

كلية: الصيدلة	مقرر: الكيمياء الدوائية الصيدلانية 1
الرمز: PHCC629	مدرس المقرر: باسمه عروس



# جامعة الشام الخاصة كلية الصيدلة



## الكيمياء الصيدلانية -I-

الجزء النظري

المحاضرة الثالثة

أدوية الجهاز القلبي الوعائي Cardiovascular Agents

الأدوية الخافضة للشحوم أو الأدوية المضادة لفرط شحميات الدم

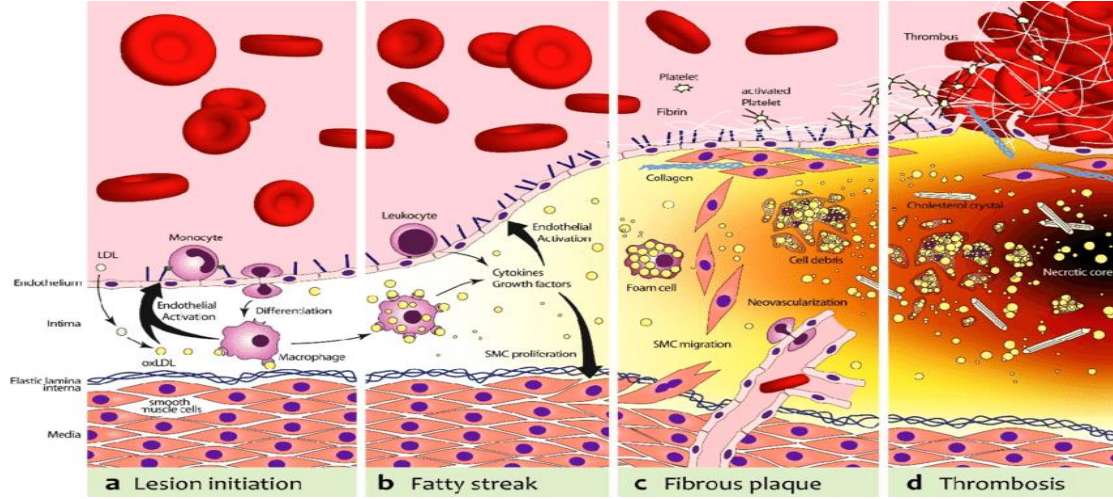
Lipid-Lowering Agents or Anti Hyperlipidemic Agents

د. باسمة عروس

العام الدراسي 2023-2024

## الأدوية الخافضة للشحوم أو الأدوية المضادة لفرط شحميات الدم

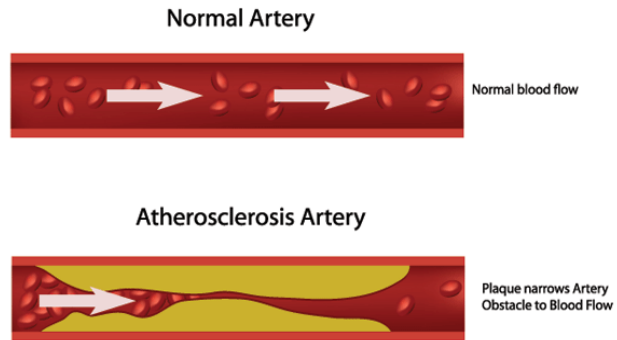
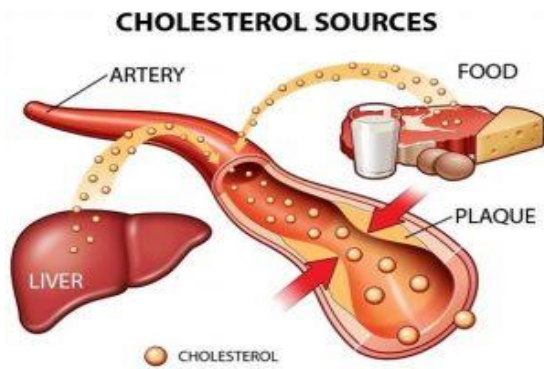
### Lipid-Lowering Agents or Anti Hyperlipidemic Agents

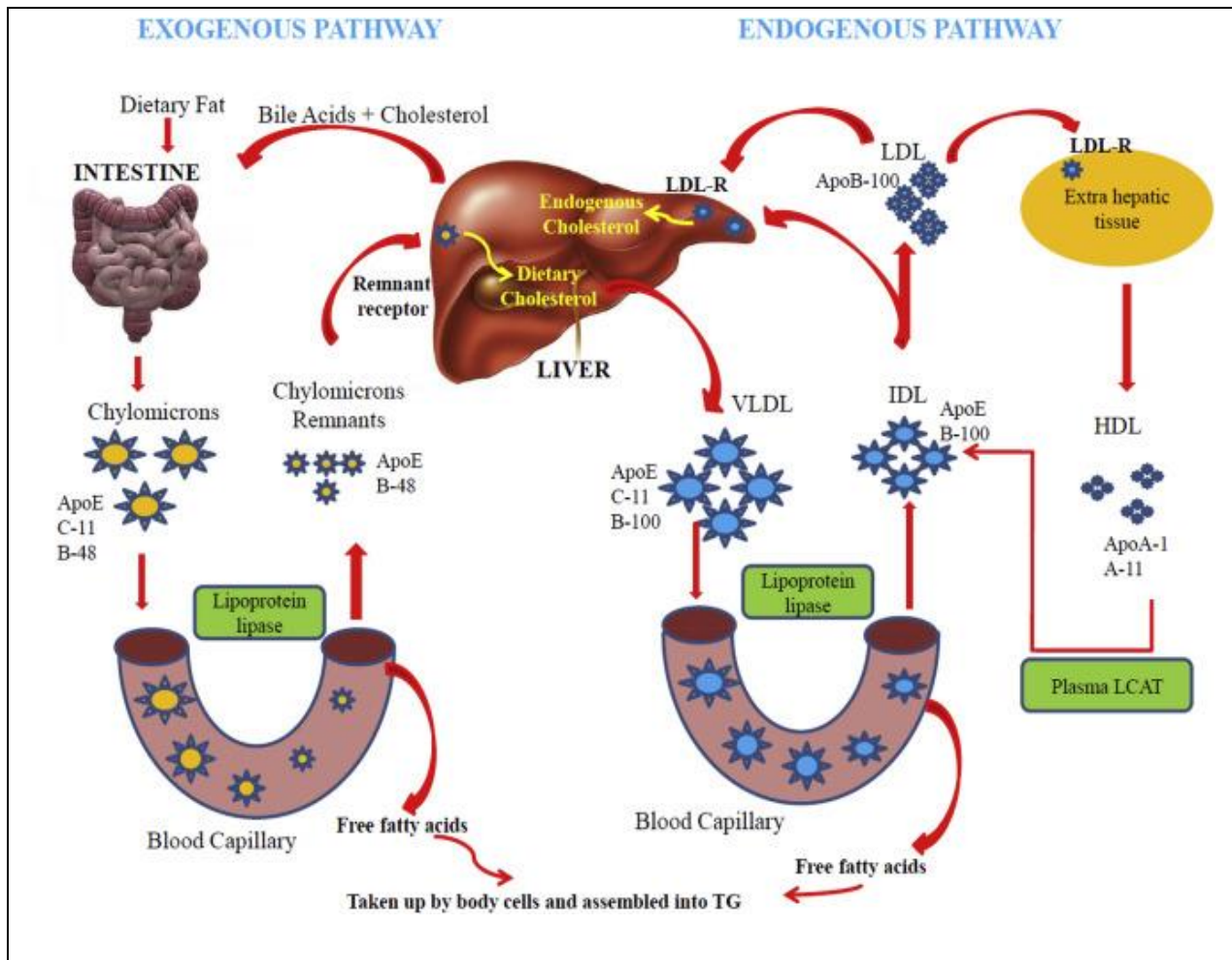


السبب الرئيسي لحدوث الموت في العالم الغربي حالياً هو المرض القلبي الوعائي الذي يشكل فيه التصلب العصيدي Atherosclerotic القسم الأكبر.

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 المؤهب 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.



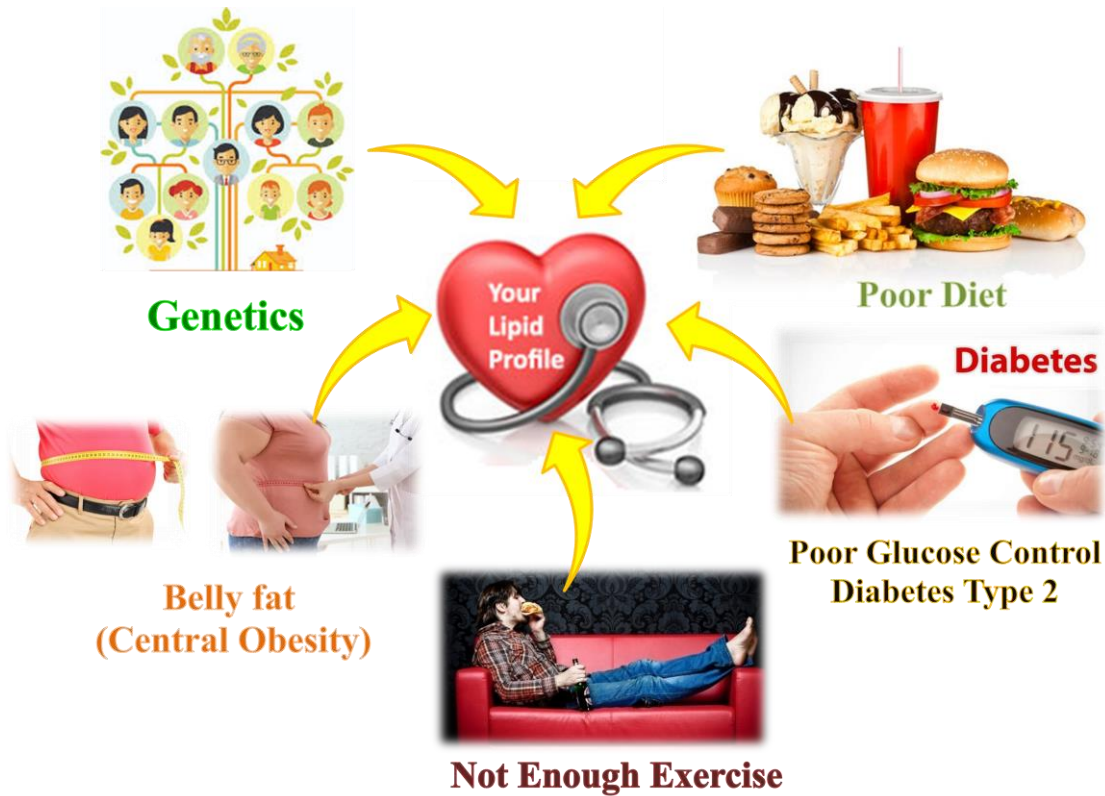


### TRIGLYCERIDE PATHWAY

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

### CHOLESTEROL PATHWAY

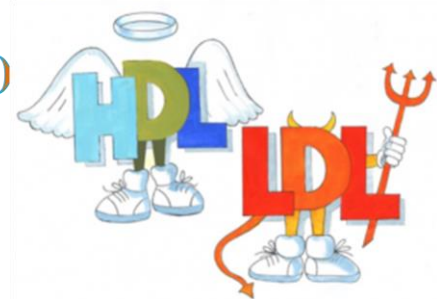
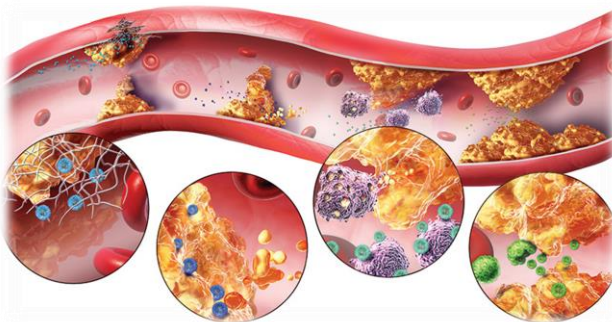
Cholesterol is transported to cells by **LDL** for use in *plasma membranes and steroid synthesis*, while excess cholesterol is moved from cells by **HDL** to be converted by liver into bile



## Lipoprotein Classes أصناف شحوم الدم

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

- ❖ **Chylomicrons**
- ❖ **Very-low-density lipoproteine (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



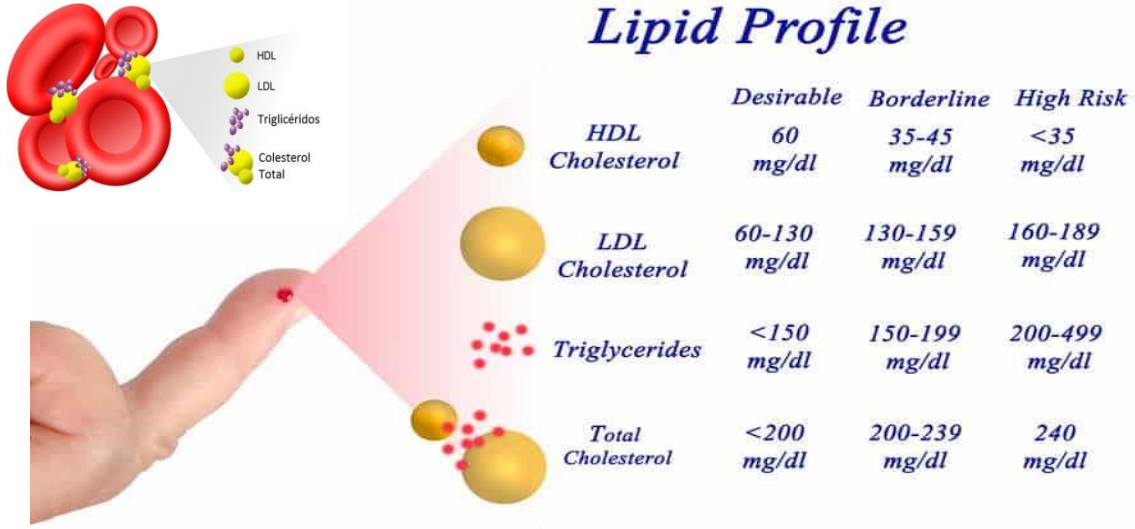
## "Good" Cholesterol - HDL

The HDL cholesterol scrapes away necessary LDL from artery walls, preventing the formation of plaques. That's why HDL cholesterol is commonly called "good".



## "Bad" Cholesterol - LDL

LDL, on the contrary, deposits excess cholesterol on the artery walls, thus promoting plaque formation. For this reason, the LDL cholesterol is defined as "bad".



الأدوية الخافضة للشحوم أو الأدوية المضادة لفرط شحوم الدم

### Lipid-Lowering Agents or Anti Hyperlipidemic Agents

تصنف الأدوية الخافضة لشحوم الدم إلى المجموعات الرئيسية التالية:

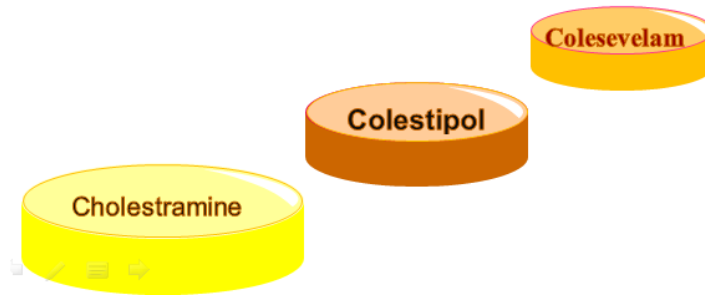
❑ **مثبطات إنزيم هيدروكسي ميتيل غلوتاريل كو إنزيم A ريدوكتاز HMG-CoA Reductase Inhibitors (الستاتينات Statins):**

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

❑ **مشتقات حمض الفيبريك Fibric Acid Derivatives**

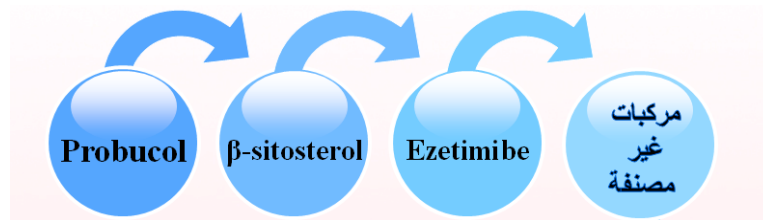


## ❑ راتنجيات احتجاز الحموض الصفراوية Bile Acid Sequestrant Resins



## ❑ حمض النيكوتينيك Nicotinic Acid (النياسين Niacin)

## ❑ 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 بتثبيط إنزيم HMG-CoA reductase المسؤول عن تحويل الـ HMG-CoA إلى mevalonate في مسار الاصطناع الحيوي للكوليستيرول.
- عندما يتوافر 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 إرجاع HMG-CoA بواسطة HMG-CoA reductase.
- إن الـ LDL هو الذي ينقل الكوليستيرول إلى الخلايا المحيطة وهو الذي يحتوي على معظم الكوليستيرول من بين شحوم الدم البلازمية، لذلك من المقبول حالياً أن مستويات الكوليستيرول البلازمية تنخفض بشكل فعال عبر تخفيض مستويات الـ LDL.
- لهذا تعد مستقبلات الـ LDL عاملاً مهماً في خفض مستويات الكوليستيرول البلازمية.
- حيث تلعب مثبطات إنزيم HMG-CoA reductase دوراً رئيساً 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 وسيمفاستاتين Simvastatin وبرافاستاتين Pravastatin مواد طبيعية يستحصل عليها من منتجات تخمر بعض الفطور.
- بينما أتورفاستاتين Atorvastatin وفلوفاستاتين Fluvastatin وروزوفاستاتين Rosuvastatin مركبات صناعية يستحصل عليها بالاصطناع.
- لوفاستاتين وسيفاستاتين مركبات ذات بنية لاكتونية وهي طلائع أدوية Prodrugs يجب أن تستقلب لتتحول إلى الشكل الفعال عن طريق الحلمهة في الكبد لتصبح بشكل- $\beta$  hydroxy acid.
- أما برافاستاتين فهو دواء يؤثر مباشرة ويستعمل بشكل ملح صودي لحمض بيتا هيدروكسي  $\beta$ -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 للدهن 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 المخرش، أو لمنع الاستقلاب قبل الجهازى بعد المرور الكبدي الأول. وتتم آلية تفعيل طليعة الدواء إما بواسطة أنزيمات الاستقلاب أو التنشيط الكيميائي عن طريق الحلمهة أو نزع الكربوكسيل أو عن طريق الأنزيمات والتفاعلات الكيميائية معاً.

➤ تستعمل الستاتينات سريراً لمعالجة:

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

➤ مضادات الاستطباب:

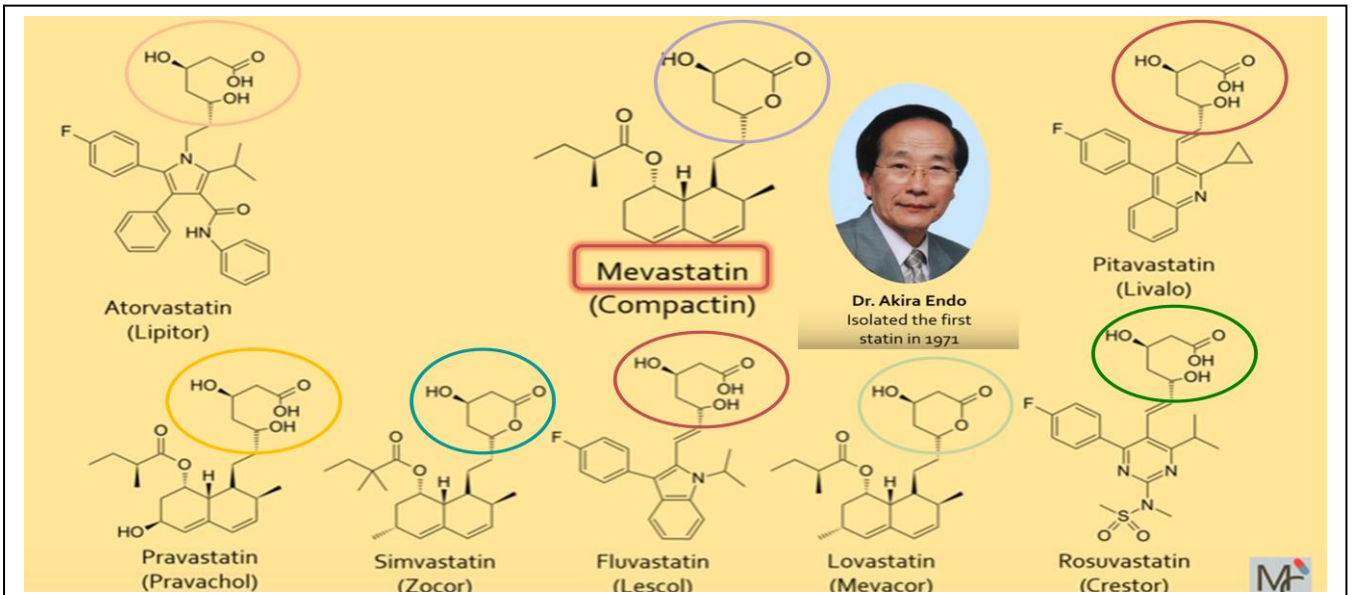
- الحساسية للستاتينات.
- المرضى المصابين بمرض كبدي نشط.
- المرضى ذوي المستويات المرتفعة من إنزيمات الكبد ناقلات الأمين.
- الحمل والإرضاع.

➤ احتياطات الاستعمال:

- قد ترفع مستويات إنزيمات
- الكرياتينين كيناز
- وناقلات الأمين SGOT و SGPT
- 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:

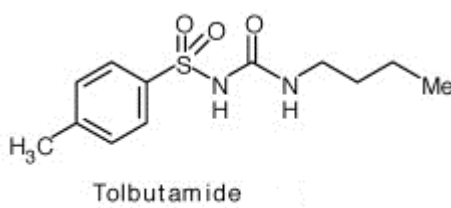
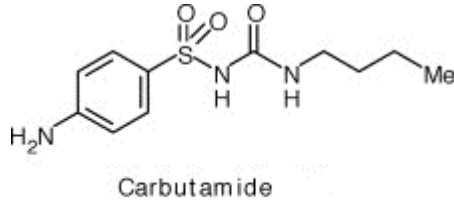
### تعريف الفارماكوفور Pharmacophore:

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

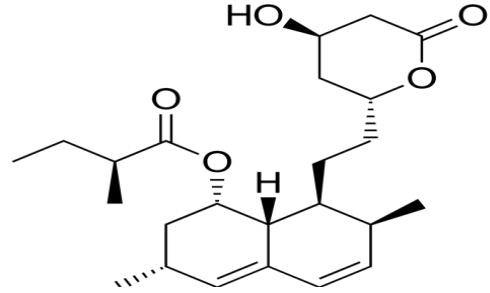
مثال عن الفارماكوفور :

دواء كاربوتاميد Carbutamide ينتمي لمجموعة سلفونيل يوريا ويملك تأثير خافض لسكر الدم بالإضافة لامتلاكه تأثير كمضاد حيوي ضد الجراثيم، والسبب في هذا التأثير الحيوي المختلف هو احتوائه على فارماكوفورين مختلفين في تركيبه الكيميائي حيث أن كلا منهما مسؤول عن تأثير حيوي محدد.

دواء تولبوتاميد Tolbutamide ينتمي أيضاً لمجموعة سلفونيل يوريا ويملك تأثير خافض لسكر الدم فقط دون امتلاكه أي تأثير مثبط لنمو الجراثيم والسبب في ذلك عدم احتوائه على بنية الفارماكوفور المسؤول عن التأثير الكابح لنمو الجراثيم (حيث يوجد مجموعة ميتيل في الموقع بارا من حلقة الفينيل في حين الدواء الأول carbutamide يحوي 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] (2S)-2-methyl butanoate

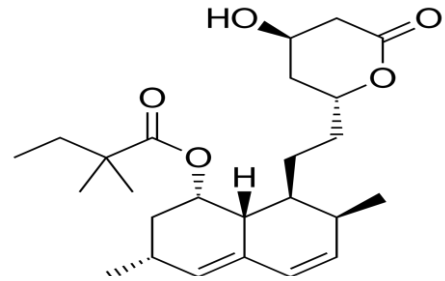
إنتاج شركة Merck 1979 وموافقة FDA 1987.

❖ التأثير الدوائي والاستعمال:

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

❖ المقدار اليومي:

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



❖ البنية الكيميائية:

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

إنتاج شركة Merck وأدخل في المداواة عام 2004.

❖ التأثير الدوائي والاستعمال:

- يعد السيمفاستاتين مشابه للوفاستاتين، ولهما خواص عديدة متشابهة. فكلاهما يوجد بشكل طليعة دواء يصلان إلى الكبد بهذا الشكل بعد الإعطاء الفموي، ليخضعا إلى عمليات استقلاب مكثفة تنتهي بتحويلهما إلى حموض بيتا هيدروكسي هيبتانويك 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.

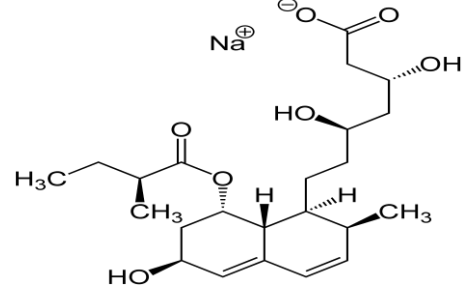
❖ المقدار اليومي:

- في معالجة فرط كوليستيرول الدم وفرط شحميات الدم العالي 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 والجمفبوزيل لأن هذه الأدوية تنقص من اطراح السيمفاستاتين.
- كذلك يزيد السيمفاستاتين من تأثير الوارفارين والديجوكسين.

#### ❖ المقايسة: يتم تحديد كمية المادة باستخدام HPLC



#### ❖ البنية الكيميائية:

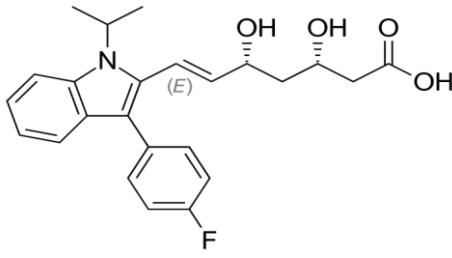
**3R,5R)-7-[(1S,2S,6S,8S,8aR)-6-hydroxy-2-methyl-8-[(2S)-2-methylbutanoyl]oxy-1,2,6,7,8,8a-hexahydro naphthalen-1-yl]-3,5-dihydroxy heptanoic acid**

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 للمركبين السابقين وهذا مما يفسر هذه الخاصية.
- 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 الايستر اللاكتوني الأليف للشحم.
- إن إعطاء الكوليسترامين الفموي يعيق امتصاص البرافاستاتين لأنه يرتبط معه، في حين أن السيمفاستاتين والوفاستاتين أقل تأثراً لعدم وجود مجموعة كربوكسيلية.
- ❖ المقايسة: باستخدام HPLC.
- ❖ المقدار اليومي: يعطى بمقدار 10-40 ملغ يومياً (مرة واحدة مساءً).





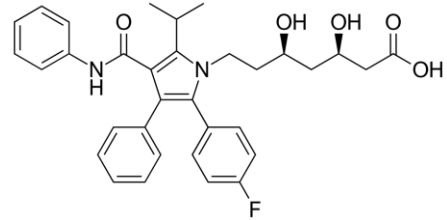
فلوفاستاتين  
statin  
Lescol®

#### ❖ البنية الكيميائية:

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

#### ❖ الاستعمال:

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



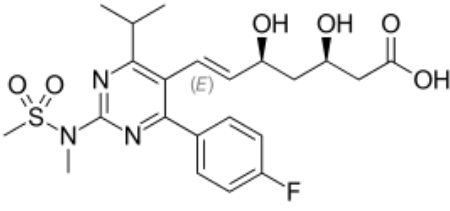
#### ❖ البنية الكيميائية:

(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 الصناعي أيضاً على مجموعة حمض هيبثانويك والذي يلعب دوراً هاماً في تثبيط إنزيم HMG-CoA Reductase.
- بالرغم من أن مجموعة حمض الهيبثانويك تؤدي إلى أن يكون المركب محبباً للماء إلا أن المجموعات الوظيفية الأخرى جعلته أكثر ألفة للدهن وبالتالي فإنه يصل إلى الجهاز العصبي المركزي ويسبب 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 والتأثير:

- يحتوي هذا المركب الصناعي أيضاً على سلسلة جانبية هي سلسلة حمض بيتا هيدروكسي هيبتانويك والذي يلعب دوراً هاماً في تثبيط إنزيم HMG-CoA Reductase.
- يستعمل روزوفاستاتين في المعالجة والوقاية لخفض الكوليستيرول والدهون لدى المرضى المعرضين لاختطار حدوث الجلطة لديهم والمضاعفات القلبية الوعائية لدى مرضى السكري والمرض القلبي الوعائي.
- فهو يخفض مستويات LDL والدهون 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 الفبيريك Fibric Acid Derivatives

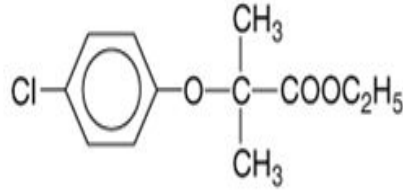
يعتبر حمض الفبيريك المركب الأساسي للعديد من الأدوية الخافضة لتركيز الكوليستيرول والشحوم الثلاثية.

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

❖ التأثير الدوائي والاستطبابات:

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

❖ الآثار الجانبية:

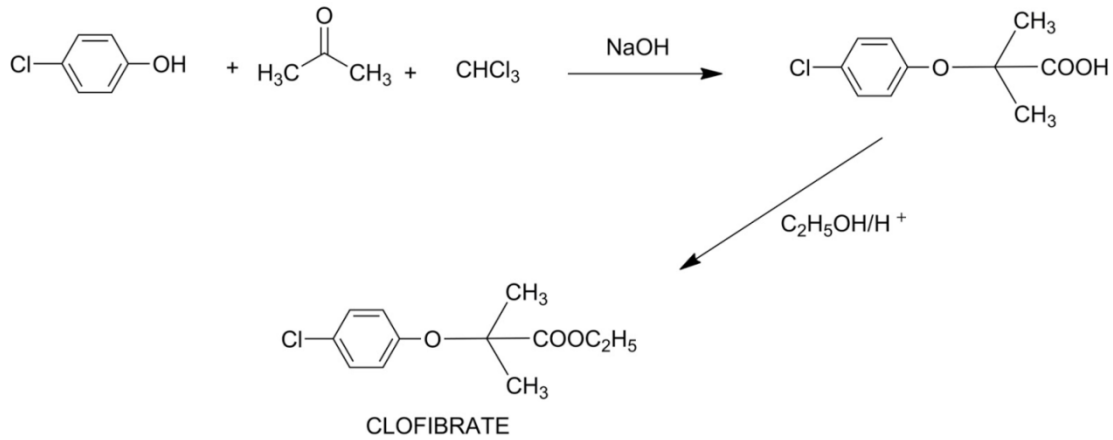
- تترافق المعالجة بالكلوفيفيرات بالغثيان والدوار، والإضطرابات الهضمية.

❖ التحذيرات:

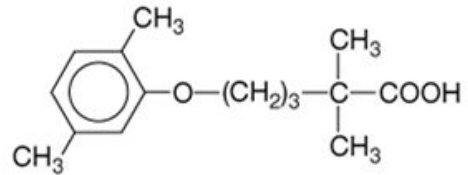
- إذا كان المريض يتناول مضادات التخثر بالتزامن مع الكلوفايرات، فيجب تخفيض الدواء المضاد للتخثر إلى الثلث أو النصف حتى يبقى زمن البروترومبين بحدوده المرغوبة.
- لا ينصح باستعماله عند الحوامل والمرضعات بسبب الخطر الذي يشكله على الأجنة والرضع.

## ❖ الاصطناع:

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



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



## ❖ البنية الكيميائية:

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

## ❖ التأثير والاستطبابات:

يزيد إفراز 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 شحميات الدم

**Hyperlipidemia.**

## ❖ الصفات:

بلورات صلبة بيضاء ذات قوام شمعي، قابلة للانحلال في الماء وتتحل في الميثانول.

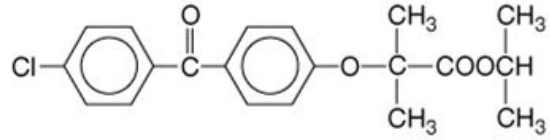
## ❖ الآثار الجانبية:

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

## ❖ الجرعة:

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

## ❖ المقايسة: باستخدام HPLC



❖ البنية الكيميائية:

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

❖ 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 الفينوفبرات ملامح بنيوية متشابهة مع بنية الكلوفبرات والفرق الرئيس أنه يحمل حلقة عطرية ثانية.

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

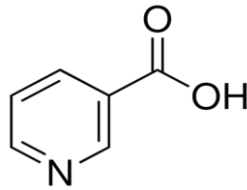
➤ إن هذا التعديل في البنية يؤدي إلى تخفيض مقداره اليومي المطلوب أكثر مما للكلوفبرات والجيمفيبروزيل.

❖ الجرعة والاستعمال:

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



❑ حمض النيكوتينيك (النياسين)  
Nicotinic Acid (Niacin)



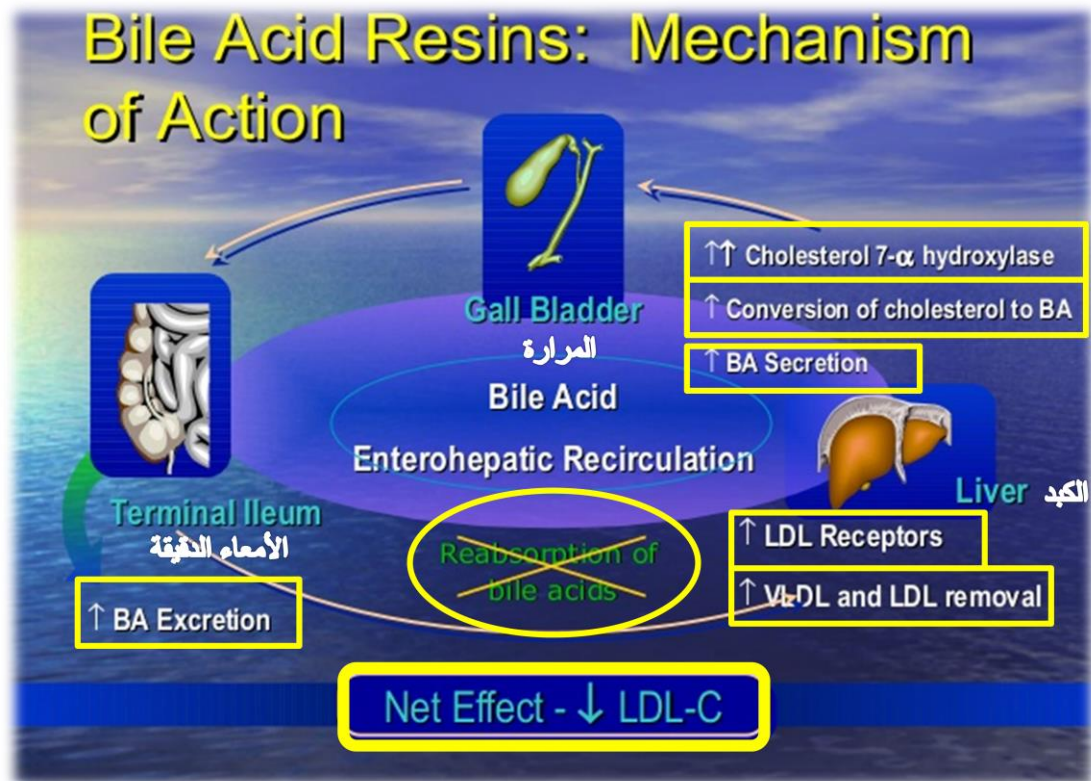
❖ البنية الكيميائية:

Pyridine-3-carboxylic acid

❖ آلية التأثير:

- يخفض حمض النيكوتينيك الاصطناع الحيوي للـ VLDL وبالتالي منتجاته البلازمية LDL وIDL.
  - يخفض مستويات الكوليستيرول البلازمية 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 (200-400 ملغ عند معالجة مرض البيللاغرا Pellagra مقسمة إلى عدة جرعات في أثناء الطعام).
  - رغم انه دواء الاختيار لمعالجة فرط شحميات الدم النمط II فإن استعماله محدود بسبب تأثيراته الثانوية (موسع أوعية).
- ❖ المقدار اليومي:
- عند معالجة فرط شحميات الدم النمط II: 3-6 غرام مقسمة إلى عدة جرعات أثناء الطعام (لأجل تخفيض تخريش المعدة).

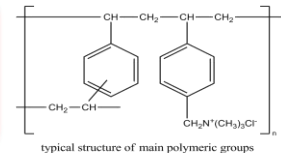
## Bile Acid Sequestrant Resins



## الأدوية الرئيسية



**راتين الكوليستيرامين**  
**Cholestyramine Resine**



❖ البنية الكيميائية:

هو الشكل الكلوريدي لبلمر مشترك Copolymer للسستيرين ثنائي فينيل بنزن مع مجموعات وظيفية للألمونيوم الرباعي.

❖ آية التأثير:

❖ بعد إعطائه فمويًا 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 استقلابي 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) يحرض 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:

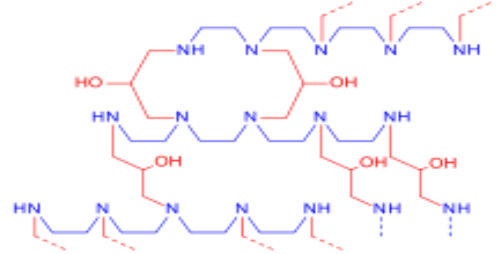
- يفيد راتين الكوليستيرامين في تخفيض شحوم البلازما، فتخفيض كميات الحموض الصفراوية المعاد امتصاصها يؤدي إلى زيادة تقويض الكوليستيرول في الكبد إلى حموض صفراوية، وبالتالي خفض الكوليستيرول في المصل.
- يعد راتين الكوليستيرامين أحد أكثر الأدوية مأمونية بسبب إنه بوليمر غير ذواب لا يمتص من قبل جهاز الهضم فلا يسبب سمية.

❖ الآثار الجانبية:

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

❖ الجرعة: 2-4 غرام يومياً.

### هيدروكلوريد الكوليستيبول Colestipol Hydrochloride



❖ البنية الكيميائية:

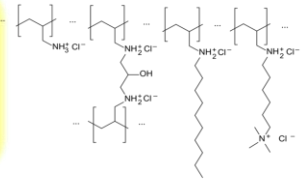
هو بلمر مشترك Copolymer ذو وزن جزيئي كبير، غير منحل بالماء.

❖ التأثير والاستطبابات:

- يعمل هذا المركب على أنه مبادل للأيونات بطريقة مماثلة للكوليستيرامين.
- ينقص الكوليستيبول تركيز الكوليستيرول دون أن يؤثر على مستوى الشحوم الثلاثية ويبدو أنه مناسب لعلاج حالات فرط شحميات الدم من النمط II.



### الكوليسفيلام Colesvelam (Welchol®)



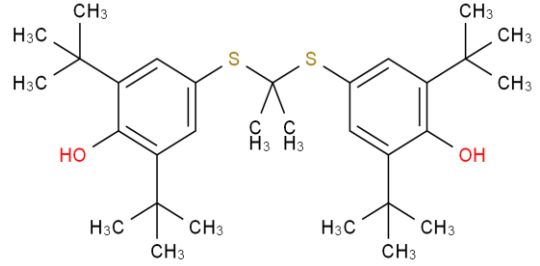
❖ البنية الكيميائية:

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

❖ التأثير والاستطبابات:

➤ يتميز الكوليستيفلام عن المركبين السابقين بأن استعماله لا يسبب الإمساك **Constipation**. وذلك أنه يستطيع التقاط الماء بسبب الفته لجذر الهيدروكسيل (مشكلاً رابطاً هيدروجينياً إما مع حموض الصفراء أو الماء) وهذا يؤدي بدوره إلى إنتاج مواد لينة تشبه الهلام سهلة الإفراغ.

### □ مركبات مختلفة البنية



#### ❖ البنية الكيميائية:

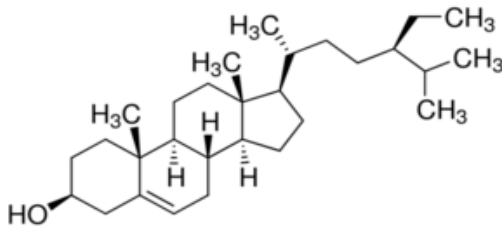
البروبوكول مادة كيميائية كان قد جرى تطويرها لأجل الصناعات المطاطية والبلاستيكية في السيتينيات من القرن الماضي.

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

#### ❖ التأثير والاستطبابات:

➤ يسبب استعماله عند البشر تخفيضاً لمستويات الكوليستيرول الكبدي والبلازمي، ولكنه لا يخفض الشحوم الثلاثية.

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



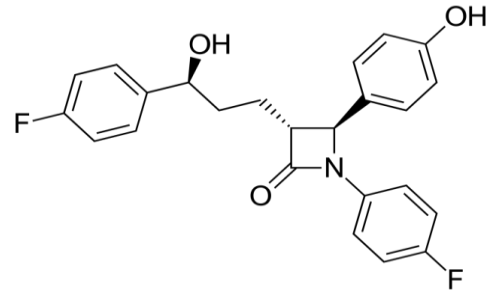
#### ❖ البنية الكيميائية:

السيتوستيرول هو ستيروول نباتي له بنية كيميائية مشابهة للكوليستيرول باستثناء وجود متبادل من الإيتيل على الموقع 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.



#### ❖ البنية الكيميائية:

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

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

#### ❖ التأثير الدوائي والاستعمال:

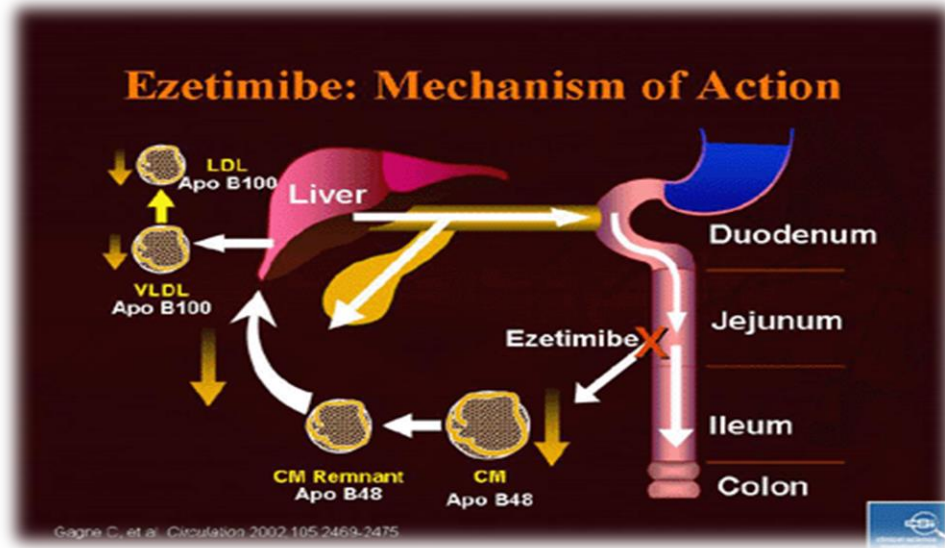
➤ هو عبارة عن طليعة دواء، خافض لفرط شحميات الدم ويفيد في تخفيض مستويات الكوليستيرول.

➤ يعمل من خلال تخفيض امتصاص الكوليستيرول في الأمعاء عبر منع امتصاص السستيرول.

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

➤ المقدار اليومي:

يعطى إيزيتيميب بمقدار 10ملغ مرة واحدة يومياً.





## المشاركات الدوائية للأدوية الخافضة للدهن

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 استخدام السيمفاستاتين بالمشاركة مع ايزيتيميب، حيث يعمل الستاتين على خفض الكوليستيرول داخل الجسم والايزيتيميب يمكن أن يخفض الكوليستيرول الممتص عن طريق الأغذية.