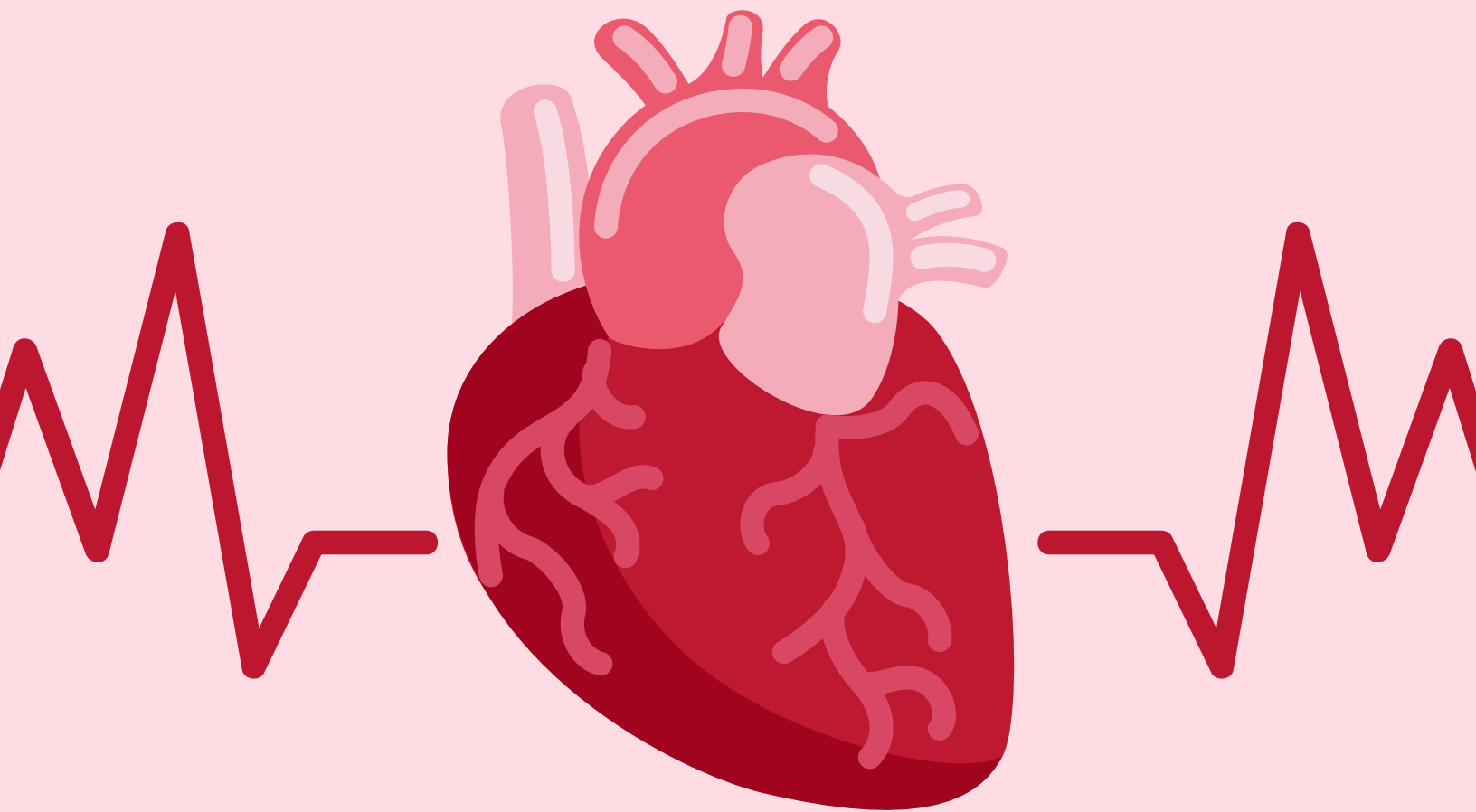




CVS SYSTEM



SUB: Pharma

LEC no: 1

DONE BY : Salsabeel Almtour

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 المحاضره و هو عباره عن بيوكيم ☹️

بالبدايه قبل ما نبليش بالمحاضره خلينا نفهم شوي شو معنا

hyperlipidemia

بالدم الدهون زياده

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 فينسيميا
lipoprotein حتشتغل انها توصل ال lipid لمختلف ال tissue

اولا ناقل روح عنو 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

* زياده ال cholesterol ← ↑ density

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

ثاني ناقل هو ال VLDL -°

و هو يصنع بالكبد بحيث انو الكبد يصنع lipid and cholesterol و ينقلهم للانسجه و الخلايا اللي بتحتاجهم
فعشان ينقلهم يتم تصنيع ال (very low density lipoprotein) VLDL و اللي يعتبر ذو كثافه قليله اذا
مليان TAG فهاد بروج ع ال adipose tissue و بصير يعطيهم ال TAG و ياخذ كوليسترول من ال HDL
حنكي عنو تحت ، لحد ما يبليش يزيد 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
بهمننا بحيث يكون فيه high cholesterol و هاد نهايته انو اما يرجع لل liver او بروج لل tissue على
مستقبلات خاصه

ثالث ناقل هو ال HDL -°

High density lipoprotein

هاد بنسويه الكوليسترول النافع اما ال LDH 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 المسؤوله عن انتاج المستقبلات تاعتها بالتالي حتبطل الانسجه تدخلهم و حيلقوا بالدم و يزيد تركيزهم

- A combination of genetic and lifestyle factors.

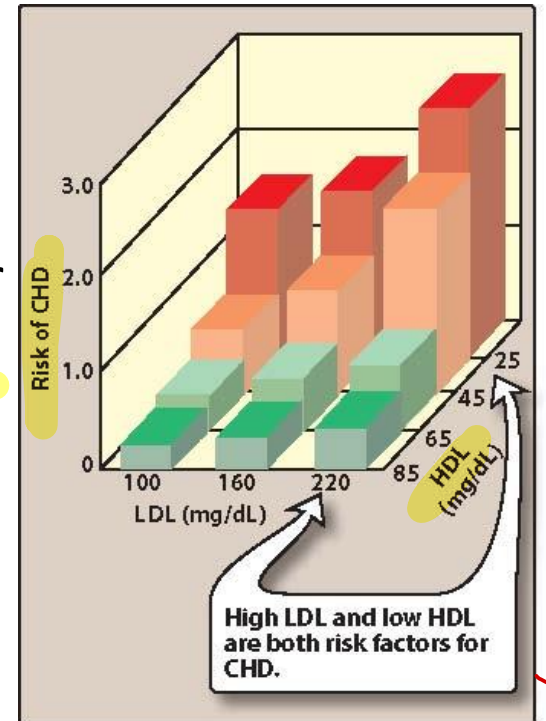
عندي مشاكل جينيه و برضو bad lifestyle

- Hypothyroidism.

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 بالسيستمات 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



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; 🤔... 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

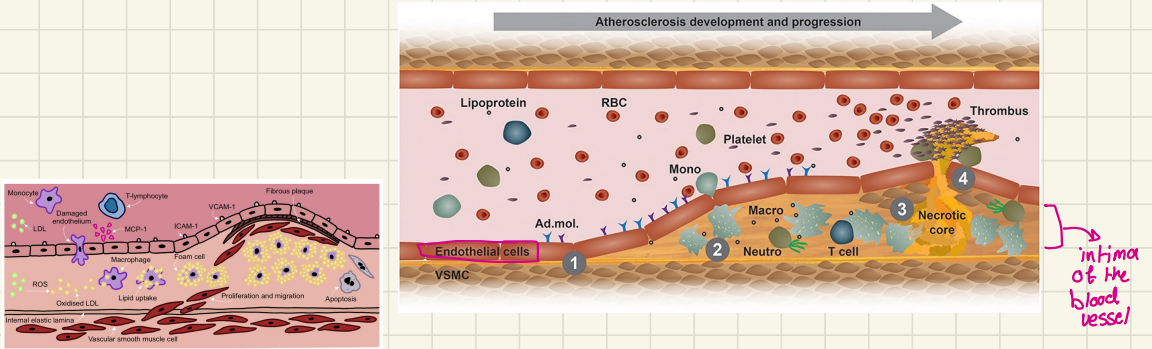
2. Reducing risk of pancreatitis

بصير بالعاده 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 الفكره

نحني هجولوات بسيمه عن ال atherosclerosis 8-



حدث injury بال endothelial يحفز ال WBCs فحيفوتوا على ال intima و حيدخل 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 جينيه بمستقبلات ال LDL او بياكل كميات كبيره من الدهون فالخلايا مش ملحقه بالتالي كلو حيايادي 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 يعمل 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 طنبه بتعيق حركة الدم فحيفل الدم الواصل للمنطقه بالتالي حيقل ال 02

فلو كان هاد الاشئ صار ب ال coronary artery و خصوصاً لو صار اشئ سبب انو ينفتح مكان الطبّه هاي و طلعت كل الدهون و الخلايا المترسبه ع الدم فحتعمل تسكير كامل بمجرى الدم فحيفل 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

مش كل المرضى بعالجهم زي بعض

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 يقلل تدخين ...

كم لازم يكون عندي

LDL goal

بملاحظ انو ال goal تاعو يختلف من حاله الى اخره حسب وضع الشخص

LDL level at which to initiate

TLC

LDL level at which to consider drug therapy

Risk category

CHD or CHD risk equivalent (10-year risk >20 percent)
عشو risk ↑
CHD او diabetes

<100 mg/dL (2.60 mmol/L)

≥ 100 mg/dL

≥ 130 mg/dL (at 100 to 129 mg/dL, drug optional)*

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

<130 mg/dL (3.35 mmol/L)

≥ 130 mg/dL

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

0 to 1 risk factor
هون بتكون نسبة انو يصير لهم
بال 10 سنين الجايه risk هي
اقل من 10%

<160 mg/dL (4.15 mmol/L)
مستوى طبيعي

≥ 160 mg/dL

≥ 190 mg/dL (at 160 to 189 mg/dL, LDL-lowering drug optional)
لو وصل لافزون
بحتاج اعطيه drugs

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 **بتزيد خطر ال LDL**

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

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

مخاوات ال HDL هو الي بقال \rightarrow LDL \uparrow بالتالي

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

ACC/AHA 2013 Cardiovascular Risk Assessment

The most imp

Statins

Niacin

Fibrates

Drugs for Hyperlipidemia

PCSK9
inhibitors

Cholesterol
absorption
inhibitors

Bile acid
sequestrants

Statins

HMG CoA Reductase Inhibitors

HMG CoA REDUCTASE INHIBITORS (STATINS)

Atorvastatin LIPITOR
Fluvastatin LESCOL
Lovastatin MEVACOR
Pitavastatin LIVALO
Pravastatin PRAVACHOL
Rosuvastatin CRESTOR
Simvastatin ZOCOR

Most potent and
longer plasma
half-life

Have a high efficacy
بناخدهم مره باليوم

كان اكثر واحد بنستعمله clinically

بس بسبب ال adverse effects تاغتو صرنا نستخدم باقي الادويه

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 عملتو inhibition فأننا
هيك وقفنا كل ال pathway تاغ تصنيع
الكوليسترول بالكبد

Statins

HMG CoA Reductase Inhibitors

Mechanism of action

Inhibition of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG) CoA reductase
(*de novo* cholesterol synthesis)

for

جالتاي تبيط

Depletion of intracellular cholesterol

Reduction in cholesterol plasma levels & LDL

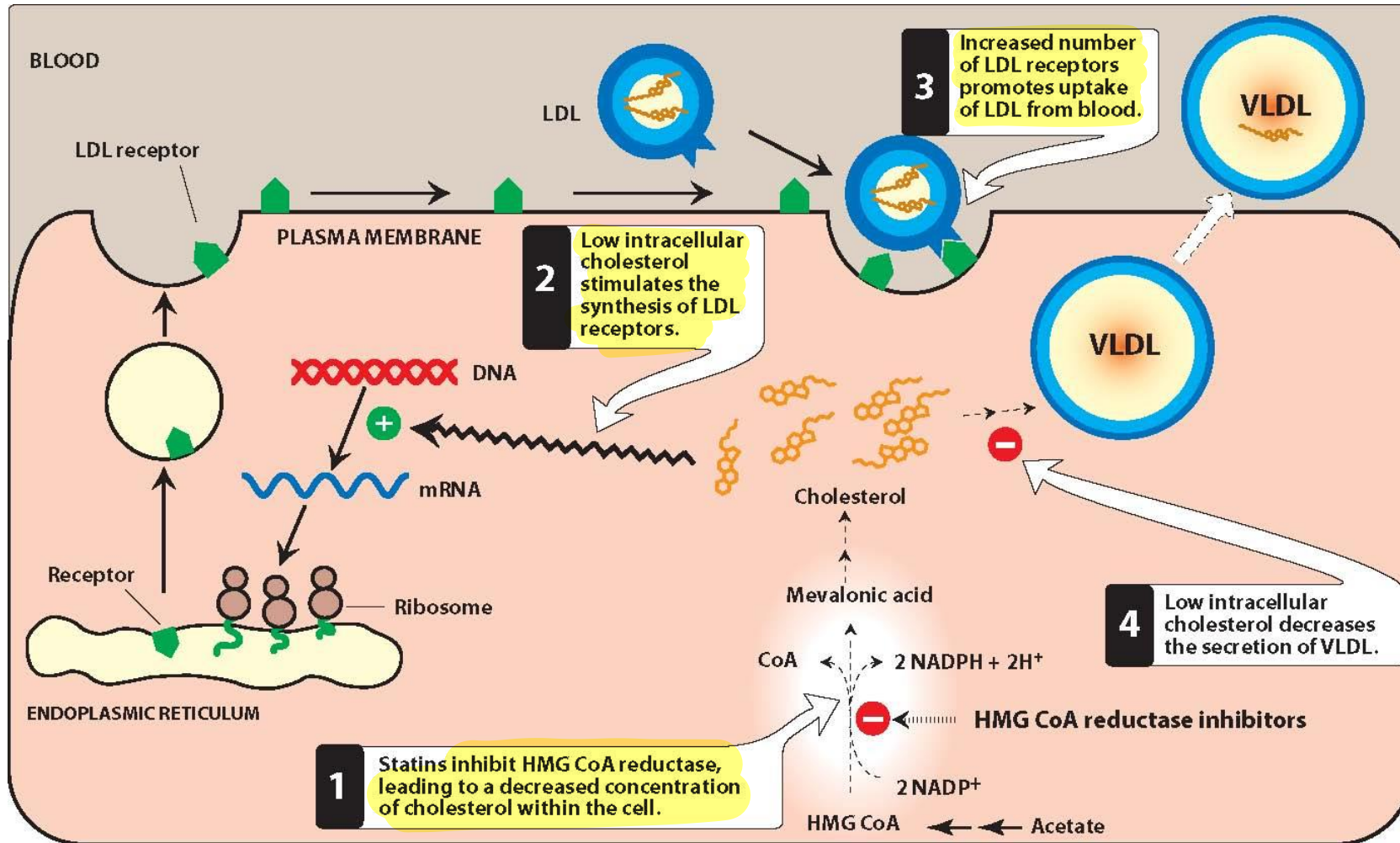
Increased LDL-C internalization ^{داخل الخلايا}

Increase the number of cell surface LDL receptors

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

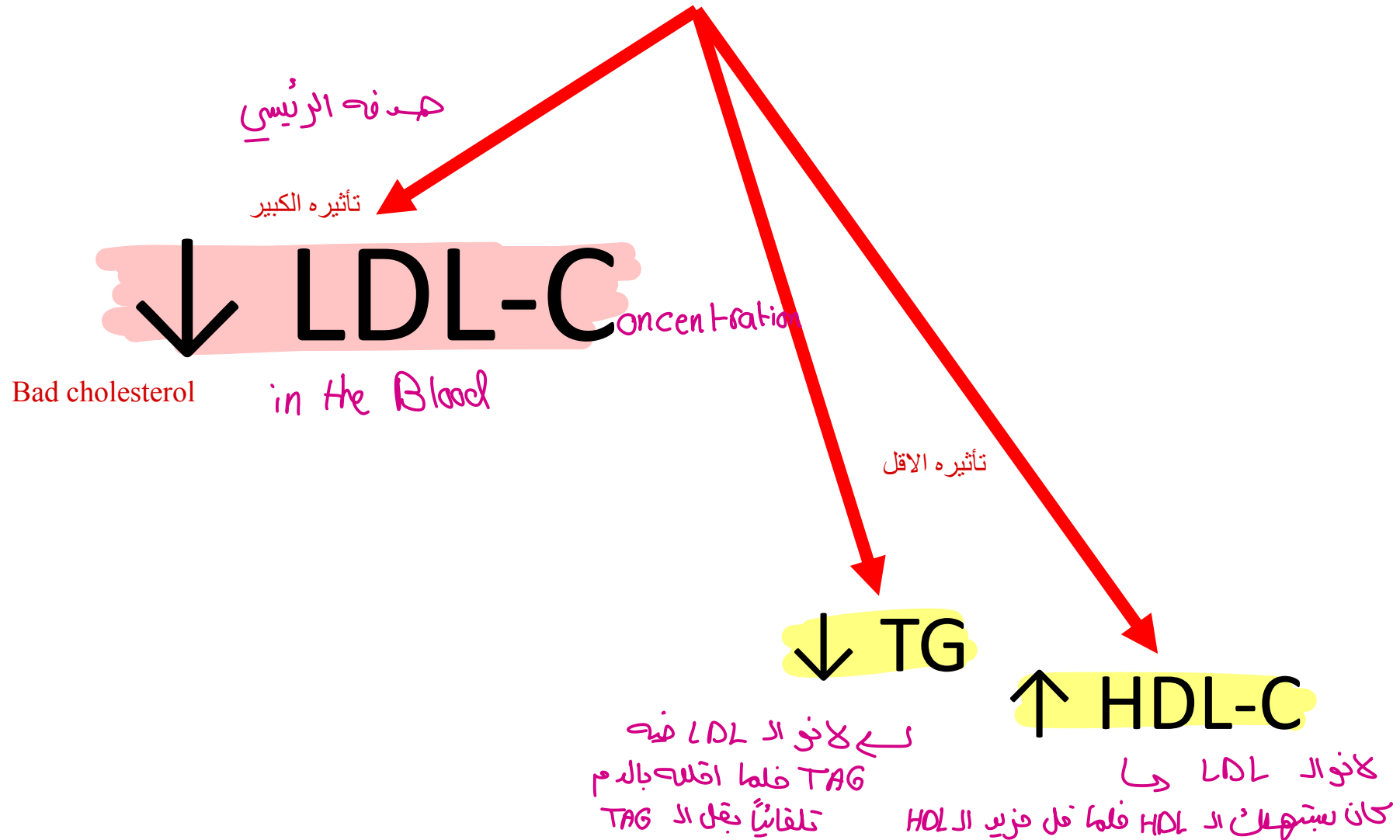
Statins

HMG CoA Reductase Inhibitors



Statins

HMG CoA Reductase Inhibitors



Statins

HMG CoA Reductase Inhibitors

بعض النظر عن السبب ←

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

Pharmacokinetics

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

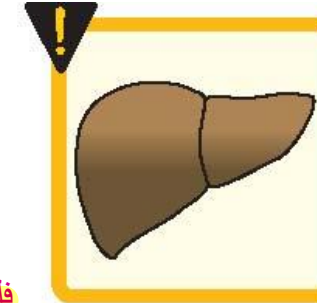
Excretion mainly through bile and feces with some urinary elimeination

Statins

HMG CoA Reductase Inhibitors

Adverse effects

- **↑ liver enzymes** لازم اضل اعمل liver function test → يعني الكبد بلس يخرب
- **Liver disease results in accumulation of statins**
 it is highly metabolize by the liver لانو statins حيتراكم ال
 فلو الشخص عندو مشاكل بالكبد حيتراكم ال
- **Myopathy and rhabdomyolysis** ممكن يادي لتكسير و تحليل العضلات و so weakness of muscles و الم بالعضلات
- **Drug-drug interaction e.g., warfarin**
 Anticoagulant يقلل ال metabolism of
 warfarin يعني بزيده بالدم فممنوع اعطي معهم ال لانو ال low therapeutic index (نزيف)
- **Contraindicated in pregnancy, lactation and active liver disease**
 Could be teratogenic
 ↳ can affect the development of baby .



Liver failure



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



Contraindicated in pregnancy

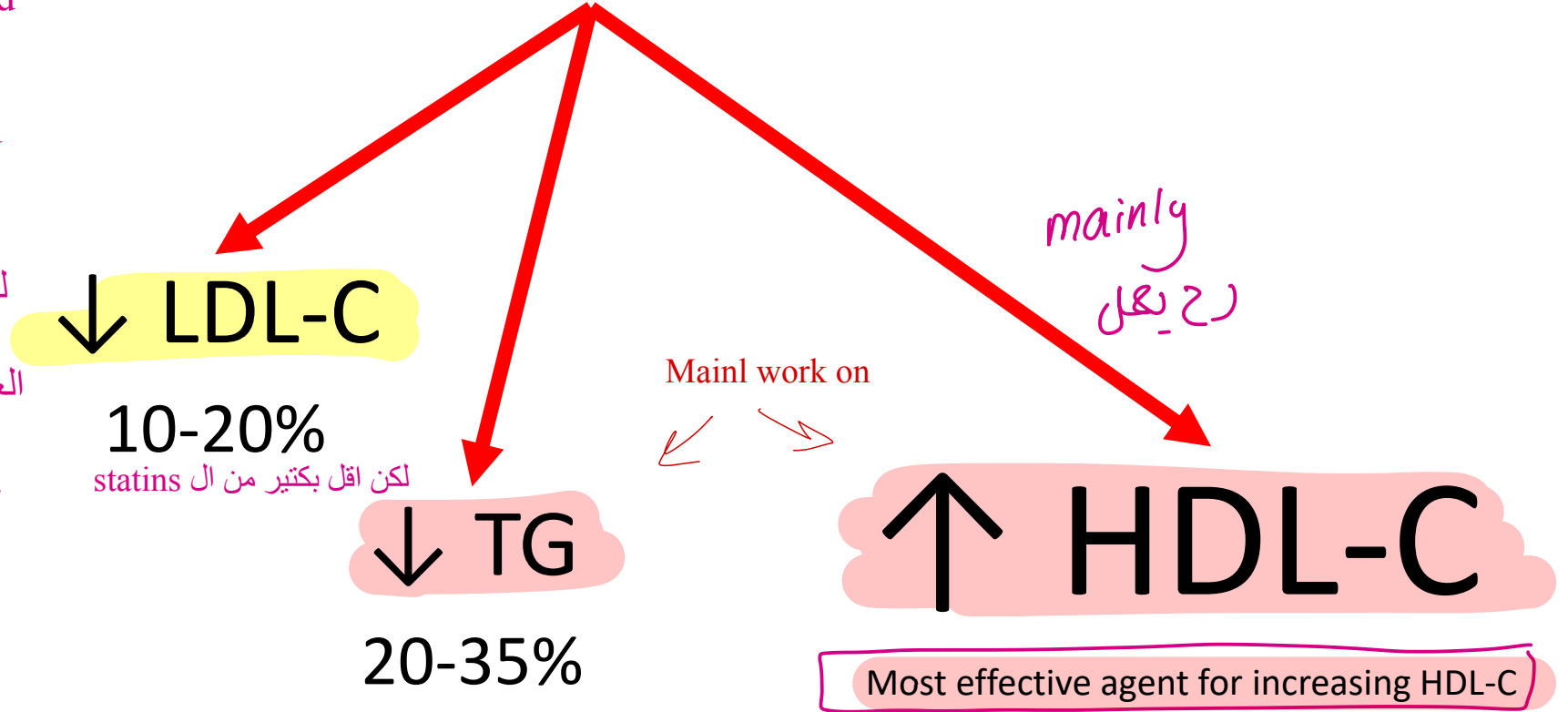
so it is 8

اخفاض الـ *MOA* لـ *Niacin*

بس عشان نفهم 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 حيثبط الكبد قادر يصنع VLDL بالتالي قلت الـ LDL و زيادة الـ HDL

Niacin



Niacin

The statins are first line for everything

But niacin is specific for these conditions

Therapeutic uses

Treatment of familial hyperlipidemias and other severe

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

hypercholesteremias

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

بأثر على ال liver اكثر
من ال statins

inflammation in the liver

كلهم فيهم

ال uric acid بخلص منو عن طريق ال tubular excretion بحيث يرتبط على مستقبلاته و يدخل 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

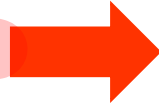
هلاء عشان يتم تصنيع اي انزيم بلجاً لل DNA بحيث انو يرتبط اشي على المستقبلات بالخليه بحفز ال transcription بال DNA فال fibrate عباره عن مركبات بتقوت على الخليه الى داخل النواه و هناك بتلاقي مستقبل اسمو PPAR و خصوصاً من نوع الفا و بما انو هاي المستقبلات بحفزوا ال transcriptions فلما ترتبط عليهم ال fibrate حيروحو 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

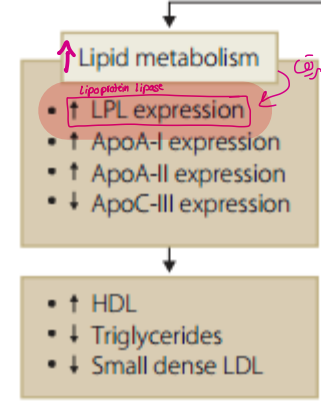
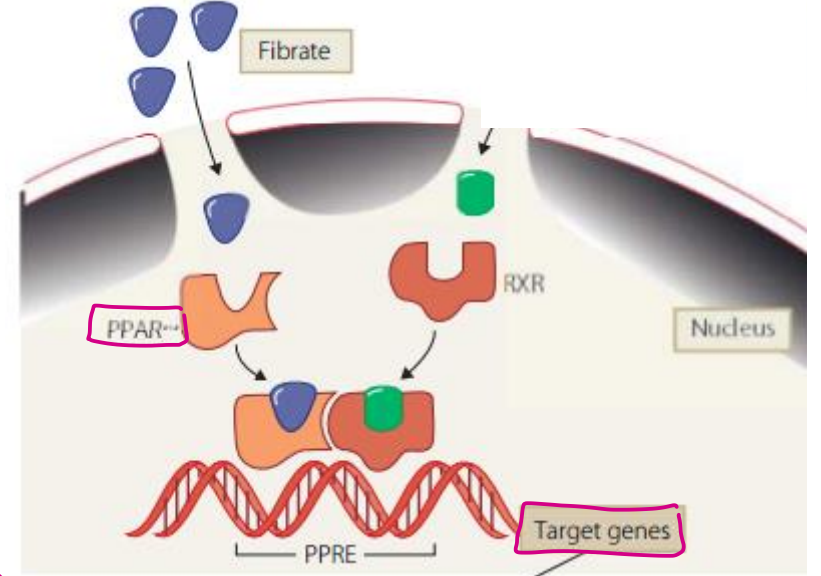
Activators of (peroxisome proliferator-activated receptors), especially PPAR α



Increase the expression of lipoprotein lipase



↓ TG



عن طريق
الشرح باللايد المعبود
😊

Fibrates

Mechanism of action

Activators of (peroxisome proliferator-activated receptors), especially PPAR α

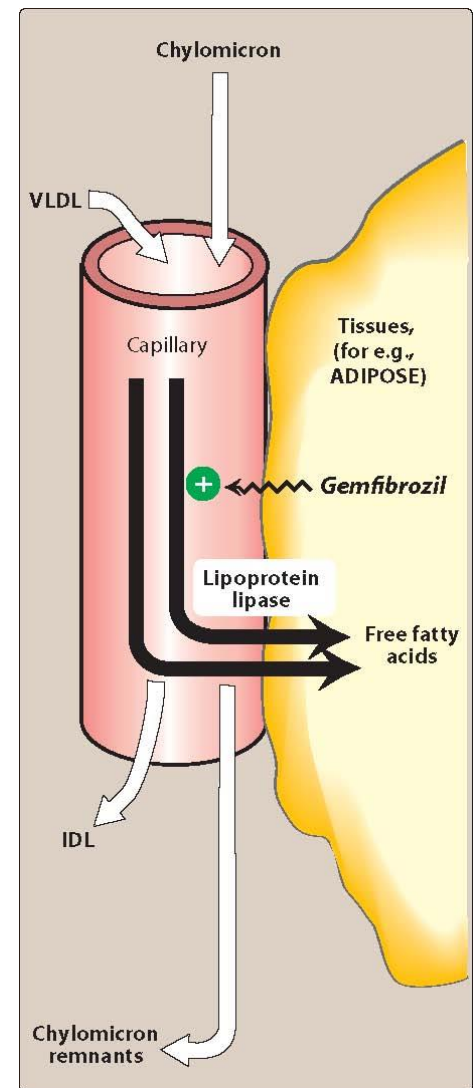


Increase the expression of lipoprotein lipase

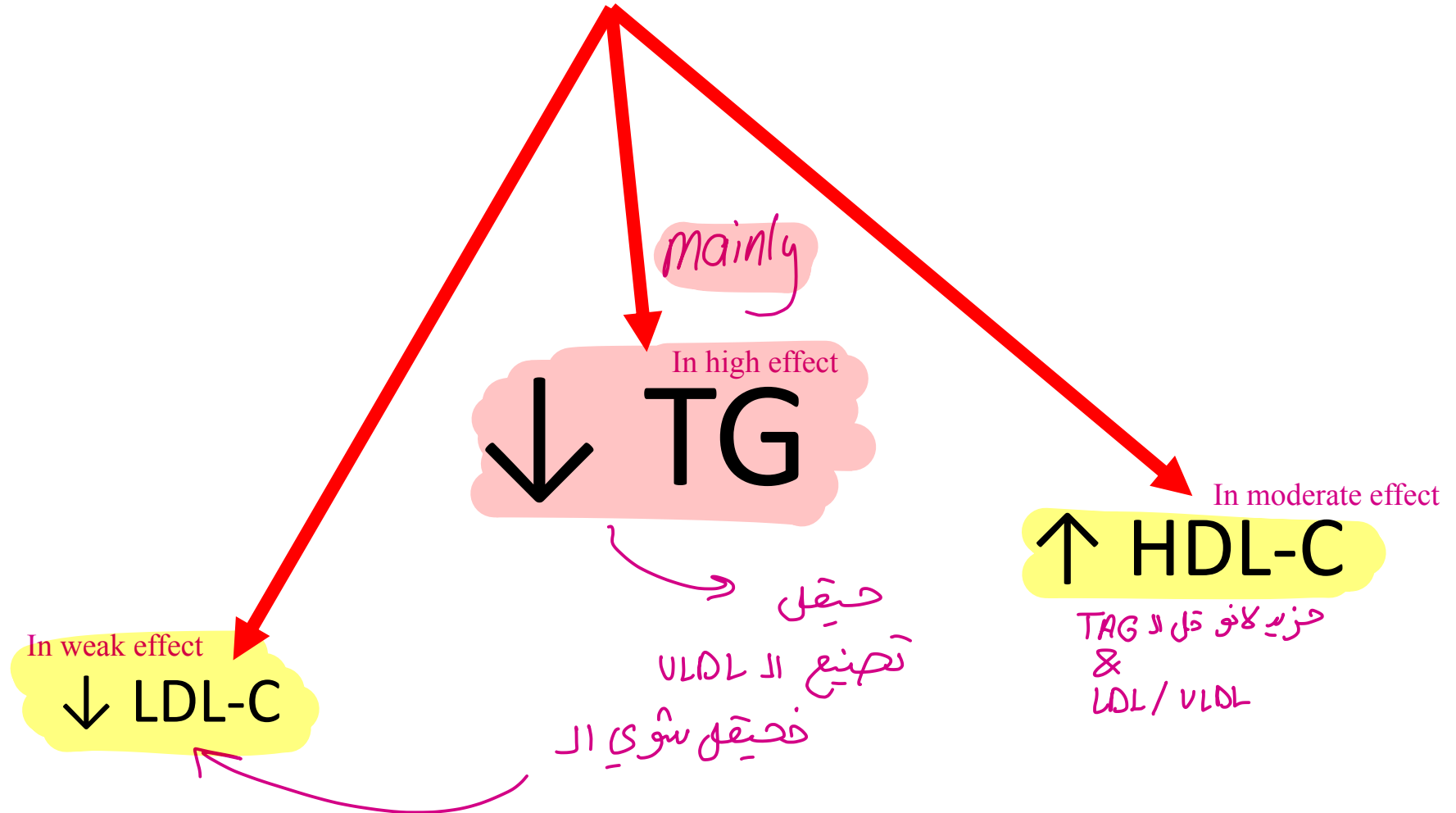
↓ TG

سواء ال VLDL او ال Chylomicron التتبن حيمرو على ال adipose tissue عشان يحطو فيها ال TAG ف بال adipose في عنا انزيم lipoprotein lipase بكسر ال TAG اللي بال VLDL وال Chylomicron و بفتها على ال adipose على شكل FF لتخزينها

فانا لما ازيد ال expression لهاد الانزيم حزيد تفضاية ال VLDL و ال Chylomicron من ال TAG و حيضل يتخزن as FF بال adipose فهون mainly انا قللت من ال TAG فال fibrates اكثر اشني بعملوه هو تقليل ال TAG



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

حكينا انو ال bile acid بطلع من ال gallbladder عشان يمشي 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

حبس او تعليق
للكوليسترول

Cholesterol

BILE ACID SEQUESTRANTS

Colesevelam WELCHOL

Colestipol COLESTID

Cholestyramine QUESTRAN, PREVALITE

The most common →

Bile acid sequestrants

(التوقف عن العمل 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

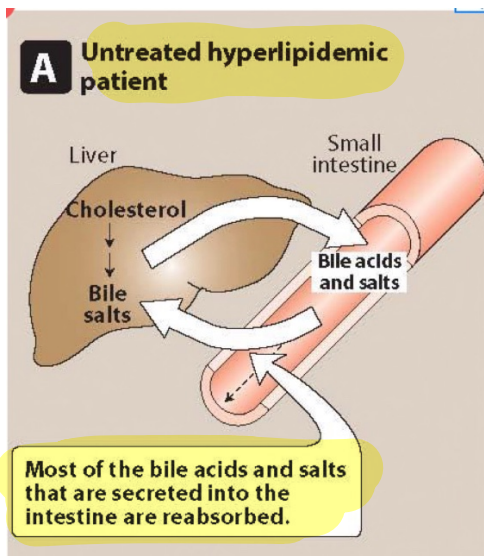


فالتعب بروج

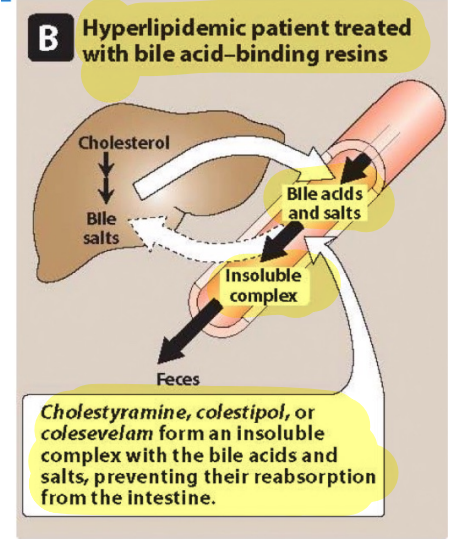
↑ hepatic uptake of cholesterol

من ال LDL

leading to ↓ plasma LDL-C



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



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
 يعتبرو 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
 يعملو sequestrant مع ال bile acid
 بالتالي حمنع 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)

باتالي (↓ TAG uptake / ↓ LDL in blood / ↓ cholesterol / ↑ HDL)

Cholesterol Absorption Inhibitors



**CHOLESTEROL ABSORPTION
INHIBITOR**

Ezetimibe ZETIA

Cholesterol Absorption Inhibitors

- Mechanism of action: Ezetimibe selectively inhibits absorption of dietary and biliary cholesterol \Rightarrow ↓↓ cholesterol
← الكولسترول الذي يفرغ مع ال bile للكبد
و كمان تبط امتصاص الكولسترول و الدهون التي بناخده من الاكل
- Actions: Ezetimibe lowers LDL-C by 18-23% (modest)
- Therapeutic uses:: in adjunct (combination) with statins in patients with high ASCVD risk
بعضي هاد ال combination في حال :
اذا ال patient ما استجاب كثير لل statins
او في حال ال patient عندو high ASCVD risk بحيث لما اعمل combination يحقلل كثير ال LDL بالتالي حيعمل further risk بال decreased لل ASCVD
- Adverse effects: uncommon
safe

ال statin مع ال niacin ما بقلل ال risk لل ASCVD

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

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)

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

عبارة عن

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

Proprotein Convertase Subtilisin kexin type 9 inhibitors (PCSK9 Inhibitors)

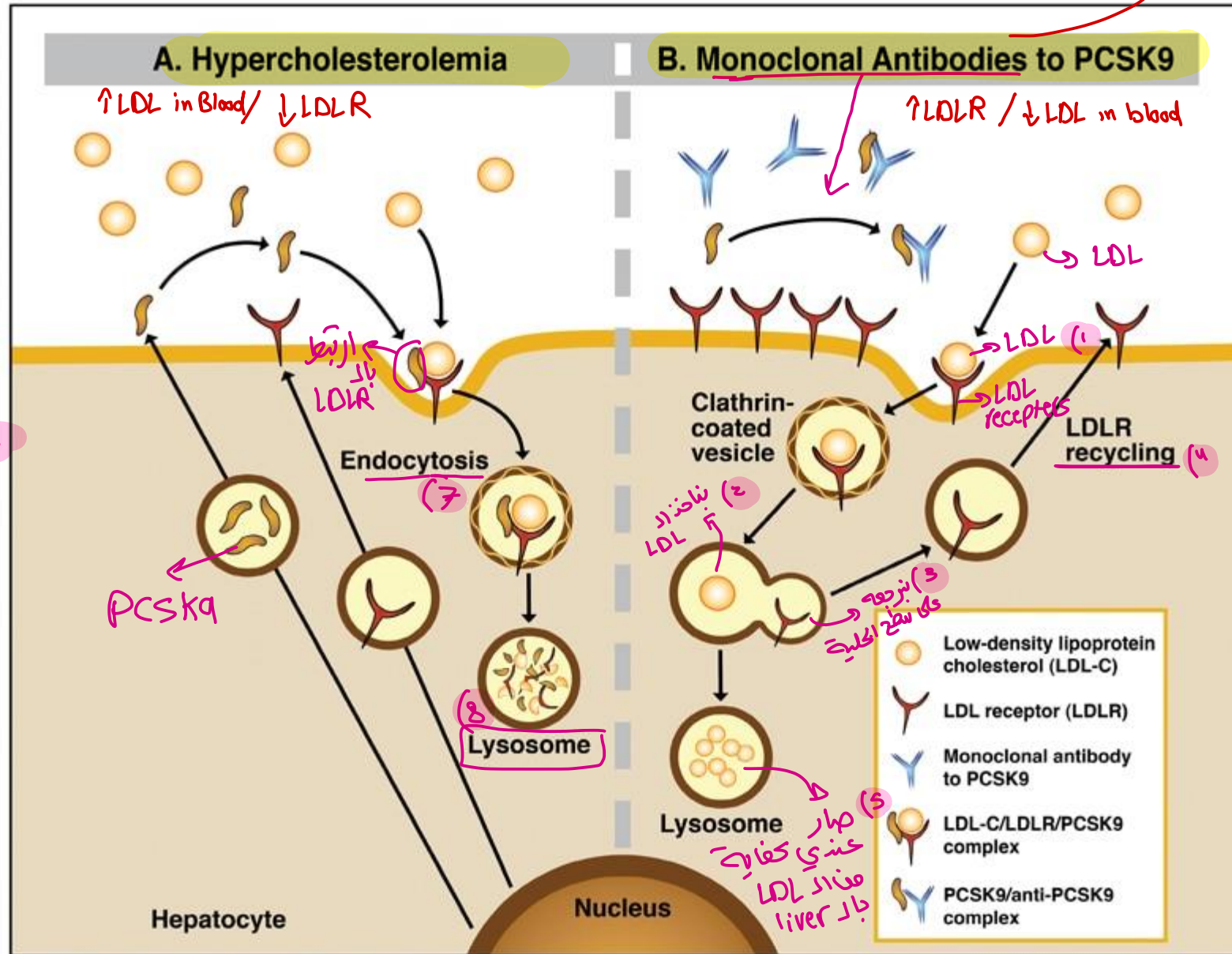
التوقف باللاية الجذوت

- ✓ PCSK9 inhibitors
 - humanized monoclonal antibodies
 - inhibit PCSK9 enzyme
 - result in more LDL receptors available to bind LDL-C from serum

(٩) فهناك الادوية بتثبط ال PCSK9 بالتالي حيضلو المستقبلات يرجعو و يدخلو كمان LDL

فزيد ال uptake لل IDL by the liver فهيك قلت 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 نصنع 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

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** ^{Further decrease in}
 - 2. **In adjunct to statins to treat familial hypercholesterolemia** <sup>لكن بس بقلل ال LDL ما باثر على اشي تاني
فلازم اعطيه مع combination</sup>
- Adverse effects: **allergic reactions, respiratory tract infections** ^{not severe} ^{ال monoclonal بخلو} ^{لأنه بقلل المناعة}

Omega-3 Fatty Acids

مناخدها من الزيوت

كثير ناس بتاخده as a supplement

من مشتقات طبيعية

- Polyunsaturated fatty acids
- Main actions: lower VLDL and TGs synthesis in the liver
- Dietary sources:

دهون غير مشبعة

Mainly
TAG ال بقلو

Tuna, Halibut and Salmon

نوع من السمك

Avocado

~ olive oil

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



Omega-3 Fatty Acids

فقط احفظو الاختصار بدون الاسم الطويل

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

① DHA & EPA

② EPA

من مشتبات

OMEGA-3 FATTY ACIDS

Docosahexaenoic and eicosapentaenoic

acids LOVAZA, various OTC preparations

Icosapent ethyl VASCEPA

بيجو مركبين مع بعضنا
بنفسى الدواء



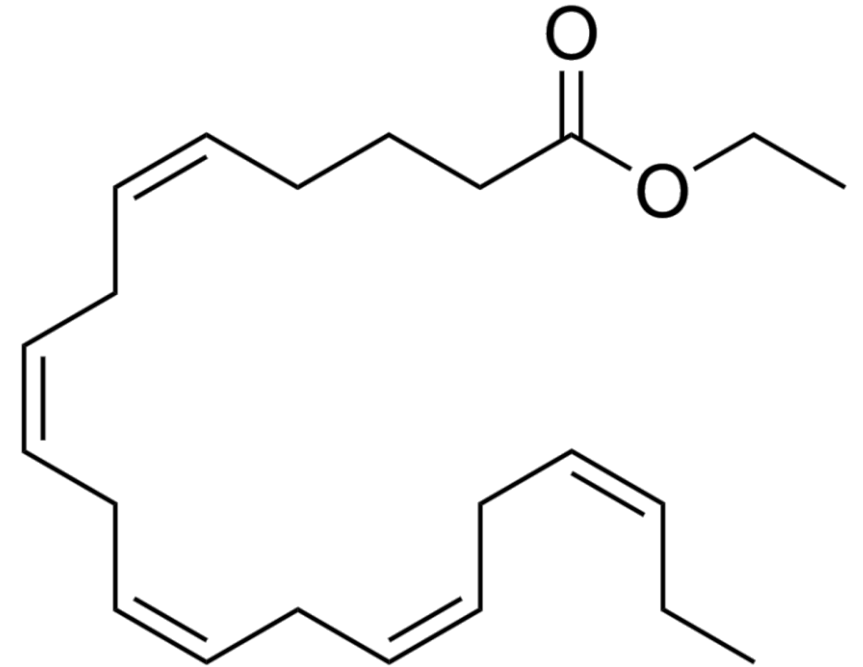
One problem with most supplements is that they might elevate LDL-C slightly in the Blood

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

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



eicosapentaenoic acid (EPA)

Omega-3 Fatty Acids

Main therapeutic use of omega-3 Fatty Acids:

In combination

زبي ال fibrates

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

very high

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

***** 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

(bleeding بلي)



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

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...❤