

مقرر: الكيمياء الدوائية الصيدلانية 1

كلية: الصيدلة

مدرس المقرر: باسمة عروس

الرمز: PHCC629



جامعة الشام الخاصة

كلية الصيدلة



الكيمياء الصيدلية -I-

الجزء النظري

المحاضرة الثالثة

أدوية الجهاز القلبي الوعائي
Cardiovascular Agents

الأدوية الخافضة للشحوم أو الأدوية المضادة لفرط شحميات الدم

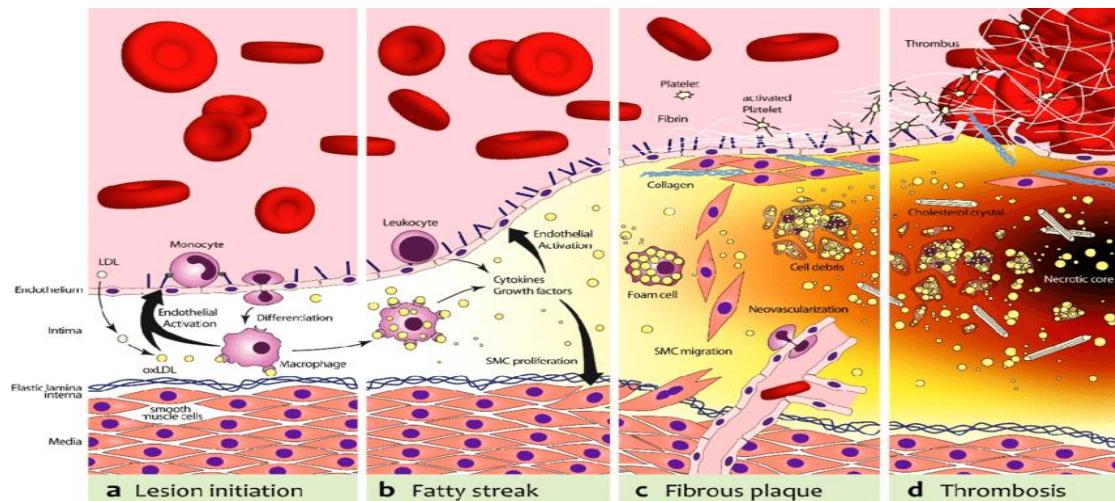
Lipid-Lowering Agents or Anti Hyperlipidemic
Agents

د. باسمة عروس

العام الدراسي 2023-2024

الأدوية الخافضة للشحوم أو الأدوية المضادة لفرط شحميات الدم

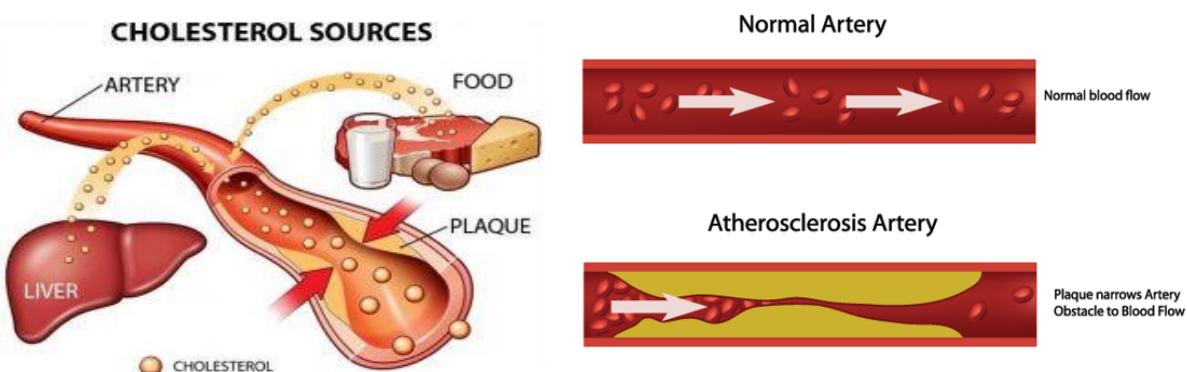
Lipid-Lowering Agents or Anti Hyperlipidemic Agents

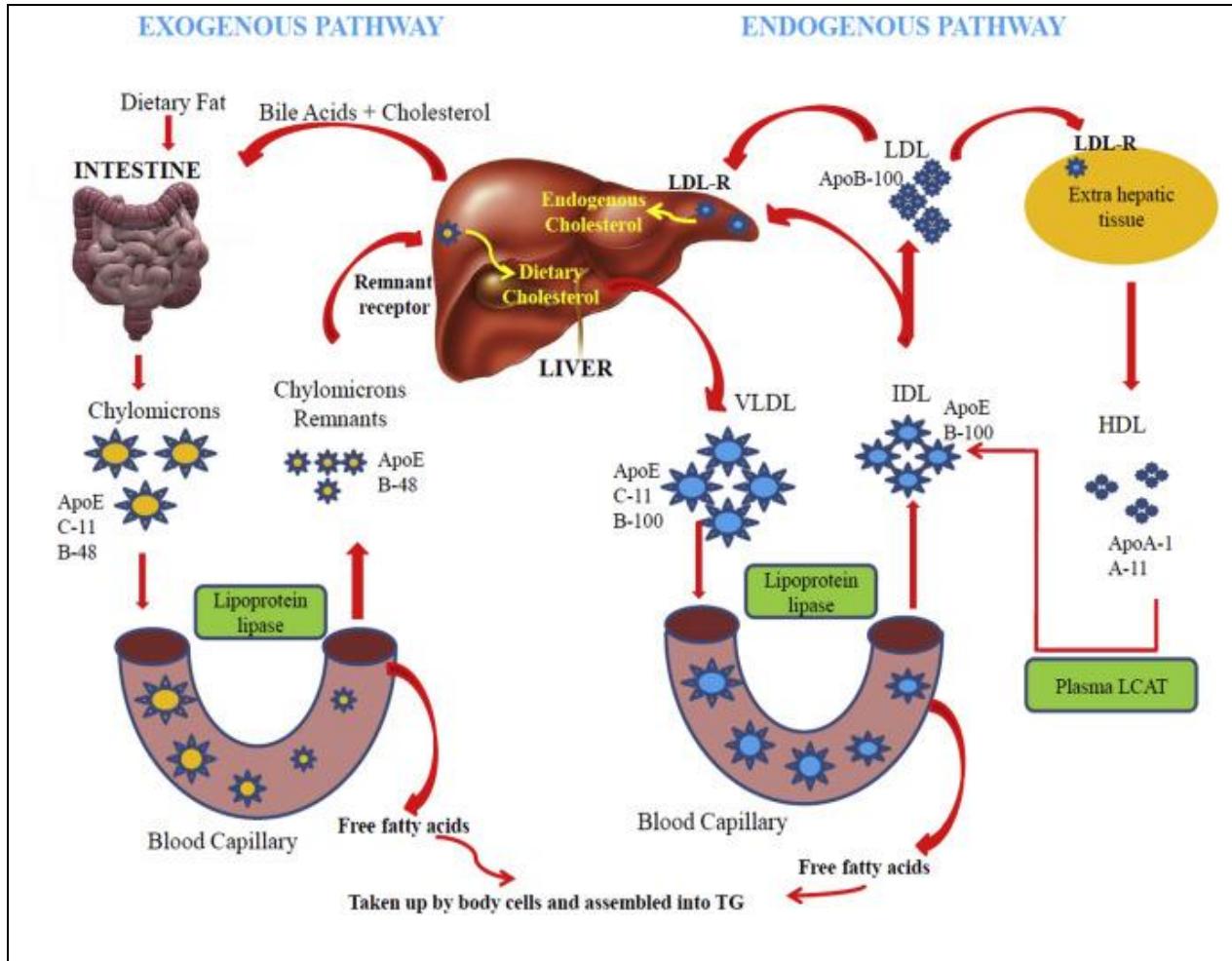


السبب الرئيسي لحدوث الموت في العالم الغربي حالياً هو المرض القلبي الوعائي الذي يشكل فيه التصلب العصيدي Atherosclerotic القسم الأكبر.

رغم أن العديد من العوامل المسببة لهذا المرض معروفة (البدانة، النظام الغذائي، ..) فإنه يمكن أن يعالج إما بالأدوية أو بالجراحة.

إن فرط شحوم الدم Hyperlipidemia هو العامل الرئيس المؤهّب لهذا المرض الذي يدعى مرض القلب التصلبي العصيدي Atherosclerotic heart disease، إن فرط شحوم الدم قد يكون سببها أمراض أخرى تكتنف الكبد أو الكلية أو البنكرياس أو الدرق أو تعزى لأي سبب آخر.



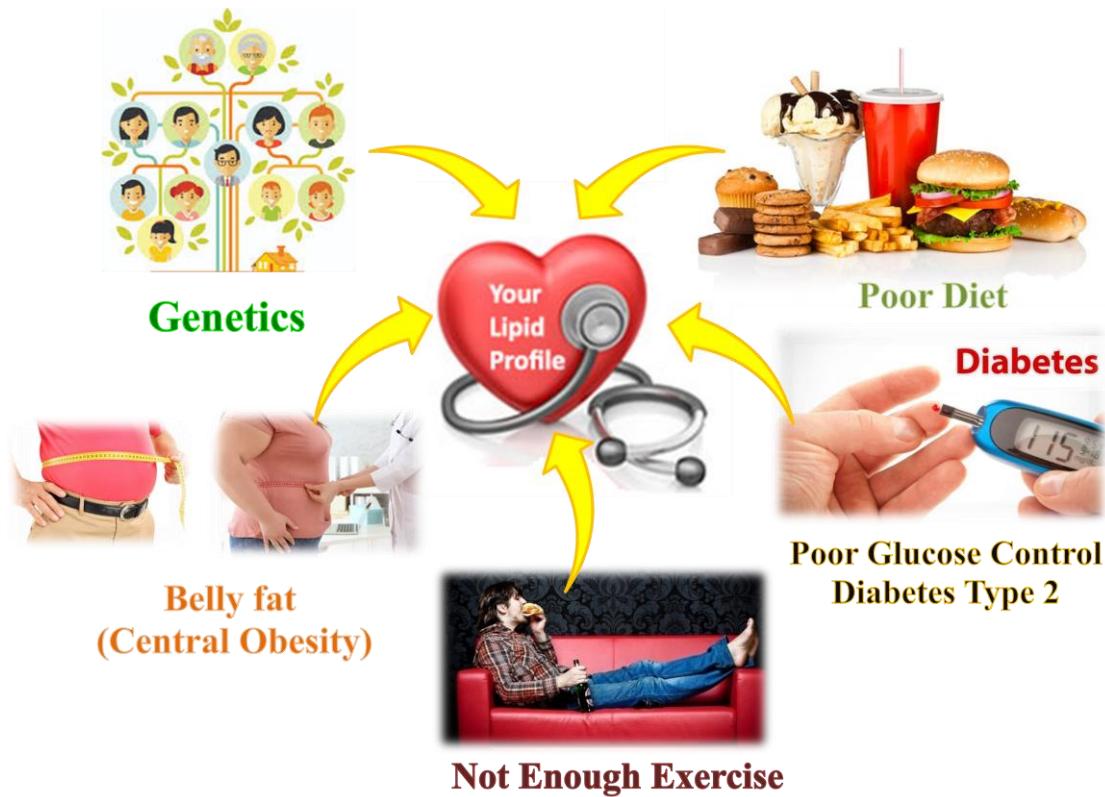


TRIGLYCERIDE PATHWAY

Triglycerides are transported to cells by **VLDL** (from liver) or **chylomicrons** (from intestine) for energy use or storage (i.e. adipose tissue)

CHOLESTEROL PATHWAY

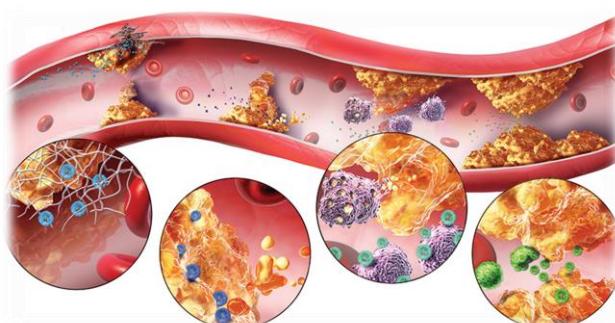
Cholesterol is transported to cells by **LDL** for use in *plasma membranes and steroid synthesis*, while excess cholesterol is moved from cells by **HDL** to be converted by liver into bile



أصناف شحوم الدم Lipoprotein Classes

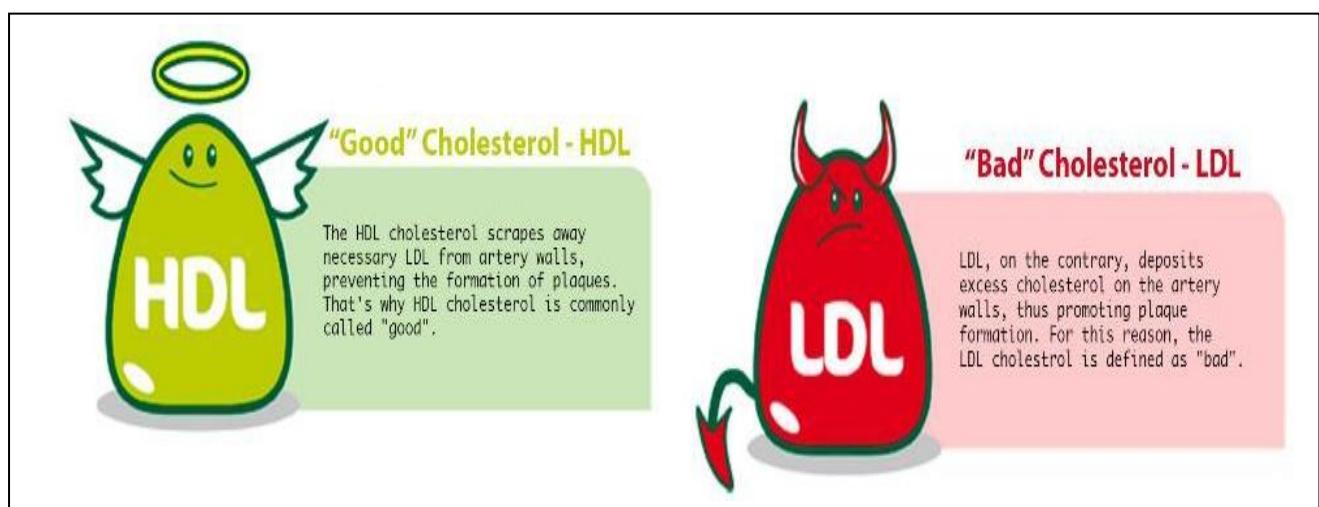
يمكن فصل شحوم الدم المتعددة من البلازما بتقنية فوق التفاف Ultracentrifugal technique إلى الأصناف التالية ومكوناتها من الكوليستيرول والشحوم الثلاثية :Triglycerides

- ❖ **Chylomicrons**
- ❖ **Very-low-density lipoprotein (VLDL)**
- ❖ **Intermediate-density lipoprotein (IDL)**
- ❖ **Low-density lipoprotein (LDL)**
- ❖ **High-density lipoprotein (HDL)**



Classification of lipoproteins

Classification	Composition	Primary function
Chylomicrons	Triglyceride TGs 99%, 1% protein	Transport dietary TGs to adipose tissue & muscle
VLDL	newly synthesized TGs Lipid 90%, 10% protein	Transport endogenous TGs to adipose tissue & muscle
IDL	intermediate between VLDL and LDL	They are not usually detectable in the blood.
LDL	Lipid 80%, 20% protein	Transport endogenous cholesterol from liver to tissues
HDL	Lipid 60%, 40% protein	Collect cholesterol from the body's tissues, and take it back to the liver





Lipid Profile

	Desirable	Borderline	High Risk
HDL Cholesterol	60 mg/dl	35-45 mg/dl	<35 mg/dl
LDL Cholesterol	60-130 mg/dl	130-159 mg/dl	160-189 mg/dl
Triglycerides	<150 mg/dl	150-199 mg/dl	200-499 mg/dl
Total Cholesterol	<200 mg/dl	200-239 mg/dl	240 mg/dl

الأدوية الخافضة لشحوم الدم أو الأدوية المضادة لفرط شحوم الدم

Lipid-Lowering Agents or Anti Hyperlipidemic Agents

تصنف الأدوية الخافضة لشحوم الدم إلى المجموعات الرئيسية التالية:

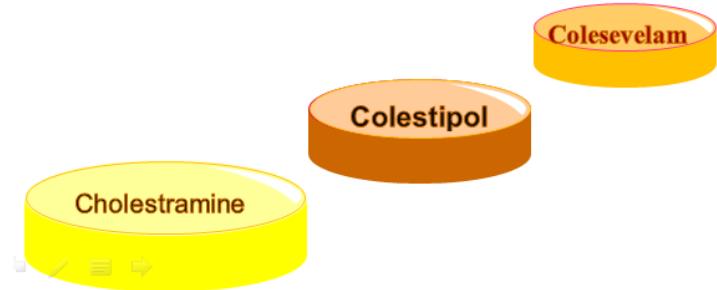
HMG-CoA مثبطات إنزيم هيدروكسي ميتييل غلوتاريل كو إنزيم A ريدوكتاز (Statins Reductase Inhibitors):

- Lovastatin
- Pravastatin
- Simvastatin
- Atorvastatin
- Fluvastatin
- Rosuvastatin

Fibric Acid Derivatives

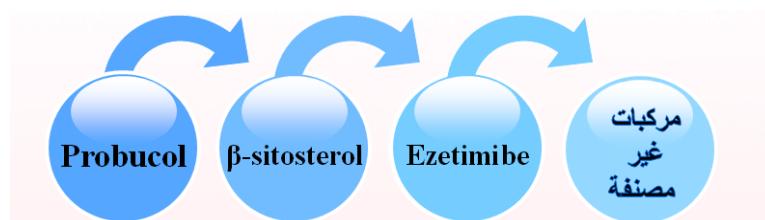


□ راتنجيات احتجاز الحموض الصفراوية Bile Acid Sequestrant Resins



□ حمض النيكوتينيك Niacin (النياسين Nicotinic Acid)

□ مركبات مختلفة البنية Miscilleneouce



□ مثبطات إنزيم هيدروكسي ميتيل غلوتاريل كو إنزيم A ريدوكتاز

HMG-CoA Reductase Inhibitors

الستاتينات Statins

- تقوم الأدوية الخافضة لشحوم الدم من مجموعة الستاتينات بثبيط إنزيم HMG-CoA reductase المسؤول عن تحويل الـ HMG-CoA إلى mevalonate في مسار الاصطناع الحيوي للكوليستيرول.
- عندما يتواجد الكوليستيرول بمستويات كافية لاحتياجات الجسم يتوقف نشاط إنزيم HMG-CoA reductase.
- تعتبر التغذية مصدراً للكوليستيرول لدى البشر أما المصدر الثاني فهو الاصطناع الحيوي للكوليستيرول والذي يترافق مع ارتفاع HMG-CoA بوساطة reductase.
- إن الـ LDL هو الذي ينقل الكوليستيرول إلى الخلايا المحيطة وهو الذي يحتوي على معظم الكوليستيرول من بين شحوم الدم الضرورية، لذلك من المقبول حالياً أن مستويات الكوليستيرول الضرورية تنخفض بشكل فعال عبر تخفيف مستويات الـ LDL.
- لهذا تعد مستقبلات الـ LDL عاملًا مهمًا في خفض مستويات الكوليستيرول الضرورية.
- حيث تلعب مثبطات إنزيم HMG-CoA reductase دورًا رئيسيًا في إنقاص الاصطناع الحيوي للكوليستيرول من جهة وتسبب زيادة في مستقبلات الـ LDL الكبدية.
- لذلك تعد مثبطات HMG-CoA reductase مفيدة في معالجة فرط كوليستيرول الدم العائلي (الوراثي).
- إن لوفاستاتين Lovastatin وسيفالاستاتين Simvastatin وبرافاستاتين Pravastatin مواد طبيعية يستحصل عليها من منتجات تخمر بعض الفطور.
- بينما أتورفاستاتين Atorvastatin وفلافاستاتين Fluvastatin وروزوفاستاتين Rosuvastatin مركبات صناعية يستحصل عليها بالاصطناع.
- لوفاستاتين وسيفالاستاتين مركبات ذات بنية لاكتونية وهي طلائع أدوية Prodrugs يجب أن تستقلب لتتحول إلى الشكل الفعال عن طريق الحلمة في الكبد لتصبح بشكل- β -hydroxy acid.
- أما برافاستاتين فهو دواء يؤثر مباشرة ويستعمل بشكل ملح صودي لحمض بيتا هيدروكسي β -hydroxy acid.

ملاحظة:

تعريف طليعة الدواء Prodrug

تعرف طليعة دواء بأنها عنصر دوائي معطى تحت شكل غير فعال، حيث يتم استقلابها في الجسم أو العضوية لتتحول إلى شكل فعال له التأثير الدوائي.

وتعود أهميتها كونها تسمح بتلافي مشاكل الانحلالية الضعيفة في الوسط المائي، أو الخاصية المحبة للدسم الضعيفة، أو عدم الثبات أو الاستقرار الكيميائي للشكل الفعال، أو الحساسية للوسط الحمضي، أو ضعف الامتصاص، أو السمية (الفعالية الحيوية غير انتقائية)، أو الطعم

السيء غير المستساغ، أو قصر مدة التأثير، أو عدم وجود موقع محدد للتأثير، أو التأثير المخرب، أو لمنع الاستقلاب قبل الجهازى بعد المرور الكبدي الأول. وتنم آلية تفعيل طليعة الدواء إما بواسطة إنزيمات الاستقلاب أو التنشيط الكيميائى عن طريق الحمهة أو نزع الكربوكسيل أو عن طريق الإنزيمات والتفاعلات الكيميائية معاً.

► تستعمل الستاتينات سريرياً لمعالجة:

- فرط كوليستيرول الدم **Hypercholesterolemia**
- فرط شحوم الدم العائلى **Familial hyperlipidemia**
- فرط شحوم الدم (زيادة الكوليستيرول والشحوم الثلاثية **Hyperlipidemia**) **Triglycerides** والـ **LDL** والـ **VLDL**.

► مضادات الاستطباب:

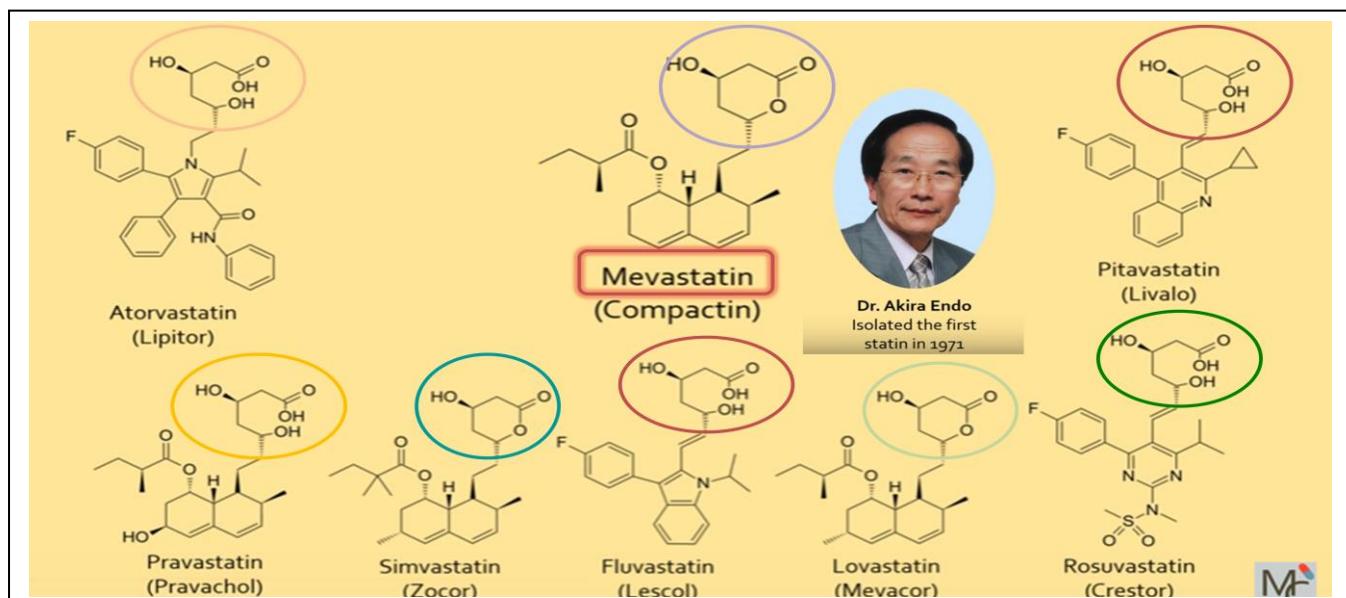
- الحساسية للستاتينات.
- المرضى المصابين بمرض كبدي نشط.
- المرضى ذوي المستويات المرتفعة من إنزيمات الكبد ناقلات الأمين.
- الحمل والإرضاع.

► احتياطات الاستعمال:

- قد ترفع مستويات إنزيمات **SGOT** و **SGPT**
- الكرياتينين كيناز
- وناقلات الأمين
- لا ينصح باستعمال الستاتينات عند الأطفال بعمر أقل من 18 عاماً.

► التأثيرات الثانوية:

- اعتلال عضلي **Myopathy**
- اضطرابات عصبية: أرق **Insomnia**
- اضطرابات هضمية: التهاب كبد، فقد شهية، غثيان..
- حكة **Pruritus**
- صداع



ملاحظة:

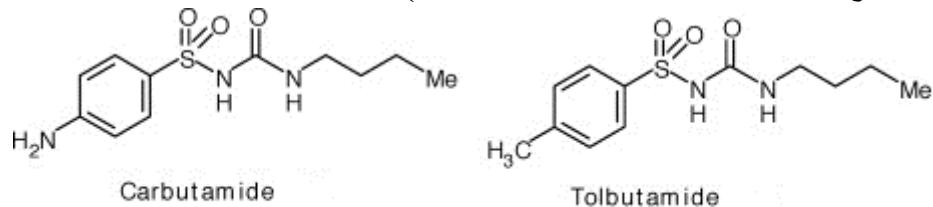
تعريف الفارماكونفور :**Pharmacophore**

عبارة عن مجموع الخصائص الفراغية والالكترونية في الدواء التي تعتبر ضرورية لتأمين التداخل الأمثل فوق الجزيئي مع بنية الهدف الحيوي المحدد وبالتالي إعاقة رد فعله الحيوي، وتسمى الذرات الأخرى في الدواء غير المنطوية تحت هذا التعريف بالأوكسوفور .Auxophore

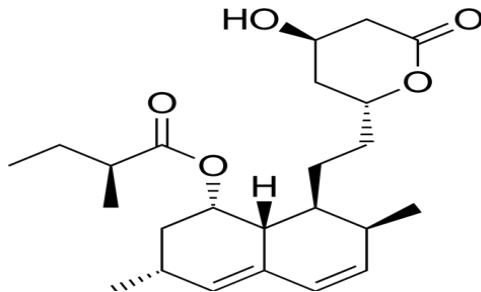
مثال عن الفارماكونفور :

دواء كاربوتاميد **Carbutamide** ينتمي لمجموعة سلفونيل يوريا ويمثل تأثير خافض لسكر الدم بالإضافة لامتلاكه تأثير كمضاد حيوي ضد الجراثيم، والسبب في هذا التأثير الحيوي المختلف هو احتواه على فارماكونفورين مختلفين في تركيبه الكيميائي حيث أن كلاً منها مسؤول عن تأثير حيوي محدد.

دواء تولبوتاميد **Tolbutamide** ينتمي أيضاً لمجموعة سلفونيل يوريا ويمثل تأثير خافض لسكر الدم فقط دون امتلاكه أي تأثير مثبط لنمو الجراثيم والسبب في ذلك عدم احتواه على بنية الفارماكونفور المسئولة عن التأثير الكاكي لنمو الجراثيم (حيث يوجد مجموعة ميتيل في الموقع بارا من حلقة الفينيل في حين الدواء الأول **carbutamide** يحتوي مجموعة أمين أولي في الموقع بارا من حلقة الفينيل بدلاً من الميتيل).



الأدوية الرئيسية:



❖ البنية الكيميائية:

$[(1S,3R,7S,8S,8aR)-8-[2-[(2R,4R)-4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2-H-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl] \quad (2S)-2-methylbutanoate$

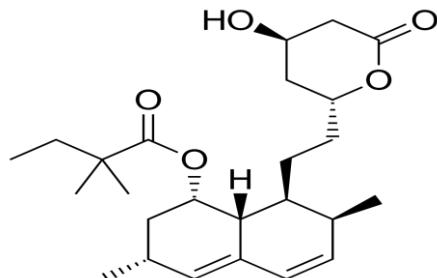
إنتاج شركة **Merck** 1979 وموافقة **FDA** 1987

❖ التأثير الدوائي والاستعمال:

- يعد لوفاستاتين مثبط قوي المفعول لإنزيم HMG-CoA reductase
- يستحصل من منتجات تخمر الفطريات *Aspergillus terreus & Monascus ruber*
- يعد طليعة دواء يجب أن تتحلمه حلقة اللاكتون فيه إلى حلقة مفتوحة لحمض بيتا هيدروكسي هيبوتانوئيك لكي يصبح الدواء فعالاً.

❖ المقدار اليومي:

- في معالجة فرط كوليستيرول الدم النمط الثاني : types IIa, IIb
- يعطى في البداية 10-20 ملغ (مقدمة إلى عدة جرعات أو قبل النوم) ويزداد المقدار كل 4 أسابيع حتى 80 ملغ يومياً.



❖ البنية الكيميائية:

[(1S,3R,7S,8S,8aR)-8-[2-[(2R,4R)-4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl] (2S)-2-dimethylbutanoate

إنتاج شركة Merck وأدخل في المداواة عام 2004.

❖ التأثير الدوائي والاستعمال:

- يعد السيمفاستاتين مشابه لloffاستاتين، ولهم خواص عديدة متشابهة. فكلاهما يوجد بشكل طليعة دواء يصلان إلى الكبد بهذا الشكل بعد الإعطاء الفموي، ليخضعا إلى عمليات استقلاب مكثفة تنتهي بتحويليهما إلى حموض بيتا هيدروكسي هيبوتانوئيك المفتوحة الفعالة.
- يرتبط اللوفاستاتين والسيمفاستاتين بشكل قوي مع بروتينات المصل وهذا يجعل من توافرهما الحيوي ضعيفاً بحدود 5% ولكنه أفضل بحالة السيمفاستاتين.
- يستخدم لعلاج حالات فرط شحميات الدم Hyperlipidemia فهو يخفض تركيز LDL والشحوم الثلاثية ويزيد قليلاً من تركيز HDL.

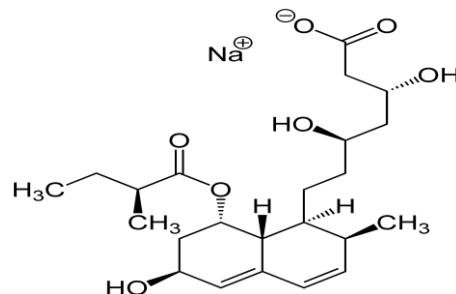
❖ المقدار اليومي:

- في معالجة فرط كوليستيرول الدم وفرط شحميات الدم العائلي يعطى 10 ملغ يومياً مرة واحدة قبل النوم، ويزداد المقدار كل 4 أسابيع حتى 40 ملغ يومياً.

❖ التحذيرات:

- لا يجوز استخدامه خلال الحمل، أو مشاركته مع السيكلوسبورين والسيفالوسبورين والجمفيروزيل لأن هذه الأدوية تنقص من اطراح السيمفاستاتين.
- كذلك يزيد السيمفاستاتين من تأثير الوارفارين والديجوکسین.

❖ المقايسة: يتم تحديد كمية المادة باستخدام HPLC



❖ البنية الكيميائية:

3R,5R)-7-[(1S,2S,6S,8S,8aR)-6-hydroxy-2-methyl-8-[(2S)-2-methylbutanoyl]oxy-1,2,6,7,8,8a-hexahydro naphthalen-1-yl]-3,5-dihydroxy heptanoic acid

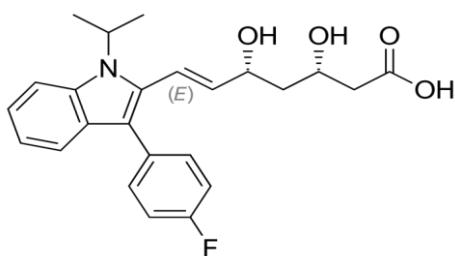
إنتاج شركة Bristol Myers Squibb BMS وأدخل في المداواة عام 1991.

❖ التأثير الدوائي والاستعمال:

- البرافاستاتين هو الأسرع في التأثير من بين الستاتينات، حيث يصل إلى تركيزه الأعظمي خلال ساعة واحدة.
- الملح الصودي لحمض بيتا هيدروكسي هو الأكثر انحلالية بالماء من الشكل اللاكتوني للمركيبين السابقين وهذا مما يفسر هذه الخاصة.
- الشكل المفتوح لحلقة اللاكتون يسهم في زيادة الألفة للماء، وهذا بدوره يؤدي إلى نفوذ أقل إلى الجهاز العصبي المركزي CNS ، وهذا يجعل الآثار الجانبية على CNS أقل من الإيستر اللاكتوني الأليف للشحم.
- إن إعطاء الكوليسترامين الفموي يعيق امتصاص البرافاستاتين لأنه يرتبط معه، في حين أن السيمفاستاتين واللوفاستاتين أقل تأثيراً لعدم وجود مجموعة كربوكسيلية.

❖ المقايسة: باستخدام HPLC

❖ المقدار اليومي: يعطى بمقدار 10-40 ملغ يومياً (مرة واحدة مساءً).

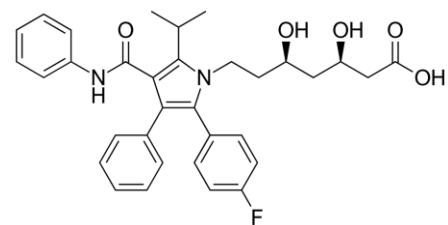


❖ البنية الكيميائية:

تشبه بنية البرافاستاتين، لكن الفلوفاستاتين يؤثر مباشرة لأنّه يملك السلسلة الجانبية المفتوحة التي تتطابق مع السلسلة حمض بيتا هيدروكسي هيباتنويك. وهو مركب صنعي. إنتاج شركة Novartis.

❖ الاستعمال:

- يستعمل الفلوفاستاتين كما في الاستعمالات العامة للستاتينات.
- آثاره الجانبية أقل على الجهاز العصبي المركزي CNS من المركبات اللاكتونية.
- ❖ المقدار اليومي: 40-10 ملغ (مرة واحدة مساءً) يعدل لكل أربعة أسابيع.



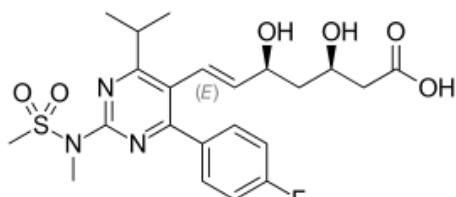
❖ البنية الكيميائية:

(3R,5R)-7-[2-(4-fluorophenyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-5-propan-2-ylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoic acid

إنتاج شركة Pfizer

❖ البنية والتأثير:

- يحتوي هذا المركب الصنعي أيضاً على مجموعة حمض هيباتنويك والذي يلعب دوراً هاماً في تثبيط إنزيم HMG-CoA Reductase.
- بالرغم من أن مجموعة حمض الهيباتنويك تؤدي إلى أن يكون المركب محبّاً للماء إلا أن المجموعات الوظيفية الأخرى جعلته أكثر ألفة للدسم وبالتالي فإنه يصل إلى الجهاز العصبي المركزي ويسبّب بعض التأثيرات الجانبية التي تعتبر بكل تأكيد أقل من تلك التي تحدث عند استعمال اللوفاستاتين.
- ❖ المقدار اليومي: 10 ملغ يومياً تزداد بفواصل زمني كل 4 أسابيع حتى 80 ملغ.



❖ البنية الكيميائية: من إنتاج Astra Zeneca

❖ البنية والتاثير:

- يحتوي هذا المركب الصناعي أيضاً على سلسلة جانبية هي سلسلة حمض بيتا هيدروكسي هيبوتانويك والذي يلعب دوراً هاماً في تثبيط إنزيم HMG-CoA Reductase.
- يستعمل روزوFastatin في المعالجة الوقاية لخفض الكوليستيرول والشحوم لدى المرضى المعرضين لخطر حدوث الجلطة لديهم والمضاعفات القلبية الوعائية لدى مرضى السكري والمرض القلبي الوعائي.
- فهو يخفض مستويات LDL والشحوم الثلاثية TG في الدم ويرفع مستويات HDL في الدم.
- وقد حذرت FDA من بعض الآثار الجانبية مثل انحلال العضلات والسمية الكلوية.
- ❖ المقدار اليومي: يعطى بمقدار 5-40 ملغ يومياً (مرة واحدة) مع أو بدون الطعام.

□ مشتقات حمض الفيبريك Fibric Acid Derivatives

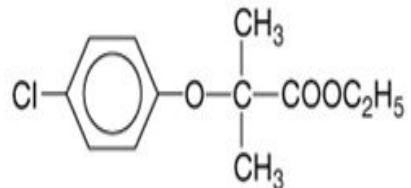
يعتبر حمض الفيبريك المركب الأساسي للعديد من الأدوية الخاضعة لتركيز الكوليستيرول والشحوم الثلاثية.

Fibric Acid Derivatives

- Also known as fibrates
- These drugs primarily effect the triglyceride levels but may also lower the total cholesterol and LDL cholesterol levels and raise HDL

Mechanism of Action

- Believed to work by activating lipase, which breaks down cholesterol
- Also suppress the release of free fatty acid from adipose tissue, inhibit synthesis of triglycerides in the liver and increase secretion of cholesterol in the bile



❖ البنية الكيميائية:

Ethyl 2-(4-chlorophenoxy)-2-methyl propionate

❖ الصفات:

سائل زيتى عديم اللون إلى أصفر شاحب، له رائحة خفيفة وطعم وصفى، ينحل بالمذيبات العضوية ولا ينحل بالماء، وهو حساس للضوء. أدخل في المداواة عام 1962.

❖ التأثير الدوائى والاستطبابات:

- يتمتع الكلوفيرات بقدرة أكبر من الجيوفيبروزيل على إطراح الكوليستيرول المفرز في الصفراء، كما أنه يزيد من كمية الصفراء المطروحة في البراز.
- يعد الكلوفيرات دواء الاختيار لمعالجة النمط الثالث Type III من فرط شحميات الدم (ثلاثيات الغليسيريد + الكوليستيرول)، حيث يمكن أن يخفض التراكيز الضرورية لثلاثيات الغليسيريد والكوليستيرول ويزيد بشكل بسيط من تركيز HDL.

❖ الآثار الجانبية:

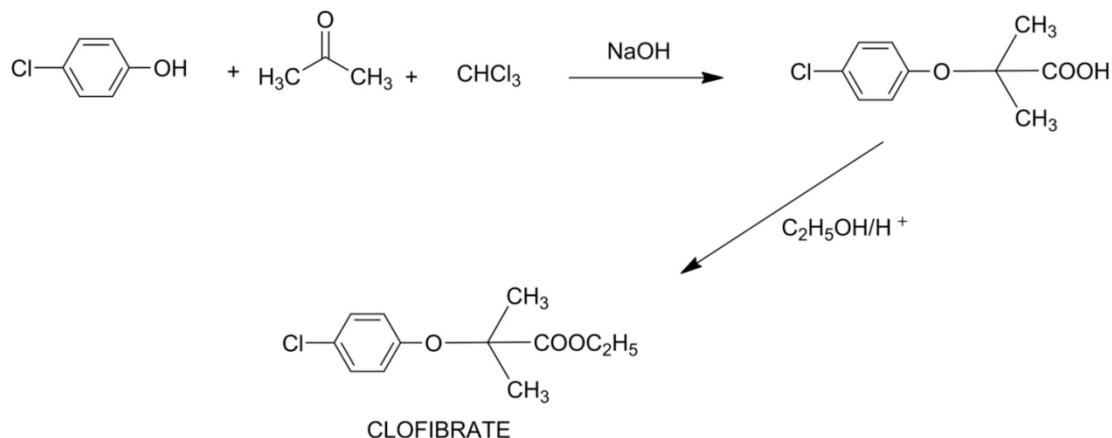
- تترافق المعالجة بالكلوفيرات بالغثيان والدوار، والإضطرابات الهضمية.

❖ التحذيرات:

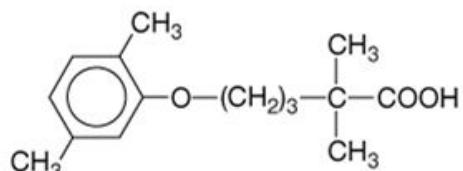
- إذا كان المريض يتناول مضادات التخثر بالتزامن مع الكلوفيرات، فيجب تخفيف الدواء المضاد للتخثر إلى الثلث أو النصف حتى يبقى زمن البروترومبين بحدوده المرغوبة.
- لا ينصح باستعماله عند الحوامل والمرضعات بسبب الخطير الذي يشكله على الأجنة والرضع.

❖ الاصطناع:

يحضر حسب تفاعل ويليامسون Williamson انطلاقاً من تكافُف بارا كلورو فينول مع مزيج من الأسيتون والكلوروفورم.



❖ الجرعة: يعطى بمقدار 1-2 غرام يومياً فموياً.



❖ البنية الكيميائية:

2,2-dimethyl-5-(2,5-xylyloxy)valeric acid

❖ التأثير والاستطبابات:

يزيد افراز الكوليستيرول في الصفراء، بالإضافة إلى زيادة كمية الصفراء في البراز. كما أنه ينقص تركيز VLDL والشحوم الثلاثية في المصل، له تأثير بسيط على تركيز الكوليستيرول ويزيد بشكل بسيط من تركيز HDL . يستخدم لعلاج حالات فرط شحوميات الدم

.Hyperlipidemia

❖ الصفات:

بلورات صلبة بيضاء ذات قوام شمعي، قابلة للانحلال في الماء وتنحل في الميتانول.

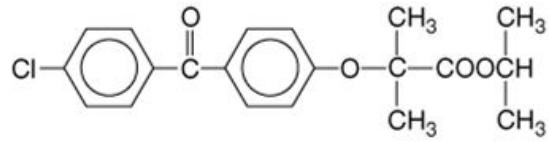
❖ الآثار الجانبية:

اضطرابات هضمية، آلام عضلية، وزيادة في تشكل الحصيات الصفراوية .Biliary Calculi

❖ الجرعة:

فموياً 1-2 غرام يومياً. يحتاج لأربعة أسابيع كي يظهر تأثيره باعتباره خافض لشحوم الدم.

❖ المعايسنة: باستخدام HPLC



❖ البنية الكيميائية:

1-methylethyl 2-[4-(4-chlorobenzoyl)phenoxy]-2-methylpropanoat.

❖ الصفات:

يوجد بشكل مسحوق بلوري أبيض، لا ينحل بالماء وقليل الانحلال بالغول.

❖ الاستعراف:

يعطي طيف وصفي في الأشعة تحت الحمراء IR ودرجة الانصهار 79-82°C.

❖ المقايسة: باستخدام HPLC

❖ علاقة البنية بالتأثير:

➢ يملك الفينوفيفيرات ملامح بنوية متشابهة مع بنية الكلوفيفيرات والفرق الرئيس أنه يحمل حلقة عطرية ثانية.

➢ إن وجود هذه الحلقة الثانية يضفي عليه خاصية الألفة للشحم أكثر فينحل في الشحوم وهذا يؤدي إلى زيادة قوته الفارماكولوجية في تخفيض شحميات الدم.

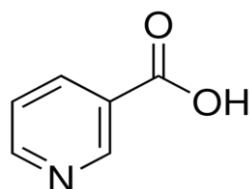
➢ إن هذا التعديل في البنية يؤدي إلى تخفيض مقداره اليومي المطلوب أكثر مما للكلوفيفيرات والجيوفيفيروزيل.

❖ الجرعة والاستعمال:

في معالجة فرط شحميات الدم يعطى بمقدار 400-200 ملغ مقسمة إلى عدة جرعات تؤخذ مع الطعام.

□ حمض النيكوتينيك (النياسين)

Nicotinic Acid (Niacin)



❖ البنية الكيميائية:

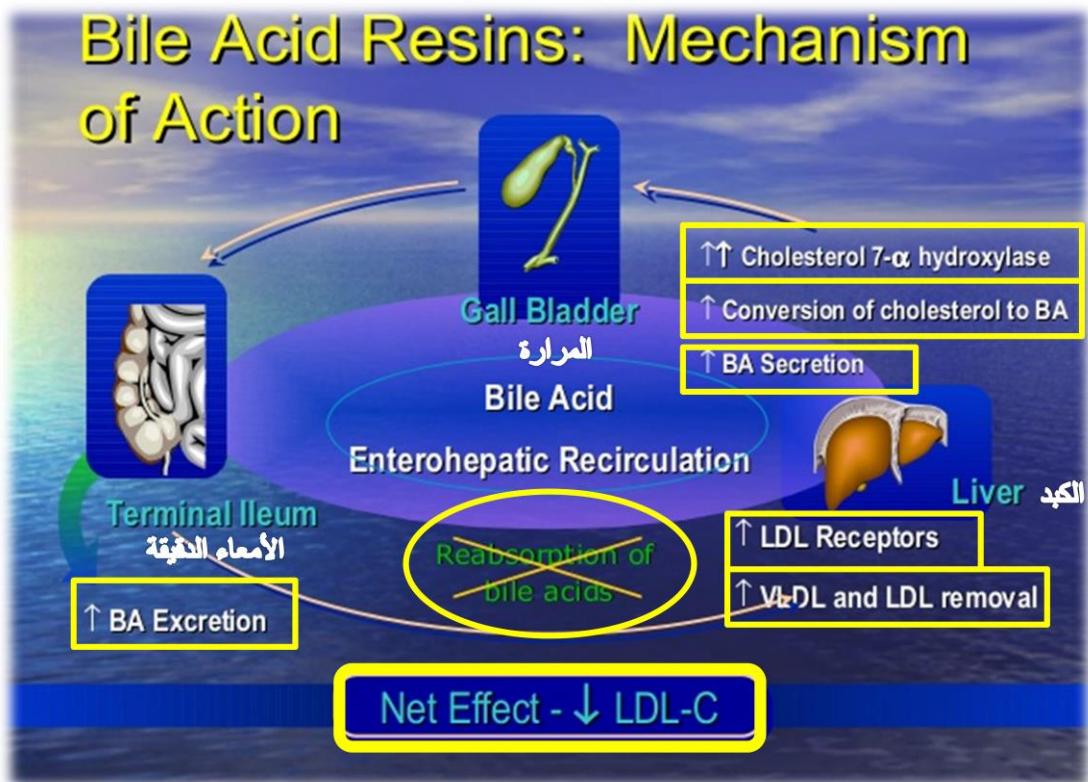
Pyridine-3-carboxylic acid

❖ آلية التأثير:

- يخفض حمض النيكوتينيك الاصطناعي الحيوي لـ **VLDL** وبالتالي منتجاته اللازمية **IDL**.
- يخفض مستويات الكوليستيرول اللازمية بسبب تخفيض الـ **LDL** الناجمة عن الـ **VLDL**.
- يفيد في معالجة كل أنماط فرط شحميات الدم ما عدا النمط **I** عندما يستعمل بجرعات أكبر من تلك التي تستعمل بوصفه فيتاميناً (400-200 ملغ عند معالجة مرض البيلاغرا **Pellagra** مقسمة إلى عدة جرع في أثناء الطعام).
- رغم أنه دواء الاختيار لمعالجة فرط شحميات الدم النمط **II** فإن استعماله محدود بسبب تأثيراته الثانوية (موضع أو عية).
- ❖ المقدار اليومي:
عند معالجة فرط شحميات الدم النمط **II**: 6-3 غرام مقسمة إلى عدة جرع أثناء الطعام (لأجل تخفيض تخریش المعدة).

□ راتجيات احتجاز الحموض الصفراوية

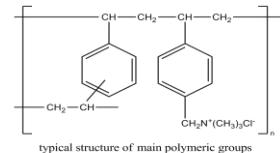
Bile Acid Sequestrant Resins



الأدوية الرئيسية



راتين الكوليستيرامين Cholestyramine Resine



❖ البنية الكيميائية:

هو الشكل الكلوريدي لبلمر مشترك Copolymer للستيرين ثانوي ڤينيل بنزن مع مجموعات وظيفية للأمونيوم الرباعي.

❖ آلية التأثير:

❖ بعد إعطائه فموياً يبقى هذا البوليمر في الجهاز الهضمي حيث تتبادل أيونات الكلور مع الحموض الصفراوية في الأمعاء الدقيقة ثم يطرح المركب الناتج بشكل أملاح صفراوية في البراز.

❖ وبذلك يمنع امتصاص الدسم من الجهاز الهضمي فالحموض الصفراوية تقوم بدور استحلابي تسمح بامتصاص الدسم عبر الجهاز الهضمي.

❖ بالإضافة لذلك فإن نقص الحموض الصفراوية (التي طرحت عبر الجهاز الهضمي ولم يتم إعادة امتصاصها بسبب ترسبها باعتبارها أملاح) يعرض الخلايا الكبدية لتصنع حموضاً

صفراوية جديدة مما ينقص كمية الكوليستيرول في الجسم لأن الكوليستيرول هو مصدر تصنيع الحموض الصفراوية الذي يتم في الكبد.

❖ التأثير الدوائي والاستعمال:

➢ يفيد راتين الكوليسترامين في تخفيف شحوم البلازما، فتخفيض كميات الحموض الصفراوية المعاد امتصاصها يؤدي إلى زيادة تقويض الكوليستيرول في الكبد إلى حموض صفراوية، وبالتالي خفض الكوليستيرول في المصل.

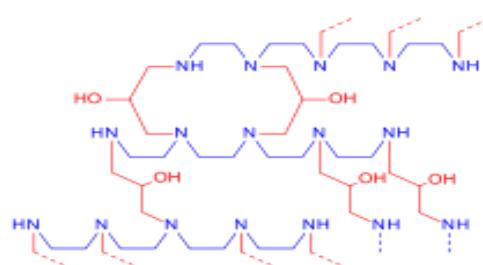
➢ يعد راتين الكوليسترامين أحد أكثر الأدوية مأمونية بسبب إنه بوليمر غير ذواب لا يمتص من قبل جهاز الهضم فلا يسبب سمية.

❖ الآثار الجانبية:

الإمساك هو العرض الأكثر شيوعاً، يمكن أن يرتبط مع بعض مكونات الطعام ومع بعض الأدوية.

❖ الجرعة: 4-2 غرام يومياً.

هيدروكلوريد الكوليستيبول
Colestipol Hydrochloride



❖ البنية الكيميائية:

هو بوليمر مشترك Copolymer ذو وزن جزيئي كبير، غير منحل بالماء.

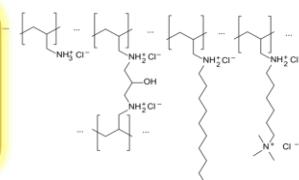
❖ التأثير والاستطبابات:

➢ يعمل هذا المركب على أنه مبادل للأيونات بطريقة مماثلة للكوليسترامين.

➢ ينقص الكوليستيبول تركيز الكوليستيرول دون أن يؤثر على مستوى الشحوم الثلاثية ويبعد أنه مناسب لعلاج حالات فرط شحميات الدم من النمط II.



الكوليسيفلام
Colesvelam (Welchol®)



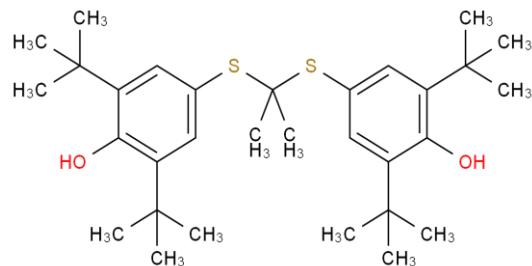
❖ البنية الكيميائية:

الكوليسيفلام هو أحد الأدوية الحديثة من هذه المجموعة. بنيته تشبه بنية الكوليستيبول والكوليسترامين، لكنها لا تحتوي على أيونات الكلوريد وبالتالي الكوليسيفلام ليس راتيناً مبادلاً للأيونات.

❖ التأثير والاستطبابات:

➢ يتميز الكوليسيفيلام عن المركبين السابقين بأن استعماله لا يسبب الإمساك Constipation (مشكلًا رابطًا هيدروجينيًّا إما مع حموض الصفراء أو الماء) وهذا يؤدي بدوره إلى إنتاج مواد لينة تشبه الهلام سهلاً الإفراغ.

□ مركبات مختلفة البنية



❖ البنية الكيميائية:

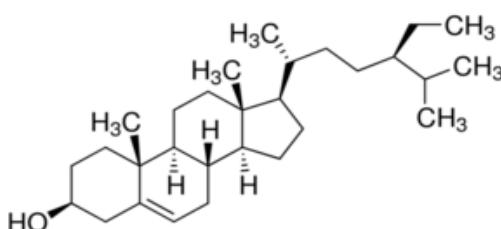
البروبوكول مادة كيميائية كان قد جرى تطويرها لأجل الصناعات المطاطية والبلاستيكية في السبعينيات من القرن الماضي.

تملك بنيته مجموعتي بوتيل فينول رباعية مرتبطة بجسر dithiopropylidene مما يكسبها خواص أليفة للشحم ومضادة للأكسدة قوية.

❖ التأثير والاستطبابات:

➢ يسبب استعماله عند البشر تخفيفاً لمستويات الكوليستيرول الكبدي والبلازمي، ولكنه لا يخفض الشحوم الثلاثية.

➢ يستعمل لتخفيض مستويات الـ LDL في حالة فرط البروتينات الشحمية.



❖ البنية الكيميائية:

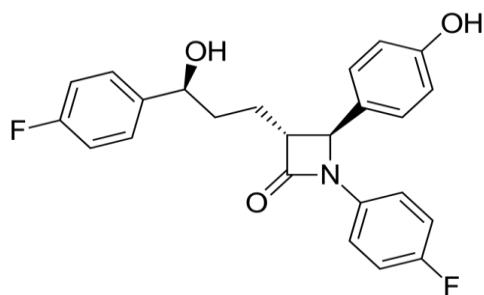
السيتوكستيرول هو ستيروال نباتي له بنية كيميائية مشابهة للكوليستيرول باستثناء وجود متبادل من الإيتيل على الموضع 24 في السلسلة الجانبية.

❖ التأثير:

➢ آلية تأثير هذا المركب غير محددة بدقة ولكنه يعتقد بأنه يمنع امتصاص الكوليستيرول من الجهاز الهضمي.

➢ يمتص هذا المركب بشكل ضعيف جداً من الجهاز الهضمي ويبدو أنه يتنافس مع الكوليستيرول على أماكن الامتصاص في الأمعاء.

إيزيتيماب Ezetimibe



❖ البنية الكيميائية:

(3R,4S)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl) propyl] -4-(4-hydroxyphenyl) azetidin-2-one

ينتمي ايزيتيميب إلى مجموعة 2-أزيتيديون المثبطة لامتصاص الكوليستيرول والمستعمل بشكل واسع في معالجة ارتفاع الدسم.

❖ التأثير الدوائي والاستعمال:

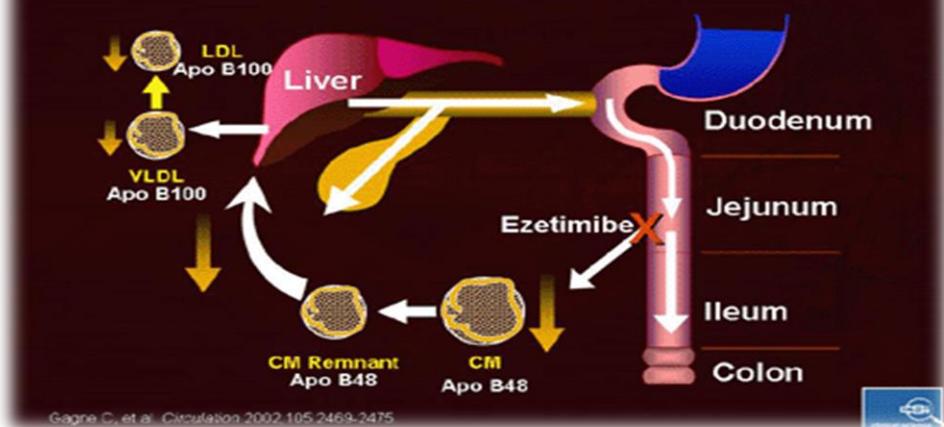
➢ هو عبارة عن طليعة دواء، خافض لفرط شحميات الدم ويفيد في تخفيف مستويات الكوليستيرول.

➢ يعمل من خلال تخفيف امتصاص الكوليستيرول في الأمعاء عبر منع امتصاص الستيرول.

➢ يستخدم إما كعلاج وحيد أو بالمشاركة مع أدوية أخرى خصوصاً الستاتينات.

➢ المقدار اليومي:
يعطى إيزيتيماب بمقدار 10 ملغم مرة واحدة يومياً.

Ezetimibe: Mechanism of Action



Gagne C, et al. Circulation 2002;105:2469-2475

المشاركات الدوائية للأدوية الخافضة للدسم

استخدمت عدة مشاركات دوائية من أجل الحصول على النتيجة الأفضل لمرضى ارتفاع الشحوم في الدم:

- تم استخدام الراتنجيات احتجاز الحموض الصفراوية بالمشاركة مع النياسين أو أحد مركبات الستاتين بشكل واسع لمرضى ارتفاع شحوم الدم. ولكن استخدام مركبات مثل الكوليسترامين لفترة طويلة ليس جيداً بسبب الآثار الجانبية لمثل هذا المركب.
- المعالجة الذهبية اليوم هي استخدام أحد مركبات الستاتين بالمشاركة مع النياسين أو الجيمفيبروزيل.
- لقد تم منذ عام 2004 اعتماد السيمفاستاتين بالمشاركة مع ايزيتيميب، حيث يعمل الستاتين على خفض الكوليستيرول داخل الجسم والإيزيتيميب يمكن أن يخفض الكوليستيرول الممتص عن طريق الأغذية.