیس ال (TG) لک fatty acid باتانی یحل معوی ال TG بالدم  
↓ TG in blood

# Fibrates



# Fibrates

## Therapeutic uses

Only for →  
Treatment of hypertriglyceridemia (↑ TAG)

لانو مش كثير بقل ال LDL

ممکن اعطيه as a combination لو  
شخص عندو مع زيادة ال LDL زياده  
كمان بال TAG

# Fibrates

## Adverse effects

- **Mild GI disturbance (most common)**
- **Increased risk of gallstone formation**

حصاوي المرارة

↳ not used in patient with gallbladder disease

- **Myositis**

inflammation in the skeletal muscles

- **Cautions:**

never give Fibrates with statines

- The use of Gemfibrozil is **CONTRAINDICATED with simvastatin** (or other statins).

لانو هاد اكثر واحد من ال statin بعمل rhabdomyolysis and myopathy

- It is **CONTRAINDICATED** in **hepatic or renal insufficiency**

لانو جبروله metabolism بال liver

excretion by the kidney

- Drug-drug interaction e.g., **warfarin**

لے بزیدو توکزہ بالجسم سے تریف

حکینا انو ال bile acid بطلع من ال gallbladder عشان یمشي الدهون اللي بال GI و هاد ال bile اللي بصنعه هو الكبد من الكوليسترول و يتم تخزينه بال gallbladder لكن لو قلت ال TAG بال Fibrates حيصير الكبد مش عارف وين يروح بكل الكوليسترول لانو هو كان يستخدمهم مع ال TAG لعمل VLDA ف حيصير يودي هاد الكوليسترول على المراره فزيادة تركيزه بالمراره مع قلة الماء حيصيرو زي صخور من الكوليسترول بالمراره لانو بطلت احتاج كثير اني اطلع الكوليسترول بال bile لانو الدهون اصلاً قلت مع ال fibrates

So fibrates interfere with the secretion of cholesterol in bile leading to gallstones

# Bile acid sequestrants

bile acid بربطو بد

حبس او تعليق  
للكوليسترول

Cholesterol

## BILE ACID SEQUESTRANTS

**Colesevelam** WELCHOL

**Colestipol** COLESTID

**Cholestyramine** QUESTRAN, PREVALITE

The most common



Bile acid : (→) charged in small intestine

Sequestrants ⊕ bile acid (-)  
↓  
insoluble compound  
↓  
excretion

# Bile acid sequestrants

(التوضيح بالسلايد البعدو)

## Mechanism of action

Bind negatively-charged bile acids and salts in the small intestines

هناي الادوية +ve charge بالاتي



↑ excretion of bile acids in feces



↓ bile acid concentration



↑ hepatocyte conversion of cholesterol to bile acids



Depletion of intracellular cholesterol

بقده الگولستول بالخلية

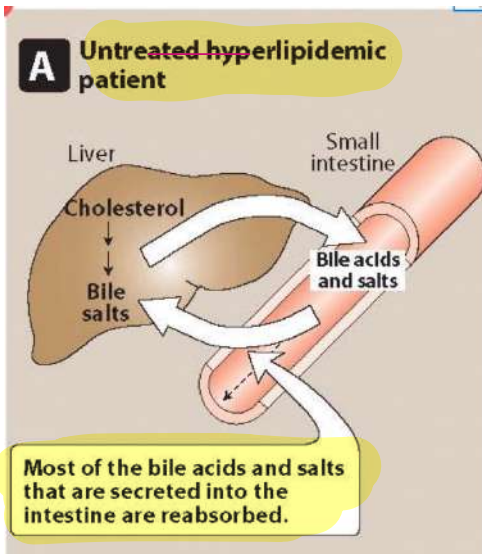


↑ hepatic uptake of cholesterol

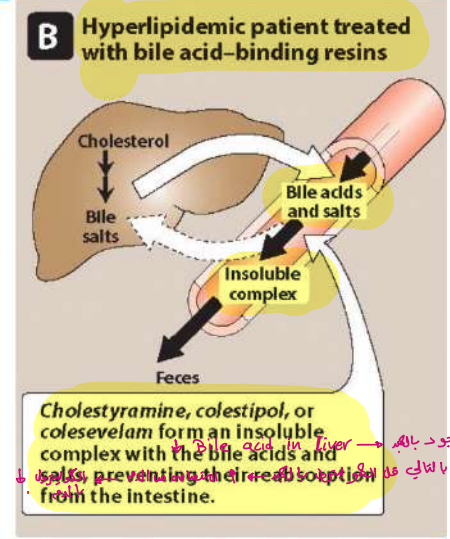
فالكتب بروج

leading to ↓ plasma LDL-C

من ال LDL



بس في مشكله و اللي هي انو احد المواد  
lipid soluble الذائبه بالدهون هي  
vitamins و اللي بيجو بكلمة KEDA  
و كل واحد من هذول ال vit ال واهميه  
معينه و نقص امتصاصهم بعمل adverse  
effects فلازم اعطي supplements



وصول الكوليسترول الموجود بالدم  
إلى الماء طابا ← بالتالي قد  
المعروف بل  
Liver → الماء الذي ياتي من  
منه

حكينا انو الدهون ما بتتحرك بالامعاء الا لما يجيها ال bile acid.  
و اللي بصنعوا الكبد و بوديه ع الامعاء و المراره ليتخزن  
المهم اللي بصير انو بعد ما عملت من الكوليسترول ال bile acid  
رح يطلع ع الامعاء و يساعد بامتصاص الدهون لخلايا الجسم و  
بعديها زي ما طلع هاد ال bile acid زي ما حيرجع يعني الجسم  
باعتبرو اشئ ثمين و ما بفرط فيه بحيث لو طلع من الكبد 100 ml  
رح يرجع يعاد امتصاص 97ml ع الكبد يعني فقط جزء بسيط بطلع  
برا الجسم

فلو انا رحت و حبست ال bile acid بالامعاء يعني منعت  
يصيرلو reabsorption للكبد عن طريق ال bile acid  
بعملو sequestrant مع ال bile acid بالتالي حمع كمان امتصاص الدهون ال TAG  
فالكبد شو بعمل بصير يفكر انو قل ال bile acid فيروح  
يجيب كل الكوليسترول اللي عندو و برضو بصير بدو  
الكوليسترول من ال IDL فيزيد مستقبلاته و بصير يصنع  
bile و يطلعه و ع الفاضي ما يرجع (برجع نسبه اقل بكثير  
من المفروض يرجع )

بالتالي ( ↓ TAG / ↓ LDL in blood / ↓ cholesterol / ↑ HDL )



# Cholesterol Absorption Inhibitors

**CHOLESTEROL ABSORPTION  
INHIBITOR**

**Ezetimibe** ZETIA

In cardiac disease  $\xrightarrow{\text{بهتم ب}}$  HDL / LDL  
↓ ↓  
کد ما کان عالی کد ما کان عالی  
کل ما کان اخصن کل ما زادت الخطورة

Non cardiac disease (pancreatic disease)  $\rightarrow$  (TG)  $\rightarrow$  نهيم

# Cholesterol Absorption Inhibitors

↓ excretion ← بالتالي زود ال

- Mechanism of action: Ezetimibe selectively inhibits absorption of dietary and biliary cholesterol ⇒ ↓↓ cholesterol  
الكولسترول اللي بارجع مع ال bile للكبد ←  
و كمان تبط امتصاص الكولسترول و الدهون اللي بناخده من الاكل
- Actions: Ezetimibe lowers LDL-C by 18-23% (modest) تأثيره عادي  
صحي نتخذه ايه
- Therapeutic uses:: in adjunct (combination) with statins in patients with high ASCVD risk / *familial hypercholesterolemia*  
بعتي هاد ال combination في حال :  
اذا ال patient ما استجاب كتير لل statins  
او في حال ال patient عندو high ASCVD risk بحيث لما اعمل combination يحقلل كتير ال LDL بالتالي حيعمل further decreased risk لل ASCVD
- Adverse effects: uncommon  
safe

بقلل شوي ال IDL و ال TAG و بيزيد شوي ال HDL بالتالي بحتاج اخده مع combination

ال statin مع ال niacin ما بقلل ال risk لل ASCVD

# Proprotein Convertase Subtilisin kexin type 9 inhibitors (PCSK9 Inhibitors)

بس مطلوب الاختصار بدون الاسم الطويل

Alirocumab  
Evolocumab

monoclonal  
antibody

# Proprotein Convertase Subtilisin kexin type 9 inhibitors (PCSK9 Inhibitors)

عزم أمله inhibition حتى أخلد LDL

عبارة عن PCSK9

- PCSK9
- ☐ is a hepatic enzyme
- ☐ binds to LDL receptors
- ☐ causes the degradation of LDL receptors

الكبد بصنع هاد الانزيم و هاد الانزيم بروح يرتبط على ال LDL receptors و بخر بهم

→ ↓ LDL receptor → ↑ LDL in blood

# Proprotein Convertase Subtilisin kexin type 9 inhibitors (PCSK9 Inhibitors)

التوقف باللاية الجذوت

## ✓ PCSK9 inhibitors

humanized monoclonal antibodies

inhibit PCSK9 enzyme

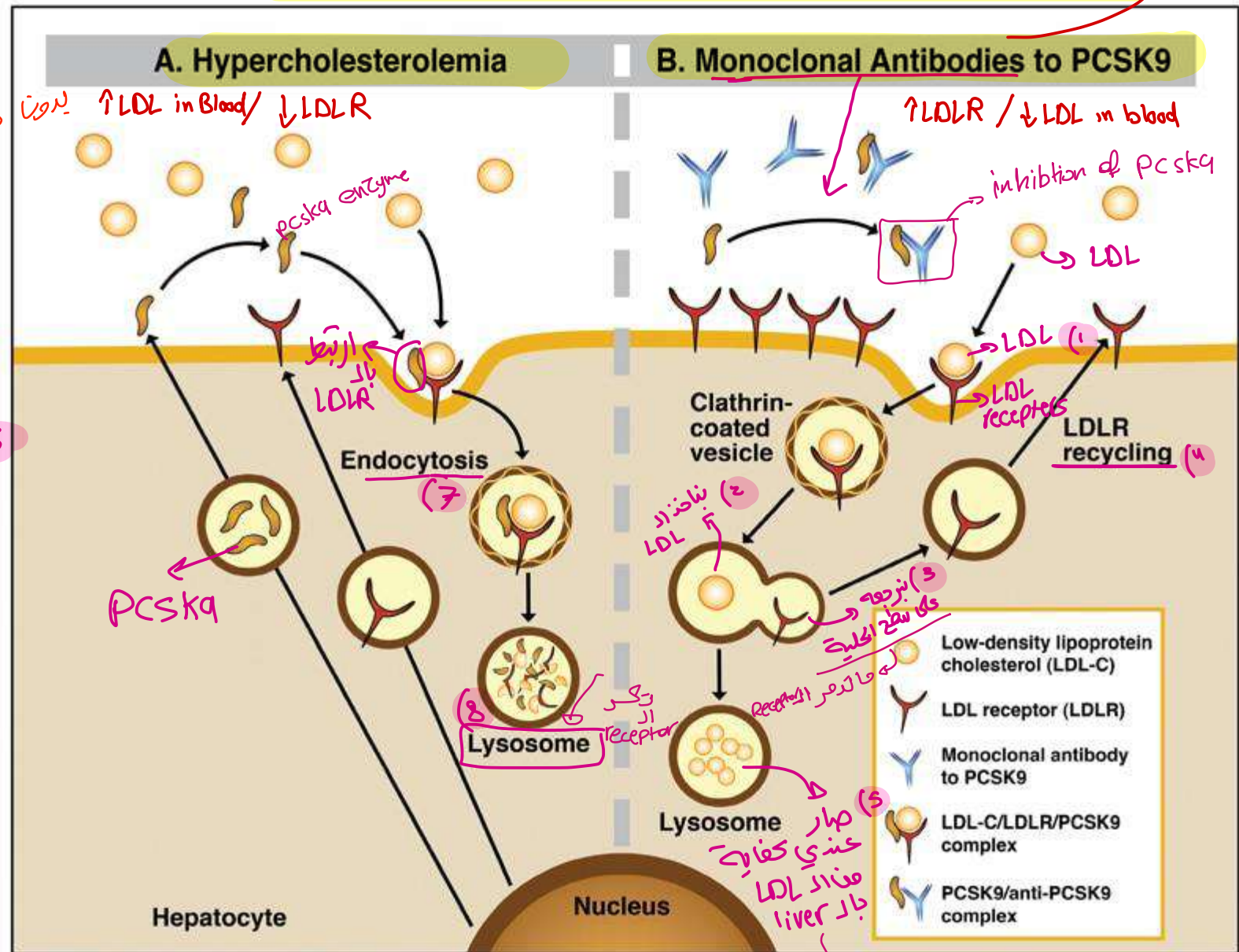
result in more LDL receptors available to bind LDL-C from serum

→ ↓ LDL  
in blood

(9) فهناك الادوية تثبط ال PCSK9 بالتالي حيضلو المستقبلات يرجعو و يدخلو كمان LDL

فزيد ال uptake لل IDL by the liver فهيك قللت ال LDL بالدم عحساب الكبد

الخلايا تاعت الجسم مستقبلات ال IDL اللي عليها لما خلص ابطل بدني اخذ كمان LDL بتصير تعمل negative feedback عن طريق انتاج ال PCSK9 و بتبطل تستقبل كمان LDL عكس ال macrophages اللي حكينا بتصل تدخل لتموت



(6) فحتتخفز النواه و ال DNA انو نضع البروتين PCSK9 و حينحط ب vessel و حيطلع برا خلية الكبد و اول ما يطلع حيروح يمسك ب LDL receptors و فلما ال LDL يمسك بمستقبله حيدخلو كلهم للخليه و حيثكسرو كلهم و يتحللو بال lysosomes

(1) LDL  
 (2) بناخذ ال LDL  
 (3) نبروه و حك سطح الخلية له حاتدمر ال receptor  
 (4) LDL recycling  
 (5) حمار عندني كفايت من ال LDL بار liver  
 (6) اربط بال LDL  
 (7) Endocytosis  
 (8) Lysosome  
 (9) ال و كبر receptor

لانه زاد دخول الكوليسترول للخلية → ↓ cholesterol in blood

# Proprotein Convertase Subtilisin kexin type 9 inhibitors (PCSK9 Inhibitors)

- Actions: **lower LDL-C levels (potent)** *The most powerful*
- Therapeutic uses::
  - 1. **in adjunct (combination) with statins in patients with high (ASCVD risk)** *لكن بس بقلل ال LDLI ما باثر على اشي تاني  
فلازم اعطيه مع combination* *Further decrease in*
  - 2. **In adjunct to statins to treat familial hypercholesterolemia** *لانيها صعبه فغالبا بنلجا لل combination فيها*
- Adverse effects: **allergic reactions, respiratory tract infections** *not severe* *ال monoclonal بملو* *لاني بقلل ال التهاب*



# Omega-3 Fatty Acids

مناخدها من الزيوت

كثير ناس بتاخده as a supplement

من مشتقات طبيعية

• Polyunsaturated fatty acids

دهون غير مشبعة

• Main actions: lower VLDL and TGs synthesis in the liver

Mainly  
TAG ال بقلو

• Dietary sources:

☐ Tuna, Halibut and Salmon (انهمرا الأنواع)

نوع من السمك

☐ Avocado

~ olive oil

عشان احصل كمية كافية من ال omega 3 للجسم فلازم اكل ع الاقل 3 مرات  
بالاسبوع سمك  
لكن ما في حد بعمل هيك فعشان هيك صار ال supplement



نصح للرهنى حتى نحسن ال (lipid profile)  
↓ red meat / seafood

# Omega-3 Fatty Acids

فقط احفظو الاختصار بدون الاسم الطويل

هدول من مشتبات طبيعيه تماماً  
يعني بقدر اخدهم عادي بدون  
وصفه و لا اشي

## OMEGA-3 FATTY ACIDS

بيجو مركبين مع بعضنا  
بنفسى الدواء

① DHA & EPA

Docosahexaenoic and eicosapentaenoic

acids LOVAZA, various OTC preparations

② EPA

Icosapent ethyl VASCEPA

من مشتبات

إذا أعطيت (DHA) لكن (EPA) حاله هاد التأثير

One problem with most supplements is that they might elevate LDL-C slightly in the Blood

في آليات بتصير مش مهم نعرفها بتأدي انو يزيد شوي ال LDL فعشان هيك عملنا ال  
LDL icosapent ethyl هاد ما حيزيد ال

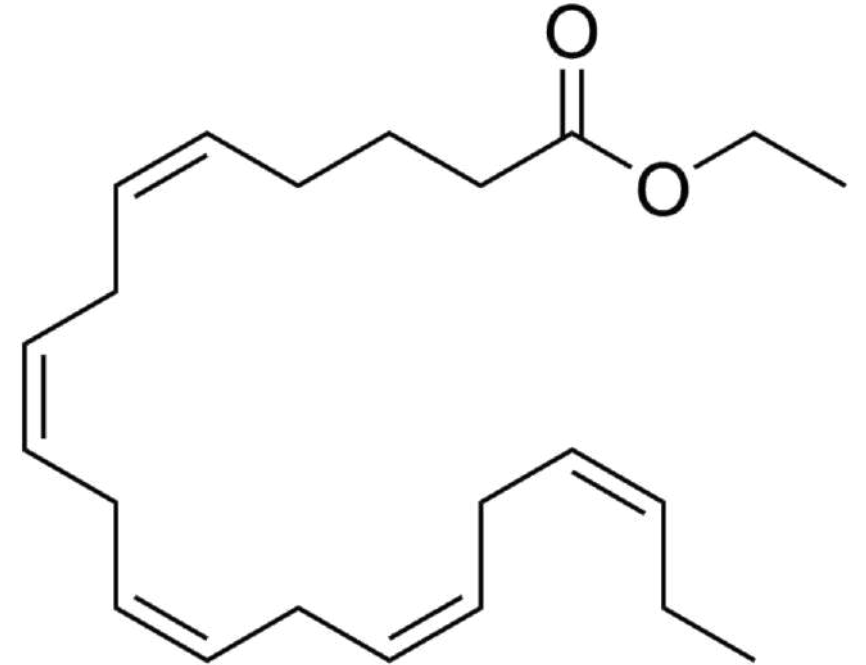


# Omega-3 Fatty Acids

## Icosapent ethyl

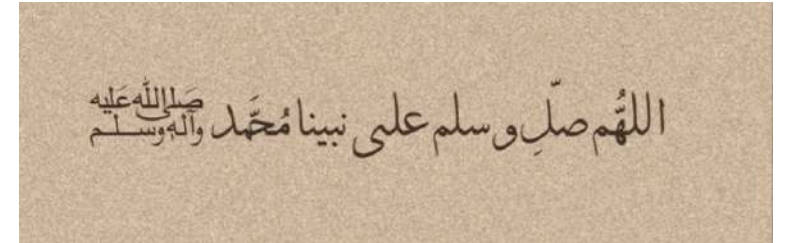
- Prescription product هاد لازم اخده بوصفه طبيه
- Contains only eicosapentaenoic acid (EPA)
- Unlike other preparations → DOES NOT elevate LDL-C

على عكس الأدوية التي فيها (DHA) لا ترفع LDL



eicosapentaenoic acid (EPA)

# Omega-3 Fatty Acids



## Main therapeutic use of omega-3 Fatty Acids:

In combination

↪ زي ال fibrates

Adjunct to other lipid-lowering therapies for individuals with high triglycerides > 500 mg/dL

↪ very high

↪ risk of pancreatitis عندهم

ما يقلل ال risk ال CHD لانو هذول سببهم mainly ارتفاع ال LDL اما هاد الدواء فهو يقلل ال TAG

↪ ما بضيفه للي عندهم bleeding disorder

\*\*\* omega-3 fatty acids can increase the risk of bleeding with concomitant use of anticoagulants or antiplatelets

Have drug drug interaction with warfarin and aspirin...

Decrease there metabolism

(بالتالي bleeding)





# Summary

TYPE OF DRUG	EFFECT ON LDL	EFFECT ON HDL	EFFECT ON TRIGLYCERIDES
HMG CoA reductase inhibitors (statins)	↓↓↓↓ Main effect	↑↑	↓↓
Fibrates	↓	↑↑↑	↓↓↓↓ Main effect
Niacin	↓↓	↑↑↑↑ Main effect	↓↓↓
Bile acid sequestrants	↓↓↓↓ Main effect	↑	↑
Cholesterol absorption inhibitor	↓	↑	↓
PCSK9 inhibitors	↓↓↓↓↓ Main effect	↑↑	↓

Can't be used alone  
لانو بعمل  
effect قليل  
بكلشي

Main effect  
اكثر دواء باثر على  
ال IDL

وبه والله  
صوفقين ♡♡

اللهم إني أسألك فهم النبيين، وحفظ المرسلين والملائكة المقربين، برحمتك يا  
أرحم الراحمين، اللهم اجعل أسنتنا عامرة بذكرك، وقلوبنا بخشيتك، وأسرارنا  
بطاعتك، إنك على كل شيء قدير، وحسبي الله ونعم الوكيل...♡

