

# اضطراب الشحوم



8/11/2018

**RB**  **Pharmac** 

عملي



صيدلة المشافي |

مرحباً بكم أصدقائي في محاضرتنا السادسة الدسمة بامتيان، جهزو ابريق  
النسكاافيه ويلي عامل دايت يجهز ابريق المته مع الشاي الأخضر ☺ سنبدأ  
بشوية عبارات تحفيزية لننطلق:

Losing weight is hard

Being fat is hard, pick your hard

Searching in BNF is hard, taking zero in the exam

is hard, pick your hard ☺

## اضطراب الشحوم Dyslipidemia:

يقوم الجسم بتخزين الطاقة القادمة من الوارد  
الغذائي بشكلين مختلفين:



شكل قصير الأمد وهو الغليكوجين (طاقة للإستخدام السريع)

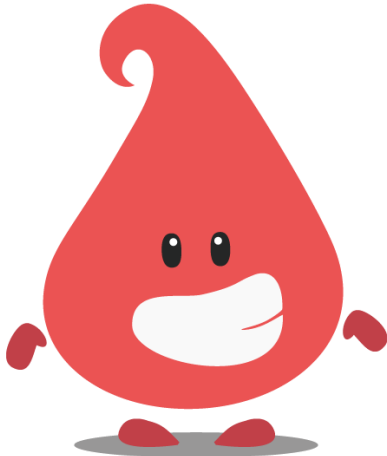


شكل طويل الأمد وهو الأحماض الدسمة في النسيج الشحمي  
(طاقة مكدسة) تستخدم في حالات الصيام الطويل والمجاعات

كما أن المصدر الرئيسي لتصنيع الكوليسترول هو جسم الانسان (الكبد) إذاً لديه مصدرين 25% خارجي من الغذاء "لذلك الحماية مفيدة عند ارتفاعه" و 75% داخلي من الكبد.

إن كل ثلاثة أحماض دسمة ترتبط مع جزيئة غليسيرول لتعطي ثلاثي غليسيريد، عند الحاجة تتحلله وتحرر الأحماض الدسمة لتعطي الطاقة

ومصدر ال 80% TG من الطعام "فالحمية ضرورية جداً عند ارتفاعه" و 20% من الكبد.



## أنواع البروتينات الشحمية Lipoproteins:

البروتين الشحمي  
وضع الكثافة VLDL.

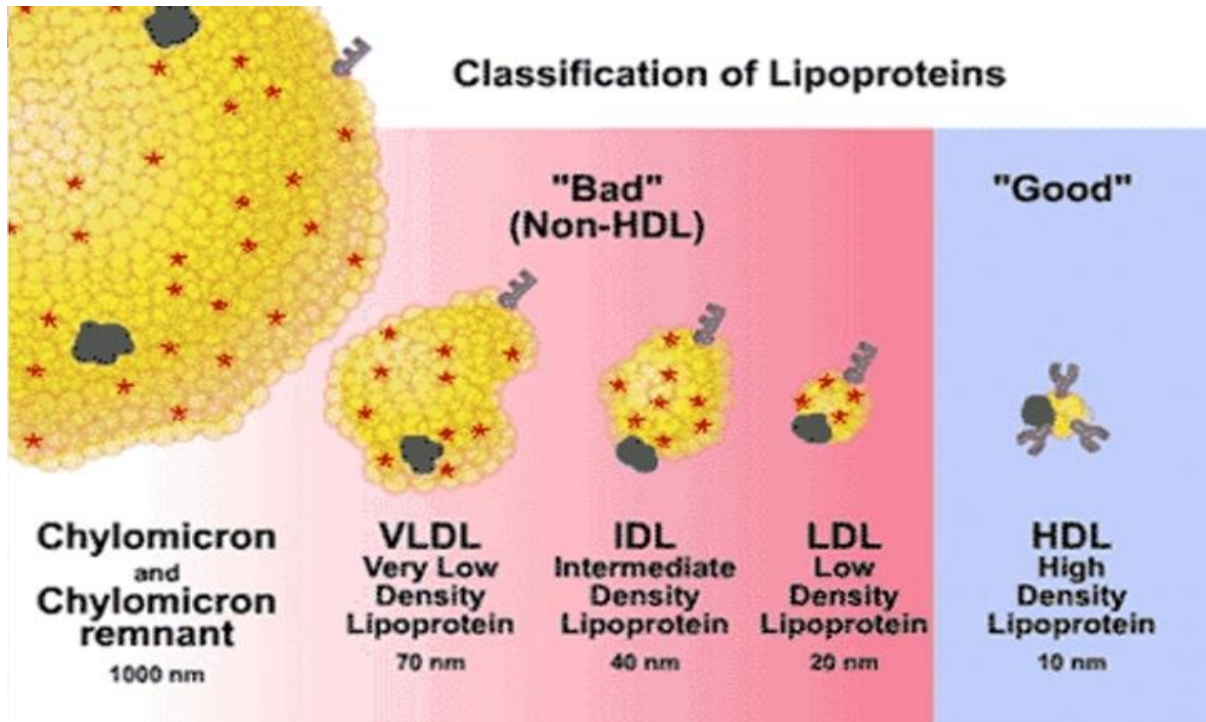
بقايا الدقائق الكيلوسية  
Chylomicron  
.remnants

الدقائق الكيلوسية  
(كايلومايرونات)  
.Chylomicron

البروتين الشحمي  
عالي الكثافة HDL.

البروتين الشحمي  
منخفض الكثافة LDL.

البروتين الشحمي  
متوسط الكثافة IDL.



وهي مرتبة من الأكبر حجماً (الدقائق الكيلوسية) إلى الأصغر حجماً

(HDL)....الأكبر حجماً هو الأقل كثافة.

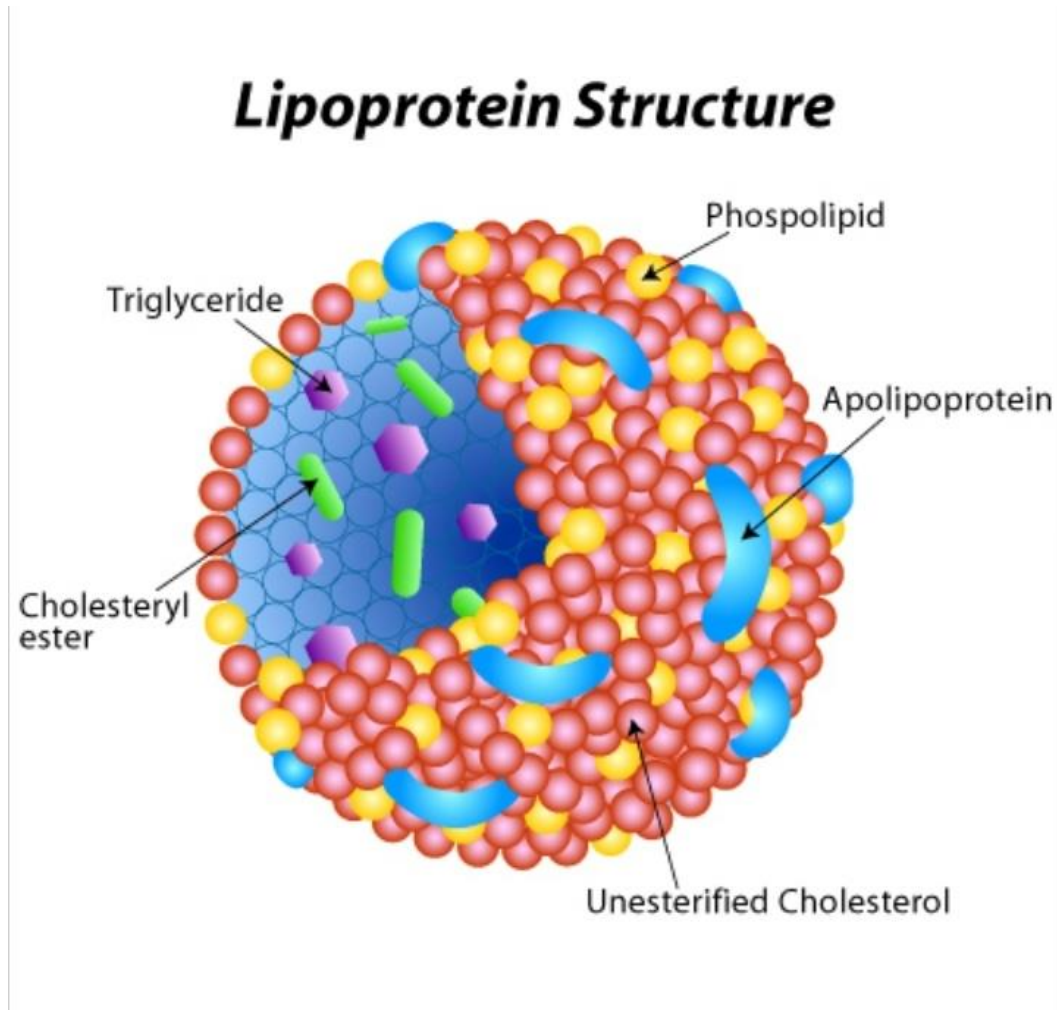
الليبوبروتينات تنقل الشحوم عبر الدم، وهي كروية الشكل محبة للماء من الخارج

وكارهة للماء من الداخل [مثل ثلاثيات الغليسيريد والكوليسترول المؤستر]

## مكونات البروتينات الشحمية:

جميعها تحتوي على الكوليسترول الحر، الكوليسترول المؤستر، ثلاثيات الغليسريد، الفوسفوليبيدات، البروتينات (الصمائم البروتينية).

الاختلاف يكون بنسب هذه المكونات داخل البروتين الشحمي، وظيفته في الجسم، و مكان اصطناعه.



رح نشرح شوي عن هالمكونات ..منعرفكون مو دارسين نظري 🤔 طبعاً يفضل دراسة محاضرات الشحوم النظري إذا حابب تفهم كل شي

الفوسفوليبيدات: لديها رأس محب للماء يتجه خارجاً، ذيل كاره للماء يتجه داخلياً.

الكوليسترول الحر(غير المؤستر): محب للماء لأنه حاوي على مجموعات OH ويتوضع على السطح.

الكوليسترول المؤستر: ينتج عن عملية أسترة مع الحموض الدسمة ويفقد الصفة المحبة للماء لذلك يتوضع في اللب.

البروتينات: تدعى صمائم بروتينية (Apo lipoproteins) لأنها صميم وقلب وروح ونبض.. لا تفوتو بالحالة.. هالبروتين الشحمي إذا انفصلت عنو بتنهار بنيتو كلها (بالمختصر هي الكراش تبعو 😊) وكالعادة كل بروتين شحمي عندو أكثر من كراش 😊 (صميم بروتيني)

### Apo-proteins:

1. Apo A

2. Apo B  $\Rightarrow$  ApoB-48, Apo B-100 مولد للعصيدة أكثر من غيره

3. Apo C  $\Rightarrow$  Co- enzyme (Apo C II)

4. Apo E

الصميم Apo B هو الأكثر أهمية لأنه يعتبر بصمة لجميع البروتينات المعصدة (المولدة للعصيدة) والتي تسبب الإصابة بالتصلب العصيدي atherosclerosis .

### 1. الكيلومايكرونات:

تحتوي الكمية الأكبر من  $\uparrow$  TG (ثلاثيات الغليسريد) والكمية الأقل من الكوليسترول  $\downarrow$  Ch.

إذاً ناقل أساسي للTG

وظيفتها: إيصال TG من الغذاء إلى الأنسجة المحيطة.

**مصدرها الرئيسي:** هو الغذاء "الأمعاء" وبالتالي نعتبر كل ماتوصله إلى الأنسجة شحوم خارجية.

**كراشاتها (صائمها البروتينية):** تحوي جميع الأبو بروتين A\_B48\_C\_E وهذه ميزة للدقائق الكيلوسية.

ملاحظة مهمة: موزوري حفظ الصائم البروتينية بالعملي، بيهكم فقط معرفة إذا Apo B موجود وشو نوعو وبقية المعلومات للفهم... ورج يكون في خلاصة من هالشرح 😊

### 2. بقايا الدقائق الكيلوسية:

نتج عبر استقلاب الدقائق الكيلوسية بأنزيم ليبوبروتين ليباز LPL وتخسر بهذه العملية Apo A, Apo C (ينتج طاقة-جليسرول-بقايا دقائق كيلوسية) ترتبط البقايا بمستقبلاتها الخاصة على الكبد

**الصائم:** Apo E, Apo B48.

### 3. VLDL:

يحتوي مستوى عالي من ↑ TG (بعد الدقائق الكيلوسية) وكمية قليلة من الكوليسترول ↓ Ch.

**إذا ناقل أساسي للTG**

**وظيفتها:** إيصال TG المصنع داخلها إلى الأنسجة المحيطة.

**مصدرها:** الكبد "بالتالي شحوم داخلية المنشأ"

**كراشاتها:** Apo B100 (هاد حبيب قلب VLDL وفيها أكبر نسبة منو) Apo E, Apo CII.

## 4. IDL:

ينتج عن استقلاب VLDL في الدم عبر انزيم ليبوبروتين ليباز (هاد الانزيم هو العزول بين الشحوم وبروتيناتها، ويحرضو على شغلو المساعد CO-enzyme Apo CII وبدون هالانزيم المساعد الليبو بروتين ليباز مايشغل)...هون بيكون تخرب ال TG و VLDL فقد Apo CII

بعد ما ينتج ال IDL إما بيروح على مستقبلاتو بالكبد أو بيروح بيترك Apo E ويغير اسمو ل LDL. لهيك منعبر أنو VLDL هو الأب الشرعي لل LDL لأنو نتج عنو اذا انتبهتو، واخذ منو ورثة هي Apo-B100.

## 5. LDL:

يحيوي النسبة الأعلى من الكوليسترول ↑، ونسبة قليلة جدا من TG ↓ وقد تكون معدومة ضمن بنيته

وظيفته: إيصال الكوليسترول من الكبد الى الأنسجة المحيطة.

مصدره: VLDL يعني بالمحصلة ينتج من الكبد

مخلص وفي مرتبط ب Apo\_B100 بس

كلما ارتفعت مستويات LDL تزداد الخطورة، وهو مسؤول بشكل رئيسي عن أمراض القلب ❤️

## 6. HDL:

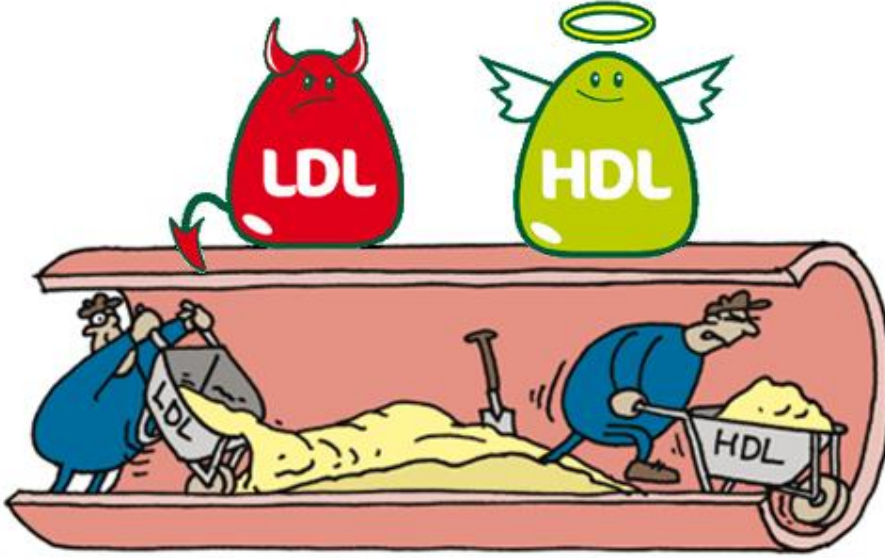
هو الأفقر بال TG، يحيوي نسبة عالية من الكوليسترول



وظيفته: نقل هذا الكوليسترول من النسيج المحيطة إلى الكبد ليتم إطراره (يعني مفيد للجسم) وكل ما ارتفعت مستوياته تقل الخطورة.

مصدره: الكبد و الأمعاء

صمائه: Apo A-I



وتمثل الأنواع الستة السابقة جميعها ال TC total cholesterol.

### الخلاصة أصدقائي:

البروتينات الشحمية الحاوية على Apo-B هي المولدة للعصيدة أي (الدقائق الكيلوسية وبقاياها) (LDL, IDL, VLDL) وتدعى حديثاً Non\_HDL، وقد يُستعاض بال Apo\_B لتمثيلها.

يعني إذا شفت المريض عندو Apo B مرتفع بتشك بارتفاع Non-HDL كلون (ممکن واحد ممکن أكثر)... إذا كان TC مرتفع بتشك بارتفاع Non-HDL وانخفاض HDL

إذا المريض عندو VLDL مرتفع صرت بتعرف انو TG هو يلي هالكو وبتبحث عن دوا بيخفض ال TG بشكل أساسي... والأمر نفسه بالنسبة لارتفاع ال LDL تبحث عن دواء يخفض الكوليسترول للهدف المطلوب.



إذاً عندما يكون لدى الشخص اضطراب شحوم قد يكون السبب ارتفاع  
أحد هذه البروتينات أو العديد منها؛

لذلك صنف فريدر كسون اضطراب الشحوم إلى عدة أنواع:

Lipoprotein Patterns (Fredrickson Phenotypes)				
Phenotype	Elevated LProt.	Elevated Lipids	Treatment	
I <1%	Chylomicrons	TGs	Diet Control	
IIa 10 %	LDL	Chol	Bile Acid Sequest. Statins, Niacin	
IIb 40%	LDL and VLDL	TGs, chol	Statins, Niacin ,Fibrates, Gemfibrozil	
III <1%	VLDL, chylomicron remnants	TGs, chol	Drug of choice: Fibrates, Gemfibrozil	
IV 45%	VLDL	TGs	Drug of choice: Niacin	
V 5%	Chylomicrons and VLDL	TGs, chol	Niacin, Gemfibrozil	

**بعض التوصيات عن الجدول:**

**النمط الأول Type I :**

إذا سحبت من هل مريض عينة دم بدون مانع تخثر وانتركت طول الليل بتلاقي المصل صار كريمي الشكل...بسبب ارتفاع تركيز الدقائق الكيلوسية

وينتج هالنمط غالباً بسبب تناول غذاء غني جداً بالدهن أو عوز أنزيم ليبوبروتين ليباز المعوي أو عوز أبو ليبو بروتين C-II..وهو نادر الحدوث.

العلاج يكون حماية غذائية وإذا لم تنفع نضيف دواء

## النمط الثاني Type II : له نوعين (a\_b):

- Type IIa: هو ارتفاع LDL (زيادة تصنيعه أو نقص إفرازه ) ينجم عن فرط كوليسترول الدم العائلي- قصور الدرق -hypothyroidism- الكلاء (المتلازمة النفروزية) Nephrosis أو وراثي (منلف ومندور ومنرجع للوراثة).  
صارت من البديهييات بظن... انو رح يكون الأكثر ارتفاعاً هو الكوليسترول والعلاج بشكل أساسي ستاتين
- Type IIb: ارتفاع LDL وVLDL (يعني TG و Ch ) ناجم عن فرط كوليسترول مشترك عائلي... وجميع الزمر العلاجية متاحة

## النمط الثالث نادر وهو ارتفاع VLDL وبقايا الدقائق الكيلوسية

(يعني TG بشكل أساس وبشكل أقل الكوليسترول)  
نستهدف بالعلاج القيم الأعلى ونعطي أدوية خافضة للTG مثل الفيبرات

## النمط الرابع Type IV: (هام)

هو الأكثر شيوعاً.. ارتفاع VLDL ينجم عن فرط ثلاثيات غليسيريد عائلي او فردي، أو مرض السكري

يكون مظهر المصل حليبي عكر turbid بسبب فرط VLDL

العلاج فيبرات ويمكن نياسين

## النمط الخامس V Type:

ارتفاع VLDL والدقائق الكيلوسية تحدث هذه الحالة عند مرضى السكري ويميزها مظهر المصل المتقش من الأعلى والعكر في الأسفل بسبب فرط TG مع حبة مسك كوليسترول...

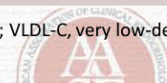
العلاج: نياسين او جيمفيبروزيل

وهنا نرى الاسباب الثانوية لاضطراب شحوم الدم:

## Common Secondary Causes of Dyslipidemia

Affected lipids	Conditions
↑ Total cholesterol and LDL-C	• Hypothyroidism
	• Nephrosis
	• Dysgammaglobulinemia (systemic lupus erythematosus, multiple myeloma)
	• Progestin or anabolic steroid treatment
	• Cholostatic diseases of the liver due to abnormal lipoproteins, as in primary biliary cirrhosis
↑ Triglycerides and VLDL-C	• Protease inhibitors for treatment of HIV infection
	• Chronic renal failure
	• T2DM
	• Obesity
	• Excessive alcohol intake
	• Hypothyroidism
	• Antihypertensive medications (thiazide diuretics and b-adrenergic blocking agents)
	• Corticosteroid therapy (or severe stress that increases endogenous corticosteroids)
	• Orally administered estrogens, oral contraceptives, pregnancy
	• Protease inhibitors for treatment of HIV infection

Abbreviations: HIV, human immunodeficiency virus; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; T2DM, type 2 diabetes mellitus; VLDL-C, very low-density lipoprotein cholesterol.



## الاضطراب قد يكون:

أولي: ناجم عن مشكلة بطريق استقلاب الشحوم (وراثي).  
 ثانوي: مترافق مع أمراض معينة (السكري، قصور الغدة الدرقية، الفشل الكلوي المزمن، البدانة...) أو تناول أدوية معينة (مانعات الحمل الفموية، حاجبات بيتا، المدرات التيازيدية، الريتان...) وقد يكون ناتج عن المتلازمة الاستقلابية (محيط خصر كبير + ارتفاع TG + عدم تحمل الغلوكوز أو بدانة...)

ملاحظة هامة: الكوليسترول وهذه البروتينات الشحمية مش وحوش يعني ليست بشر مطلق إنما هي أساسية وهامة جداً لحياتنا.

يساهم الكوليسترول في اصطناع:



آلية تشكل العصيدة Atheroma والتصلب العصيدي Atherosclerosis (الفئات  
الأحد-الإثنين-الثلاثاء):

جزيئة الLDL الجائلة في الدم قد تتعرض لعوامل مؤكسدة (جذور حرة) تتشوه ولا  
تتعرف على المستقبلات تتعرف عليها الكريات البيضاء كجسم  
غريب تتهاجمها تبتلعها وتتحول إلى خلايا رغوية وعندما تجد هذه الخلايا أذية في  
الوعاء تتوضع فيها وتتشكل العصيدة "ليس في لمعة الوعاء إنما بالطبقات أسفلها"

### شوية ملاحظات :

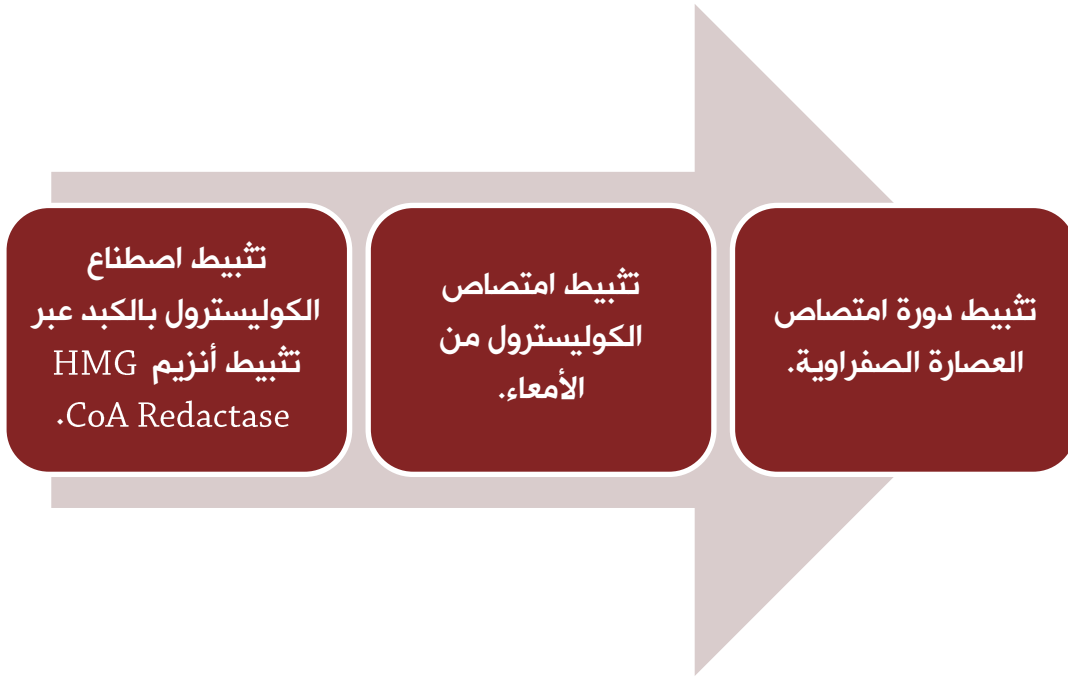
- ☹️ تؤمن البروتينات الشحمية (VLDL\_IDL\_LDL) حاجة الجسم من الكوليسترول  
لكنها في الوقت ذاته ترفع احتمال تشكل الجذور الحرة عندما ترتفع.
- ☹️ يصطنع الكوليسترول بواسطة أنزيم HMG CoA Reductase المسؤول عن  
اصطناع mevalonic acid.
- ☹️ LDL-C هام وتحتاجه جميع الأنسجة.. بعد اصطناعه يرتبط بمستقبلاته على سطح  
الخلية الكبدية للتصفية أو يرتبط بمستقبلات خارج كبدية \*نسج شحمية، بطانة  
الأوعية الدموية\* والصميم البروتيني Apo\_B100 هام جداً لارتباطه بمستقبلاته.

(الدورة الكبدية المعوية للصفراء) (الفئات الأحد والإثنين والثلاثاء):

تفرز الصفراء من المرارة وتطرح ضمن الأمعاء حيث يخرج جزء منها مع الفضلات والجزء  
الآخر يعاد امتصاصه إلى الكبد ويخترن بالمرارة من جديد.  
تساعد الصفراء في امتصاص الشحوم من الدم

مما سبق نستنتج:

## آلية عمل الأدوية الخافضة للشحوم:



## طرائق قياس تركيز الكوليسترول:

لقياس تركيز (Non\_HDL) وهي تمثل كل البروتينات السيئة وتركيزها مرتبط بتركيز Apo\_B

$$(Non\_HDL\_C) = TC - (HDL\_C)$$

$$LDL\_C = TC - (HDL\_C) - TG \div 5$$

معادلة فريدوالد بـ mg\dl

لتحويل قيم TC, LDL, HDL من mmol\l إلى mg\dl نضرب بـ 40

لتحويل قيم TG من mmol\l إلى mg\dl نضرب بـ 80



## القيم الطبيعية لمستويات الشحوم (هالم):



TG < 150 mg\dl

TC < 200 mg\dl

HDL-C: الذكور  $\geq 40\text{mg\dl}$

الاناث  $\geq 50\text{mg\dl}$

LDL-C: 100-116 mg\dl

تختلف القيم الطبيعية لبعض القيم حسب درجة الخطورة (أي هناك قيمة هدفية نسعى للوصول لها حسب درجة الخطورة عند المريض، وإذا وصلنا يكون بوضع طبيعي وآمن)

## Classification of Elevated Triglyceride Levels

TG levels that are even moderately elevated ( $\geq 150$  mg/dL) may identify individuals at risk for the insulin resistance syndrome. TG levels  $\geq 200$  mg/dL may indicate a substantial increase in ASCVD risk. Hypertriglyceridemia is also commonly associated

### Lipid Goals for Individuals at Risk for ASCVD

Lipid parameter	Goal (mg/dL)
TC	<200
LDL-C	<130 (low risk) <100 (moderate risk) <100 (high risk) <70 (very high risk) <55 (extreme risk)
Non-HDL-C	30 above LDL-C goal; 25 above LDL-C goal (extreme risk individuals)
TG	<150
Apo B	<90 (individuals at high risk of ASCVD, including those with diabetes) <80 (individuals at very high risk with established ASCVD or diabetes plus $\geq 1$ additional risk factor) <70 (individuals at extreme risk)

وهلاً صار لازم نتعرف على جميع عوامل الخطورة يلي ممكن تسبب ASCVD وكيف يتم حساب درجة الخطورة عند المريض.

### عوامل الخطورة (الأكثر شيوعاً): Cardiovascular risk factor

عمر فوق ال 40 عام للرجال، وفوق ال 50 أو بعد سن اليأس للنساء-السكري-ارتفاع الضغط مرحلة 3\_4 أو من مرض كلوي مزمن-مدخن- تاريخ عائلي للإصابة بتصلب شرايين القلب- البدانة-ارتفاع الكوليسترول الكلي-قيمة HDL C منخفضة - أو HDL C مرتفعة.

هناك عوامل إضافية : كقصة سابقة لارتفاع شحوم الدم ومبيض متعدد الكيسات POCS، بدانة بمحيط الخصر...

هناك عوامل غير تقليدية(غير شائعة): كارتفاع حمض البول، ارتفاع تراكيز عوامل التخثر...

**تجد ماتبقى من عوامل في هذا الجدول :**

### Major Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Factors

Major risk factors	Additional risk factors	Nontraditional risk factors
Advancing age	Obesity, abdominal obesity	↑ Lipoprotein (a)
↑ Total serum cholesterol level	Family history of hyperlipidemia	↑ Clotting factors
↑ Non-HDL-C	↑ Small, dense LDL-C	↑ Inflammation markers (hsCRP; Lp-PLA <sub>2</sub> )
↑ LDL-C	↑ Apo B	↑ Homocysteine levels
Low HDL-C	↑ LDL particle concentration	Apo E4 isoform
Diabetes mellitus	Fasting/postprandial hypertriglyceridemia	↑ Uric acid
Hypertension	PCOS	↑ TG-rich remnants
Stage 3 or 4 chronic kidney disease	Dyslipidemic triad	
Cigarette smoking		
Family history of ASCVD		

## لتحديد درجة الخطورة للإصابة بأمراض تصلب شرايين القلب ASCVD :

(تجدها جميعها بالصورة بالانكليزي وطبعاً بيحقلكون تاخذو علامتحان)

1. عدم وجود عوامل خطورة غير اضطراب شحوم

Low risk الخطر منخفض ←

يكون هدف المعالجة هنا:

- خفض LDL\_C إلى أقل من 130mg\dl.
  - خفض Non\_HDL\_C إلى أقل من 160mg\dl
  - يكفي بقاء Apo\_B في المجال الطبيعي normal range (40-125)mg\dl.
- هون المريض ما منوصف أدوية خافضة للشحوم منتبغ تغيير نمط الحياة وحمية رياضة وتعديل بعض العوامل المسببة كالتدخين وغيره... فقط في حال ارتفاع قيم LDL إلى 200mg\dl أو أكثر نبدأ بالاستاتينات.

### ملاحظات :

⚠ في سوريا لا يستخدم قياس مستويات Apo\_B ويكتفى بقياس البروتينات الشحمية.

⚠ الملاحظة الأهم بالتاريخ: فئات الأحد والاثنين والثلاثاء يلي حسبو عامل الخطورة حسب حرز فرامغهام بتصلو تحسبوه بالطريقة لتعرفو درجة الخطورة وبتلاقو القيم الهدف بالجدول يعني طنشو المعلومات الموجودة هون عن هالموضوع لان الحرز فيه تلت درجات خطورة فقط (منخفض  $FRS < 10$  ...متوسط  $FRS 10-19$  مرتفع  $FRS \geq 20\%$ ) وهناك شروط للمشروع بالعلاج و أهداف علاجية أساسية و أهداف بديلة.

الجدول بتلاقوه ص25 بالمحاضرة الرابعة ← step4، وبتحسبو قيمة FRS من الجدول يلي قبلو.

منحب نهنيكون لأنو رح تلاقو هالمعلومات نفسها بالنظري.

⚠️ أما جماعة الأربعاء والخميس المشحرين للأسف رح تلاقو اختلاف وترجعو تدرسو حسب حرز فرامنغهام للامتحان النظري بحكم أنو المحاضرات للدكتورة لمى جماعة الأربعاء والخميس خليك مركزين (عامل الخطورة بتحسبوه يامتلك الحكي هون وفي صورة بتشمل كل شي أو عن طريف مربعات صغيرة رح نحكي عنها بعد شوي.

2. وجود عامل خطورة واحد أو اثنين + احتمال الإصابة بمرض قلبي خلال 10 سنوات قادمة أقل من 10%.

← الخطر متوسط Moderate risk

### أهداف المعالجة:

- خفض LDL\_C إلى أقل من 100 mg\dl.
- خفض Non\_HDL\_C إلى أقل من 130mg\dl.
- خفض Apo\_B إلى أقل من 90mg\dl.

### العلاج:

نبدأ بحمية لمدة 3 أشهر ثم نعطي دواء خافض للشحوم يوصلنا إلى الهدف المطلوب.

3. وجود عاملين خطورة أو أكثر + خطر 10 سنوات قادمة ما بين (10-20%).

أو مرحلة 3 أو 4 من مرض كلوي مزمن CKD بدون عوامل خطورة أخرى.

أو مريض سكري بدون عوامل خطورة ASCVD (مريض السكري مباشرة خطر مرتفع)

← الخطر مرتفع high risk.

### هدف المعالجة:

- خفض LDL\_C إلى أقل من 100 mg\dl.
- خفض Non\_HDL\_C إلى أقل من 130mg\dl.
- خفض Apo\_B إلى أقل من 90mg\dl.

### العلاج:

حتماً دوائياً، لذلك مريض السكري يأخذ ستاتينات حتى ولم يكن مصاب بارتفاع الشحوم فمستوى الخطورة لديه مرتفع، بالإضافة للحمية.

4. وجود إصابة بمتلازمة أكيلية حادة ACS (احتشاء، ذبحة غير مستقرة) حالية أو سابقة أو مرض قلبي وعائي بالشرابيين (أي شريان حتى لو كان الشريان السباتي) أو وعائي محيطي (PVD)

أو خطر 10 سنوات  $< 20\%$ .

أو مريض سكري مع واحد أو أكثر من عوامل الخطورة.

أو مريض مرحلة 3 أو 4 من مرض كلوي مزمن مع 1 أو أكثر من عوامل الخطورة.

**HeFH** (heterozygous familial hypercholesteremia) أي فرط كوليسترول الدم العائلي (اضطراب شحوم الدم متخالف اللواقح).

بجميع هذه الحالات يكون المريض ← درجة خطورة مرتفعة جداً very high risk

### أهداف المعالجة:

- خفض LDL\_C إلى أقل من 70 mg\dl.



- خفض Non\_HDL\_C إلى أقل من 100mg\dl.
- خفض Apo\_B إلى أقل من 80mg\dl.

### العلاج:

حتماً دوائي ..علاج مكثف بالاستاتينات high intensity statin therapy على ألا يتجاوز عمر المريض 75 سنة

5. تاريخ للإصابة بمرض قلبي وعائي بعمر مبكر (الرجال تحت 55 والنساء تحت 65)

أو مرض قلبي وعائي مشخص سريرياً + (سكري أو مرحلة 3 أو 4 من مرض كلوي أو (HeFH

أو إصابة بمرض قلبي وعائي متطور مثل الذبحة غير المستقرة بعد أن حقق المريض مستوى  $LDL\_C < 70mg\dl$ .

← خطورة قصوى Extreme risk

### هدف المعالجة:

- خفض LDL\_C إلى أقل من 55 mg\dl.
- خفض Non\_HDL\_C إلى أقل من 80mg\dl.
- خفض Apo\_B إلى أقل من 70mg\dl.

العلاج: مكثف بالاستاتينات على أن لا يتجاوز عمرة 75 سنة

بال 5 مستويات يلي مرقت عنا هدف مشترك لقيمة TC (دائماً لازم نخفضها لأقل من 200 mg\dl )

وهدف مشترك لقيمة TG أقل من 150mg\dl..بس مامنعالج ارتفاع ال TG لوحدها إلا إذا أصبحت فوق ال 500 mg/dl



## رج نحكي هلا شو العلاج المكثف وشو المتوسط وإيمتا مستخدمون:

Table 3. High-, Moderate-, and Low-Intensity Statin Therapy\*

	High Intensity	Moderate Intensity	Low Intensity
LDL-C lowering†	≥50%	30%–49%	<30%
Statins	Atorvastatin (40 mg‡) 80 mg Rosuvastatin 20 mg (40 mg)	Atorvastatin 10 mg (20 mg) Rosuvastatin (5 mg) 10 mg Simvastatin 20–40 mg§	Simvastatin 10 mg
	...	Pravastatin 40 mg (80 mg) Lovastatin 40 mg (80 mg) Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg BID Pitavastatin 1–4 mg	Pravastatin 10–20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20–40 mg

High intensity statin therapy تعطى في Extreme و very high risk وتشمل:

- Atorvastatin (40-80)mg/dl
- Rosovastatin(20-40)mg/dl

Moderate statin therapy نعطيها للأشخاص:

- فوق 75 سنة
- low risk
- Moderate risk
- High risk

وتشمل:

- Atorvastatin(10-20)mg/dl
- Rosovastatin(5-10)mg/dl

-وباقى أنواع الستاتينات بأي جرعة

## ASCVD Risk Categories

- **Low risk:**
  - No risk factors
- **Moderate risk:**
  - 2 or fewer risk factors and a calculated 10-year risk of less than 10%
- **High risk:**
  - An ASCVD equivalent including diabetes or stage 3 or 4 CKD with no other risk factors, or individuals with 2 or more risk factors and a 10-year risk of 10%-20%
- **Very high risk:**
  - Established or recent hospitalization for ACS; coronary, carotid or peripheral vascular disease; diabetes or stage 3 or 4 CKD with 1 or more risk factors; a calculated 10-year risk greater than 20%; or HeFH
- **Extreme risk:**
  - Progressive ASCVD, including unstable angina that persists after achieving an LDL-C less than 70 mg/dL, or established clinical ASCVD with diabetes, stage 3 or 4 CKD, and/or HeFH, or in those with a history of premature ASCVD (<55 years of age for males or <65 years of age for females)
  - This category was added in this CPG based on clinical trial evidence and supported by meta-analyses that further lowering of LDL-C produces better outcomes in individuals with ACS. IMPROVE-IT demonstrated lower rates of cardiovascular events in those with ACS when LDL-C levels were lowered to 53 mg/dL combining ezetimibe with statins.

### ASCVD Risk Categories and LDL-C Treatment Goals

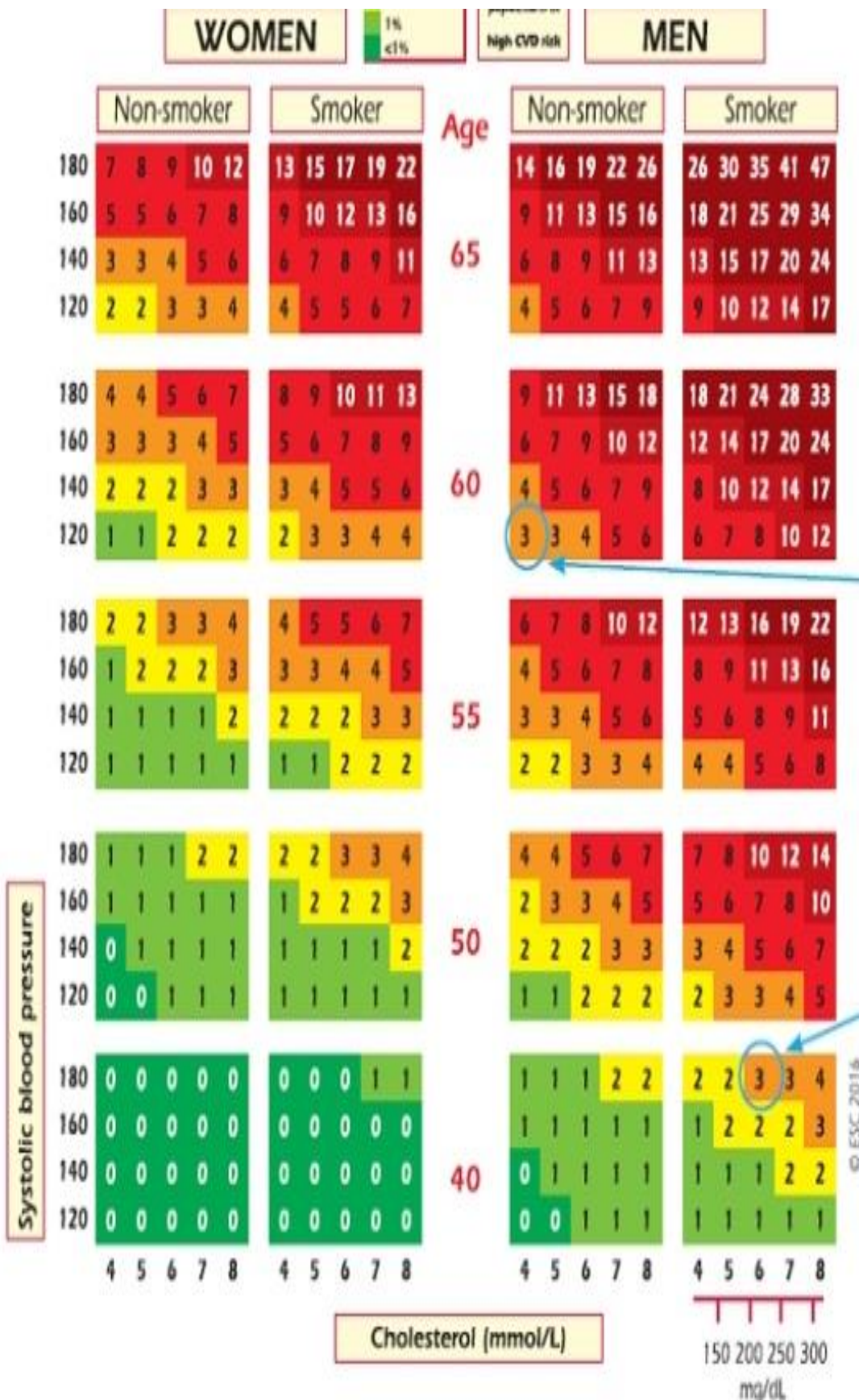
Risk category	Risk factors/10-year risk	Treatment goals		
		LDL-C (mg/dL)	Non-HDL-C (mg/dL)	Apo B (mg/dL)
<b>Extreme risk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Progressive ASCVD including unstable angina in individuals after achieving an LDL-C &lt;70 mg/dL</li> <li>– Established clinical cardiovascular disease in individuals with DM, stage 3 or 4 CKD, or HeFH</li> <li>– History of premature ASCVD (&lt;55 male, &lt;65 female)</li> </ul>	<55	<80	<70
<b>Very high risk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Established or recent hospitalization for ACS, coronary, carotid or peripheral vascular disease, 10-year risk &gt;20%</li> <li>– DM or stage 3 or 4 CKD with 1 or more risk factor(s)</li> <li>– HeFH</li> </ul>	<70	<100	<80
<b>High risk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ≥2 risk factors and 10-year risk 10%-20%</li> <li>– DM or stage 3 or 4 CKD with no other risk factors</li> </ul>	<100	<130	<90
<b>Moderate risk</b>	≤2 risk factors and 10-year risk <10%	<100	<130	<90
<b>Low risk</b>	0 risk factors	<130	<160	NR



لدينا هنا جدول آخر مفصل يتضمن 4 مستويات خطورة ( أي جدول ممكن تختاروه هو صحيح) ..بعدو الكلام مخصص لفئات الأربعة والخميس..الصورة من الغايدلاين ومسموحة بالإمتحان:

<b>Very high-risk</b>	<p>Subjects with any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Documented cardiovascular disease (CVD), clinical or unequivocal on imaging. Documented CVD includes previous myocardial infarction (MI), acute coronary syndrome (ACS), coronary revascularisation (percutaneous coronary intervention (PCI), coronary artery bypass graft surgery (CABG)) and other arterial revascularization procedures, stroke and transient ischaemic attack (TIA), and peripheral arterial disease (PAD). Unequivocally documented CVD on imaging is what has been shown to be strongly predisposed to clinical events, such as significant plaque on coronary angiography or carotid ultrasound.</li> <li>• DM with target organ damage such as proteinuria or with a major risk factor such as smoking, hypertension or dyslipidaemia.</li> <li>• Severe CKD (GFR &lt;30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).</li> <li>• A calculated SCORE ≥10% for 10-year risk of fatal CVD.</li> </ul>
<b>High-risk</b>	<p>Subjects with:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Markedly elevated single risk factors, in particular cholesterol &gt;8 mmol/L (&gt;310 mg/dL) (e.g. in familial hypercholesterolaemia) or BP ≥180/110 mmHg.</li> <li>• Most other people with DM (some young people with type 1 diabetes may be at low or moderate risk).</li> <li>• Moderate CKD (GFR 30–59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).</li> <li>• A calculated SCORE ≥5% and &lt;10% for 10-year risk of fatal CVD.</li> </ul>
<b>Moderate-risk</b>	SCORE is ≥1% and <5% for 10-year risk of fatal CVD.
<b>Low-risk</b>	SCORE <1% for 10-year risk of fatal CVD.

كمان في طريقة تالته وهو جدول صغير بيحدد درجة الخطورة حسب الجنس والعمر ووسط الدم وتركيز الكوليسترول والتدخين:



The risk of this 40 year old male smoker with risk factors is the same (3%) as that of a 60 year old man with ideal risk factor levels—therefore his risk age is 60 years.



هلاً صار دور فئات الأحد الاثنين الثلاثاء، يلي راكدين ورا عمو فرامنفهام رح نط

**الجدول (الي موجود بالانكليزي ص 25 محاضرة 4) مع ترجمتو:**

وذلك بناءً على الجدول الثاني (هام جداً، ابدأ به من اليسار إلى اليمين)

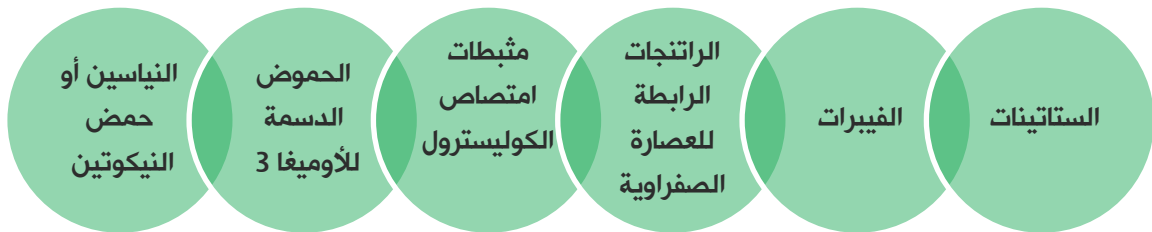
مستوى الخطورة	البدء بالمعالجة	LDL_C الهدف الرئيسي
High مرتفع كل شخص مريض سكري رجل <45 أو امرأة <50 أو $FRS \leq 20\%$ كذلك جميع المرضى ممن حصل لهم تصلب عصيدي لا داعي للقيام بFRS إنما يجب البدء بالمعالجة فوراً بالاستاتينات	يجب بدء المعالجة فوراً بالاستاتينات مع تغيير نمط الحياة والسلوك الصحي	خفض LDL_C إلى $2 \text{ mmol/l}$ وعند مريض سكري أقل من $180 \text{ mg/dl}$ أو خفضه بمقدار أكبر أو يساوي $50\%$ مما كان عليه أو $Apo\_B \geq 10.8 \text{ g/l}$
متوسط الخطورة $10\% \text{ - } 19\%$	تغيير نمط الحياة والحمية ويعطى دواء خافض للشحوم في حال تحقق أحد الشروط التالية: 1. $LDL\_C \geq 3.5 \text{ mmol/l}$ 2. إذا كان LDL_C أقل من 3.5 نقوم بإعطاء علاج دوائي أو $Apo\_B \geq 1.2 \text{ g/l}$ أو $Non\_HDL\_C \geq 4.3 \text{ mmol/l}$ 3. رجال أكبر من 50 نساء أكبر من 60 + عامل خطورة واحد أو ضغط أو HDL منخفض أو تدخين..	خفض LDL_C إلى $2 \text{ mmol/l}$ وعند مريض سكري أقل من $180 \text{ mg/dl}$ أو خفضه بمقدار أكبر أو يساوي $50\%$ مما كان عليه أو $Apo\_B \geq 10.8 \text{ g/l}$
منخفض الخطورة $FRS < 10\%$	يعالج عندما تكون LDL_C أكبر أو يساوي $5 \text{ mmol/l}$	خفض LDL_C بمقدار أكبر أو يساوي $50\%$ مما كان عليه.

## أخيراً وليس آخراً .... العلاجات المستخدمة في تدبير اضطراب الشحوم:

### أولاً: الحماية والرياضة وتغيير نمط الحياة.

حماية لتخفيف الوزن عن طريق تقليل الدهون المشبعة وتقليل الوارد من الصوديوم والاعتماد على دهون غير مشبعة وتناول الخضار و الفواكه ( محتوى عالي من الألياف ومضادات الأكسدة) تناول السمك ومصادر أوميغا 3 الأخرى تغيير العادات السيئة: إيقاف التدخين ، تخفيف الكحول للحد المسموح! ليش مقلنا إيقاف تناول الكحول تماماً؟! لأن الكحول بحدود قليلة له بعض الفوائد ويسمح ب كأس واحد يومياً للنساء وكأسين للرجال...أما التدخين ضار بالمطلق فقد يحدث تآزر بين النيكوتين وارتفاع ال LDL ويسبب مشكلة بالشرابين الإكليلية. عدم الافراط بالمشروبات الغنية بالكافئين.

### ثانياً: الأدوية



#### 1. الستاتينات "ملوك أدوية الشحوم"

##### الخط العلاجي الأول

آلية عملها: مثبطة لانزيم HMG\_CoA reductase الضروري لاصطناع الكوليسترول وبالتالي تخفض LDL\_C بشكل مباشر. كما تخفض TG وتعمل على رفع HDL.



بعض أنواع الستاتينات منشؤها فطري.

مريض مرتفع لديه LDL (أي الكوليسترول بشكل خاص)

First drug of choice → *statine*

مريض مرتفع لديه LDL + TG:

First drug of choice → *statine*

وأفضل ستاتين هو **الروزوفاستاتين** لأنه منحل بالماء وتحمله من قبل المرضى أكبر

وآثاره الجانبية أقل، ينقص ال LDL بمقدار 60%.

ويليه **الأتروافاستاتين** ينقصه بمقدار 55%.

**هالام: تعطى الستاتينات مساءً لأن ذروة تأثيرها ليلاً بسبب زيادة نشاط الأنزيمات الكبدية والاصطناع الكبدي بهالوقت.**

فيكن تقولو قبل ما ينام المريض مباشرة (إذا ينام 11 يياخدو ويبط ب عالمخدة)

**بس اذا اجت وصفة فيها يعطى صباحا شو رأيكن فيها؟**

بتكون صحيحة غالباً، لأن الـ روزوفاستاتين نصف عمره هو الأطول (ممكن ينوصف صبح ظهر مساءً) ومثله البييتافاستاتين أما الأتورفاستاتين (يعطى الساعة 8 مساءً وما بعد) لأنو نصف عمرو وسطي تقريباً.

بقية الأدوية جميعها تصفها مساءً (قبل النوم حصراً) لأن نصف عمرها قصير لا يوجد فرق إذا تم اعطاؤها مع الطعام أو بدونه فالطعام لا يؤثر على امتصاصها. تستطب الستاتينات للمرضى ذوي الخطورة العالية جداً والفائقة للوقاية (حتى لو كانت قيم الشحوم طبيعية).

وقد تشارك مع Ezimibe، Nicotinic acid.

## لفئات (الثلاثاء) (ويفضل (الكل يقرأها)

### (التأثيرات الجميلة الأخرى للسستاتينات):

- ✓ مضاد التهاب (وهي من أفضل الأدوية لهذه الحالة)
- ✓ تمنع التخثر وتعمل كمضاد للأكسدة والخلايا السرطانية.
- ✓ تثبت على غشاء العصيدة وتقلل من احتمالية التمزق (فتمنع المصائب الناتجة عن التمزق كالذبحة والاحتشاء ..)

ملاحظة ثلاثية: إن غشاء العصيدة متين ويجب أن يبقى متيناً، فلو كان رقيقاً ستثقب العصيدة وتخرج ألياف الكولاجين إلى الوعاء ويتفعل شلال التخثر تتشكل خثرة تؤدي لانسداد شبه تام أو تام وهذا يؤدي لذبحة غير مستقرة أو احتشاء قاتل.

(الملاحظة الأهم بتممكن جماعة (الدايت: لا تعطى (السستاتينات لمعالجة (البدانة.

### الجانب المظلم للسستاتينات:

1. تؤدي إلى انحلال العضلات (انحلال الربييات في العضلة) وهي حالة تترافق مع ألم شديد Rhabdomyolysis.
- تذهب البروتينات إلى الكلية وتسبب انسدادها وتؤدي لمشاكل كلوية خطيرة قد تصل للفشل الكلوي، لذلك نراقب مستويات CK الكرياتينين كيناز دائماً.
2. السمية الكبدية: لأن مقر عملها في الكبد لذلك علينا مراقبة كل من ALT\AST.
- إن ارتفاعهم 3 أضعاف الحد الطبيعي يفرض علينا إيقاف السستاتين حتى تعود لوضعها الطبيعي ثم نبدل السستاتين بسستاتين آخر.
- ارتفاعهم 5 أضعاف الحد الطبيعي نوقف المعالجة وبعد عودتهم للحد الطبيعي نستبدل السستاتين.

3. ترفع سكر الدم بمقدار ضئيل، لكن المنفعة من اعطائها أكبر بكثير من الضرر نراقب مستويات A1c.

4. ماذا عن ال TSH؟ يجب عند البدء بستيئات إجراء تحليل TSH للتأكد من أن الوظيفة الدرقية سليمة. حيث أن مرضى قصور الدرق معرضين أكثر من غيرهم للإصابة بالاعتلال العضلي.

### هااام:

- ⊗ إذا اعطي المريض أقصى جرعة متحملة من الستاتين ولكن الكوليسترول لم ينخفض لديه نشارك الستاتين مع الايزيتيميب Ezetimibe .
- ⊗ عندما تكون المشكلة في انخفاض HDL\_C لانعطي معالجة دوائية وانا يكون الحل بالحمية وتغيير نمط الحياة.
- ⊗ يمنع على الإطلاق إعطاء ستاتين للحامل.

### ورج نختصر الحل بالأحرف التالية :

S	W	E	D
Smoking cessation	weigh loss	exercise	diet
<b>A</b>			
alcohol restriction			

إذا لم تنفع نستخدم النياسين

وهلاً إذا سألوكم شو المراقبات يلي لازم نعملها وقت تعطي ستاتين؟!

AST, ALT, CK خمائر الكبد بشكل عام، تحليل TSH، مراقبة مستويات الغلوكوز Hb A1c أو اختبار FPG.

والجدول التالي بوضمكن أصدقائي الجرعات المفترض البدء فيها لعلاج المريض، ومجال الجرعة لوين أقصى حد بتقدر ترفع الجرعة وطريقة الإعطاء، (جميعها فمويًا) علماً أن بعض الأدوية يمكن أن تعطى حقنياً مثل الـ روزوفا، الفلوفاستاتين:

### Lipid-Lowering Drug Therapies, Starting Dosages and Dosage Ranges Statins

Agent	Usual recommended starting daily dosage	Dosage range	Method of administration
<b>Statins</b>			
Lovastatin	20 mg	10-80 mg	Oral
Pravastatin	40 mg	10-80 mg	Oral
Simvastatin	20-40 mg	5-80 mg <sup>a</sup>	Oral
Fluvastatin	40 mg	20-80 mg	Oral
Atorvastatin	10-20 mg	10-80 mg	Oral
Rosuvastatin	10 mg	5-40 mg	Oral
Pitavastatin	2 mg	2-4 mg	Oral



وهذا الجدول يوضح الفرق في تأثير الستاتينات على الشحوم بعد 6 أسابيع من العلاج حيث تم اختبارها على نساء ورجال كان لديهم LDL\_C(250\_160) :

### Comparison of Statin Effects on Lipids After 6 Weeks of Treatment in Men and Women With LDL-C $\geq 160$ mg/dL and $\leq 250$ mg/dL (N=2,431)

Statin	Dosage range, mg daily	TC (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)	TG (mg/dL)
Lovastatin	20-80	↓ 21 to ↓ 36	↓ 29 to ↓ 48	↑ 4.6 to ↑ 8.0	↓ 12 to ↓ 13
Pravastatin	10-40	↓ 15 to ↓ 22	↓ 20 to ↓ 30	↑ 3.2 to ↑ 5.6	↑ 8 to ↓ 13
Simvastatin	10-80 <sup>a</sup>	↓ 20 to ↓ 33	↓ 28 to ↓ 46	↑ 5.2 to ↑ 6.8	↓ 12 to ↓ 18
Fluvastatin	20-40	↓ 13 to ↓ 19	↓ 17 to ↓ 23	↑ 0.9 to ↓ 3.0	↓ 5 to ↓ 13
Atorvastatin	10-80	↓ 27 to ↓ 39	↓ 37 to ↓ 51	↑ 2.1 to ↑ 5.7	↓ 20 to ↓ 28
Rosuvastatin	10-40	↓ 33 to ↓ 40	↓ 45 to ↓ 55	↑ 7.7 to ↑ 9.6	↓ 20 to ↓ 26

<sup>a</sup> Not to be used at dosages of 80 mg unless individual has been on treatment for more than 12 months.

ملاحظة لاتستخدم الجرعة الأعلى من السيمفاستاتين 80 إلا إذا كان المريض قد مضى على علاجه بالجرعات الاخرى أكثر من 12 شهر





## 2- الفيبرات Fibrate:

الآلية: تزيد فعالية أنزيم الليبو بروتين ليباز LpL مما يؤدي إلى انقاص TG بنسبة HDL/35-20 بنسبة 6-18٪ تعتبر خط العلاج الأول عند ارتفاع TG إلى أكثر من 500mg\dl أو فوق 10mmol\l أي البدء بالمعالجة به نادر.

إذا كان المريض لديه TG=400 نعطيه ستاتين ونراقب.

مريض يأخذ ستاتين وبقي عنده ال TG فوق ال 200 وال HDL تحت 40 نشارك الستاتين مع الفيبرات لكن بحذر لأنها تزيد احتمالية الانحلال العضلي.

ويمنع مشاركة Gemfibrozil مع الستاتينات لأنه يزيد السمية الكبدية بالإضافة للانحلال العضلي.

في حال ارتفاع TG فوق 500 يحدث التهاب بنكرياس صاعق. وعلينا تخفيف الضغط وتحسين الجريان الكلوي وتحسين اطراح وتصفية الشحوم لأن المشكلة الكلوية تسبب ارتفاع TG وبشكل لاحق ارتفاع LDL.

فوائد محتملة: تحسن حالة اعتلال الشبكية المرافق للسكري.

قد تزيد فعالية مضادات التخثر الفموية (مثل الوارفارين) حيث أن الفينوفيبرات يخفض مستويات الفيبيرينوجين (عامل التخثر) ويجب تعديل الجرعة

آثار جانبية: أعراض هضمية، حصيات صفراوية، اضطرابات عضلية وألم عضلي عند مشاركتها مع الستاتين، تزيد مستويات الكرياتينين Cr في الدم، .... وجود خلل في الكلية وبالتالي هي مضلة للتحاليل، تجنب استخدامها عندما يكون  $eGFR < 15$ .



## Lipid-Lowering Drug Therapies, Starting Dosages, and Dosage Ranges

### Fibrates

Agent	Usual recommended starting daily dosage	Dosage range	Method of administration
<b>Fibrates</b>			
Fenofibrate	48-145 mg	48-145 mg	Oral
Gemfibrozil	1,200 mg	1,200 mg	Oral
Fenofibric acid	45-135 mg	45-135 mg	Oral

#### Metabolic Effects:

- Primarily ↓ TG 20%-35%, ↑ HDL-C 6%-18% by stimulating lipoprotein lipase activity
- Fenofibrate may ↓ TC and LDL-C 20%-25%
- Lower VLDL-C and LDL-C; reciprocal rise in LDL-C transforms the profile into a less atherogenic form by shifting fewer LDL particles to larger size
- Fenofibrate ↓ fibrinogen level

Abbreviations: HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL, low-density lipoprotein; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol; TG, triglycerides; VLDL-C, very low-density lipoprotein cholesterol.

Aguilar-Salazar CA, et al. *Metabolism*. 2001;50:718-722. Athyros VG, et al. *Coron Artery Dis*. 1995;6:25-1256. Avallone G, et al. *Blood Coagul*

## اليكم التأثيرات الاستقلابية و الاعتبارات الأساسية بالتفصيل:

### Fibrates: Metabolic Effects and Main Considerations

#### Main Considerations:

- Gemfibrozil may ↑ LDL-C 10%-15%
- GI symptoms, possible cholelithiasis
- May potentiate effects of orally administered anticoagulants
- Gemfibrozil may ↑ fibrinogen level
- Gemfibrozil and fenofibrate can ↑ homocysteine independent of vitamin concentrations
- May cause muscle disorders; myopathy/rhabdomyolysis when used with statin
- Fibrates are associated with increased serum creatinine levels, which may not reflect renal dysfunction
- Fenofibrate dose should be cut by two-thirds and gemfibrozil by one-half when eGFR is 15-60, and fibrates should be avoided when eGFR is <15
- Can improve diabetic retinopathy

3\_ Bile acid sequestrants (الراتنجات الرابطة للعصارة الصفراوية) BAR/BAS :

الآلية: ترتبط مع الحموض الصفراوية وتثبط عود امتصاصها من الأمعاء الغليظة فتطرح في البراز أي تؤدي لزيادة الإطراح فيضطر الجسم لتصنيع الصفراء من جديد وبالتالي يتم استهلاك الكوليسترول يخفض قيمة LDL بنسبة 15\_25%(النسب من الغايدلاين لاداعي لحفظها) "تأثيرها الرئيسي على LDL"

هالم: الكولسيفيلام يخفض قيمة الخضاب الغلوكوزي بنسبة 0.5% بالتالي ينصح به لمرضى السكري Type 2 تأثير موافق عليه من FDA .

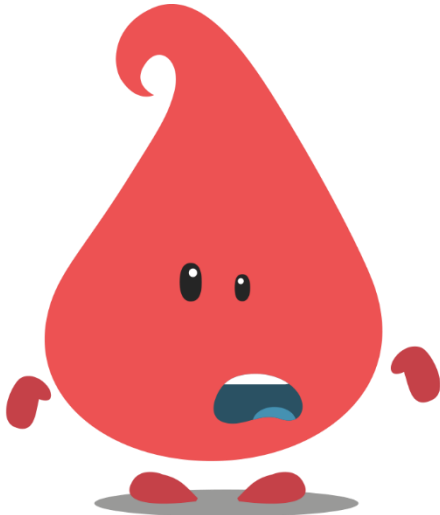
آثار جانبية: قد ترفع مستوى TG في المصل، يعني مريض مرتفع عندو TG مامنستخدما.

تقلل امتصاص بعض الأدوية مثل (حمض الفوليك، الفيتامينات المنحلة بالدهن (DEKA

وبالتالي عوز فيتامين A يؤدي لهشاشة عظام ، عوز K يؤدي لمشاكل تخثر ونزف.

تسبب إمساكات متكررة ونفخة وتطبل ( مما يقلل من التزام المريض بالدواء ،عدم مطاوعة، أقل تحمل)

تتداخل مع العديد من الادوية وقد تخفض تأثيرها مثل الديجوكسين.



## Lipid-Lowering Drug Therapies, Starting Dosages, and Dosage Ranges

### Bile Acid Sequestrants

Agent	Usual recommended starting daily dosage	Dosage range	Method of administration
<b>Bile acid sequestrants</b>			
Cholestyramine	8-16 g	4-24 g	Oral
Colestipol	2 g	2-16 g	Oral
Colesevelam	3.8 g	3.8-4.5 g	Oral

#### Metabolic Effects:

- Primarily ↓ LDL-C 15%-25% by binding bile acids and preventing their reabsorption in the ileum (causing hepatic cholesterol depletion and LDL-receptor upregulation)
- Colesevelam ↓ glucose and hemoglobin A1C (~0.5%); FDA-approved to treat T2DM

#### Main Considerations:

- May ↑ serum TG
- Frequent constipation and/or bloating, which can reduce adherence
- Many potential drug interactions (decreased drug absorption), less so with colesevelam (see product labeling)
- May reduce absorption of folic acid and fat-soluble vitamins such as vitamins A, D, and K

Abbreviations: A1C, glycated hemoglobin; FDA, Food and Drug Administration; LDL, low-density lipoprotein; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; T2DM, type 2 diabetes mellitus; TG, triglyceride.

Colestid (colestipol hydrochloride) [PI]; 2014; Jellinger P, Handelsman Y, Rosenblit P, et al. *Endocr Practice*. 2017;23(4):479-497; Prevalite (cholestyramine for oral suspension, USP) [PI]; 2015; WelChol (colesevelam hydrochloride) [PI]; 2014; Zieve FJ, et al. *Ther*. 2007;29:74-839:74-83.

4- مثبطات امتصاص الكوليسترول : cholesterol absorption inhibitors

الآلية: واضح من اسمها تثبط امتصاص الكوليسترول من الأمعاء فيقل وصوله إلى الكبد مما يؤدي لتقليل مستقبلات ال LDL الكبدية، يخفض LDL بنسبة 10\_18% كما يخفض Apo\_B

### هوام:

☹ عند مشاركة الأدوية المثبطة لامتناس الكوليسترول والستاتينات ينخفض LDL بشكل أكبر مما يخفضه كل واحد على حدى انخفاض بحوالي (34\_61%).



عند مشاركته مع الفينوفيبيرات ينخفض LDL و Apo\_B ولا ينخفض HDL انما يرتفع.

الايذيماتيب الاثر الجانبي الأساسي له هو الاسهال الزيتي لكنه يبقى محتمل أكثر من Bile acid sequestrates.

آثار جانبية: اعتلال عضلات Myopathy، انحلال عضلات ريدي (نادر)، ويزيد احتمال حدوثه عند مشاركة هذه الأدوية مع الستاتينات أو الفينوفيبيرات.

## Lipid-Lowering Drug Therapies, Starting Dosages, and Dosage Ranges Cholesterol Absorption Inhibitors

Agent	Usual recommended starting daily dosage	Dosage range	Method of administration
<b>Cholesterol absorption inhibitors</b>			
Ezetimibe	10 mg	10 mg	Oral
<b>Combination therapies (single-pill)</b>			
Ezetimibe/simvastatin	10/20 mg	10/10 to 10/80 mg	Oral

### Metabolic Effects

- Primarily ↓ LDL-C 10%-18% by inhibiting intestinal absorption of cholesterol and decreasing delivery to the liver, leading to upregulation of hepatic LDL receptors
- ↓ Apo B 11%-16%
- In combination with statins, additional ↓ LDL-C 25%, total ↓ LDL-C 34%-61%
- In combination with fenofibrate, ↓ LDL-C 20%-22% and ↓ apo B 25%-26% without reducing ↑ HDL-C

### Main Considerations

- Myopathy/rhabdomyolysis (rare)
- When coadministered with statins or fenofibrate, risks associated with those drugs remain (e.g., myopathy/rhabdomyolysis, cholelithiasis)

Abbreviations: apo, apolipoprotein; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol

## 5- الحموض الدسمة للأوميغا 3 omega 3 fatty acid .

الآلية: تنقص افراز واصطناع TG, VLDL في الدوران ولها اليات تأثير أخرى منها زيادة البيتا oxidation تثبيط acyl-Co A.

### Lipid-Lowering Drug Therapies, Starting Dosages, and Dosage Ranges Omega-3 Fatty Acids

Agent	Usual recommended starting daily dosage	Dosage range	Method of administration
Omega-3-acid ethyl esters (Lovaza)	4 g per day	4 g per day	Oral
Icosapent ethyl (Vascepa)	4 g per day	4 g per day	Oral

#### Metabolic Effects:

- ↓ TG 27%-45%, TC 7%-10%, VLDL-C 20%-42%, apo B 4%, and non-HDL-C 8%-14% in individuals with severe hypertriglyceridemia most likely by reducing hepatic VLDL-TG synthesis and/or secretion and enhancing TG clearance from circulating VLDL particles. Other potential mechanisms of action include: increased  $\beta$ -oxidation; inhibition of acyl-CoA: 1,2-diacylglycerol acyltransferase; decreased hepatic lipogenesis; and increased plasma lipoprotein activity.
- Icosapent ethyl ↓ LDL-C 5%, whereas, omega-3-acid ethyl esters ↑ LDL-C 45%

## 6- النياسين Niacin أو حمض النيكوتين Nicotinic acid (Vit.B<sub>3</sub>)

الآلية: تخفيض الاصطناع الكبدي للVLDL, LDL, يخفض الليبوبروتين a يحول LDL\_C إلى أشكال أقل تعصيلاً بزيادة الحجم الجزيئي الوسطي.

هاام: يعمل بشكل رئيسي على رفع HDL وقد حد من استخدامه الآن إلا في حال فشلت الحماية وجميع الادوية السابقة وذلك بسبب آثاره الجانبية .

الآثار الجانبية: احتمال حدوث احمرار جلد، حكة، حرارة (تهيج) وهو تأثير متواسط بالبروستاغلاندين لذلك اخذ حبة من الاسبرين قبل ساعتين من اخذ النياسين خفف هذا الاثر، ارتفاع مستويات حمض البول والذي قد يؤدي للاصابة بالنقرس، سمية

كبديّة، غثيان، قرحة، بالجرعات العالية يرفع مستويات الغلوكوز بالمصل. يوجد منه متوسط ومديد التحرر.

### Lipid-Lowering Drug Therapies, Starting Dosages, and Dosage Ranges Niacin

	Usual recommended starting daily dosage	Dosage range	Method of administration
<b>Niacin (nicotinic acid)</b>			
Immediate release	250 mg	250-3,000 mg	Oral
Extended release	500 mg	500-2,000 mg	Oral

#### Metabolic Effects:

- ↓ LDL-C 10%-25%, ↓ TG 20%-30%, ↑ HDL-C 10%-35% by decreasing hepatic synthesis of LDL-C and VLDL-C
- ↓ Lipoprotein (a)
- Transforms LDL-C to less atherogenic form by increasing average particle size and also decreases LDL particle concentration

#### Main Considerations:

- Potential for frequent skin flushing, pruritus, abdominal discomfort, hepatotoxicity (rare but may be severe), nausea, peptic ulcer, atrial fibrillation
- Deleterious effect on serum glucose at higher dosages
- Increases uric acid levels; may lead to gout

ملاحظة هامة: بعض المرضى الذين لا يتحملون الستاتينات بعد تبديل 3 أنواع من الستاتينات وكانت النتيجة عدم تحمل نلجاً لمجموعات أخرى مثل الفيربات، الراتنجات أو النياسين أو أوميغا 3 لا يحبذ كثيراً اللجوء للنياسين.

هناك أدوية أخرى ذكرت لفئات الثلاثة:

AcipiMox: مشتق من النياسين LoMitapide.

ALirocumab وهو ضد وحيد النسيلة يعمل على بروتين مرتبط بمستقبل ال LDL  
⇨ هذا البروتين ينظم عدد مستقبلات LDL لذلك تثبيطه يؤدي إلى زيادة عدد المستقبلات.



## طبيب بعد كل هل كلام كيف تحدد العلاج المناسب للمريض؟؟؟

لا تحتار عملناك الملخص التالي:

عنا 4 حالات:

ليس هناك خطورة ASCVD منخفضة ننظر إلى قيمة ال TG لدينا حالتين:

a. تحت ال 500 نغير نمط الحياة اذا لم ينفع نعطي أدوية بسيطة مثل أوميغا أو فيبرات.

b. فوق ال 500 نعطي أدوية مثل الفيبرات.

خطورة ASCVD مرتفعة منشوف القيم المرتفعة عند المريض ونعطي الادوية المناسبة غالباً نبدأ بالستاتينات بجرعات منخفضة إلى متوسطة مع الحماية.

إذا كان moderate risk حمية 3 أشهر إذا لم تنفع علاج دوائي بالستاتينات المتوسطة.

إذا كان very high risk أو extreme هون العلاج حسب العمر

تحت 75 نعطي علاج مكثف بالستاتينات high intensity statin مثلاً (Atorva 40 ملغ أو روزوفا 5 ملغ)

فوق ال 75 نعطي Moderate statine مثل (أتورفا 10 ملغ أو روزوفا 20 ملغ)

خط العلاج الأول لارتفاع الكوليسترول هو الستاتينات والثاني هو الكوليستيرامين

خط العلاج الأول لارتفاع TGs هو الفيبرات والثاني هو omega 3.

في شي كثير مهم بدك تعملو بعد ما تمدد العلاج وهو 'المراقبة' Monitoring والتحليل يلي بدك تطلبها من المريض كل فترة

- 1- Fasting Lipid profile وعليك تنبيه المريض أن عليه الصيام مدة 12\_15 ساعة قبل التحليل لأنه في حال أكل بترتفع قيم TG وبيطلع عنا نتائج خاطئة. تكرر مراقبة الشحوم بعد 6 أسابيع حتى تحقق الهدف ثم يعاد الفحص حسب عمر المريض وطاوعته مثلاً إذا كان مريض سكري في أي عمر ← بعيد القيم سنوياً إذا كان 'مسن' ← سنوياً بالغ تحت 45 كل 5 سنوات
- 2- مراقبة الخمائر الكبدية قبل البدء بالعلاج وبعده ب 3 أشهر.
- 3- تقييم مستويات CK

4-TSH , ويمكن تراقب مستويات الغلوكوز في حال الأدوية بترفع تركيز وبالدم

#### حالات لفئات الأحد:

#### CASE 1:

Mr DF is a 43-year-old man, non-smoker who has been relatively fit and well for the past 20 years during which he has rarely visited his primary care doctor. Two weeks ago he was admitted to hospital having suffered a myocardial infarction, on questioning it was revealed that his brother had died in a road traffic accident at the age of 19 and his father had died from CHD aged 54 years. Examination of Mr DF revealed a corneal arcus and tendon xanthomas. Blood drawn within 2 h of the onset of his myocardial infarction revealed TC 7.8 mmol/L, HDL-c 0.9 mmol/L and triglycerides 2.3 mmol/L, BP 155/95

1. What are the treatment options for his dyslipidaemia?
2. Mr DF wants to know why he was not identified as being at high risk of CHD before he suffered his myocardial infarction (calculate the 10 years CVD risk by framingham)?

### Case 2:

Mr PT is a 52-year-old active school teacher. Four years ago he was found to have a raised TC and elevated blood pressure for which he was started on 10mg simvastatin and 2.5 mg bendroflumethiazide, over the years his dose of simvastatin has been gradually increased to 40mg a day, but apart from this his medication has remained unchanged. He presents at the clinic complaining of aches and pains in his legs over the past 10 days. on questioning he reveals that over recent months he has been eating fresh grapefruit and consuming the occasional glass of grapefruit juice. A tentative diagnosis of myopathy is initially made.

1. What is the likelihood that grapefruit juice has contributed to Mr PT's problem?
2. Are any additional biochemical tests warranted?
3. Would atorvastatin, rosuvastatin or pravastatin be a more appropriate statin to prescribe if Mr PT wanted to continue with the occasional glass of grapefruit **juice**?

### Case 3:

Mr KM is a fairly active 69-year-old. He has regularly presented his repeat prescription for atenolol 50 mg p.o. daily, aspirin 75 mg p.o. daily and simvastatin 40 mg p.o. noct daily to the same community pharmacy for several years. Last month diltiazem SR 60 mg b.i.d was added, as he had been getting increasing angina symptoms. He

asks for a topical product to treat neck pain, which has developed in the last few days which he puts down to a frozen shoulder

Why did these symptoms develop? What is your advice

#### Case 4:

Mr Ec is a 48-year-old executive for a large multinational company who works long hours and frequently has to travel abroad. 9 months ago he attended a coronary screening clinic for a health check. At the clinic he was found to have a normal blood pressure (120/80) but a blood screen revealed a TC of 5.7 mmol/L and triglycerides of 11.8 mmol/L. when he revisited the clinic 4 weeks later after trying to follow dietary advice, a fasting blood sample revealed a TC of 5 mmol/L and triglycerides of 2.7 mmol/L. Liver function tests were normal. He is a non-smoker and claims never to drink more than 10 units of alcohol per week. After repeated requests to revisit the clinic he eventually turned up stating he had been away from home for 6 months on a series of business trips. He was trying to keep to a low-fat diet and his blood profile revealed TC 5.7 mmol/L, TG 4.3 mmol/L, HDL-c 0.8 mmol/L and LDL-c 3 mmol/L.

1. Is Mr EC at high risk of CHD?

2. Is Mr EC a candidate for lipid-lowering therapy?

#### Case 5:

TM is a 47-year-old African American man with a history of peripheral arterial disease (PAD), type 2 DM, atrial fibrillation and hypertension (HTN). His current medications include simvastatin 40 mg daily, aspirin 81 mg daily, warfarin 2.5 mg daily, diltiazem 240 mg daily, and metformin 500 mg bid. His lipid panel is: LDL, 82 mg/dl; TC 148 mg/dl; TG, 180 mg/dl; and HDL 30 mg/dl. His

atrial fibrillation is currently rate controlled with diltiazem and his BP is at goal, 126/76 mmHg. His INR has been stable for the past eight months on his current dose of warfarin. He denies adverse effects to all of his current medications including muscle pain, soreness or weakness, G.I. symptoms, or headaches from simvastatin use. His hepatic enzymes are within normal limits and his renal function is normal. TM quit smoking three years ago. He plans to start walking daily with his daughter. His weight is 195 pounds and height is six foot. He has been working on decreasing saturated fats in his diet and eating more whole-grain products. Would increasing this patient's simvastatin to 80 mg daily be the best option for this patient? Would adding gemfibrozil to his treatment be a good option?

### حالة وظيفة لفئات الثلاثة:

#### Case:

A 60-year-old man from Norway, with type II diabetes comes in for up visit. He weighs 89 kg, and he's 173 cm tall, works as a librarian local library. He smokes about 2 packs of cigarettes every day, and heavily. His dad died after a CABG, and his mom died of natural cal diabetes is under acceptable control. And he's been taking colci prophylactic measure) for Gout His medications include: • Aspirin 81mg tab OD

- Sitagliptin 50 mg BID • Acetaminophen 500 mg tab PRN
- Colchicine: 0.5 mg tab q 12h . Metformin tab 500 mg BID Routine blood work & examination: • FPG: **101 mg/dl**
- Urea: WNR • LDL: 300 mg/dl
- Cr: WNR • TG:250 mg/dl

- TSH: 5.1 • HDL: 33 mg/dl
- BP: 155/95 Hg mm • Total cholesterol= 354 mg/dl The doctor prescribed Propranolol 40 Mg for his HTN, and decided prescribe a lipid-lowering agent for the dyslipidemia

1. Write down a suitable medical plan. After 6 months, the patient has come again for his regular checkup, and he complained of coldness in his extremities and his lab work results were as the following:

- HDL: 49 mg/dl • LDL: 102 mg/dl
- BP: 143/89 Hg mm
- TG: 220 mg/dl

وهيك منكون خالصين من أساس الشحوم ومتمنا لكون التوفيق بالمذاكرات



**"With this new drug, cholesterol forms outside of the body, where it can't clog the arteries."**