

Drugs for Hyperlipidemia

الأدوية الخافضة لفرط شحوم الدم

Dr. Shadi HOMSI

28.8.2016

1

TREATMENT GOALS

- The **occurrence of CHD** is positively associated with high total cholesterol and more strongly with elevated LDL-C.
- Reduction of LDL-C is the primary goal of cholesterol-lowering therapy.

أهداف معالجة فرط شحوم الدم

❖ يتعلق حدوث مرض القلب الاكليلي بالمستويات المرتفعة من الكوليسترول الكلي وبشكل خاص بارتفاع مستويات الكوليسترول منخفض الكثافة .

❖ ولذا يعد الهدف الرئيسي من العلاج الخافض للكوليسترول هو خفض مستويات LDL-C.

5

A. Treatment options for hypercholesterolemia

- Lifestyle changes → modest ↓ LDL-C and ↑ HDL-C.
- Treatment with HMG CoA reductase inhibitors (statins) is the primary treatment option for hypercholesterolemia.
- Statin therapy is recommended for four major groups.

خيارات علاج فرط الكولسترول في الدم

- ❖ يؤدي تغيير نمط الحياة إلى انخفاض بسيط في مستويات الكولسترول منخفض الكثافة وارتفاع بسيط في مستويات الكولسترول عالي الكثافة .
- ❖ تعد المعالجة بالستاتينات الخيار العلاجي الأساسي لفرط كولسترول الدم.
- ❖ ينصح بالمعالجة بالستاتينات في المجموعات المرضية الأربع الأساسية.

6

B. Treatment options for hypertriglyceridemia

- Diet and exercise are the primary modes of treating hypertriglyceridemia.
- Niacin and fibric acid derivatives are the most efficacious in lowering TGs.
- Omega-3 fatty acids (fish oil) in adequate doses may also be beneficial.
- TGs reduction is a secondary benefit of the statins.

خيارات علاج فرط الكولسترول في الدم

- ❖ تعد الحمية والتمارين الفيزيائية أساسية في علاج فرط ثلاثيات الغليسيريد في الدم.
- ❖ أكثر الأدوية فعالية في خفض ثلاثيات الغليسيريد هي النياسين ومشتقات حمض الفيبريك.
- ❖ يمكن أن تكون الأحماض الدسمة أو ميغا-3 (زيت السمك) مفيدة بالجرعات المناسبة منها.
- ❖ يعد خفض ثلاثيات الغليسيريد هدف ثانوي (إضافي) للمعالجة بالستاتينات.

7

DRUGS FOR HYPERLIPIDEMIA

- May be used alone or in combination.
- Drug therapy should always be accompanied by lifestyle modifications.

❖ من الممكن استعمال هذه الأدوية بشكل مفرد أو بالمشاركة.
❖ يجب أن تترافق المعالجة الدوائية الخافضة للدهون مع تعديل في نمط الحياة.

HMG CoA REDUCTASE INHIBITORS (STATINS)

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

NIACIN

Niacin **NIASPAN, SLO-NIACIN**

FIBRATES

Gemfibrozil **LOPID**
Fenofibrate **TRICOR, LOFIBRA, TRIGLIDE**

BILE ACID SEQUESTRANTS

Colesevelam **WELCHOL**
Colestipol **COLESTID**
Cholestyramine **QUESTRAN, PREVALITE**

CHOLESTEROL ABSORPTION INHIBITOR

Ezetimibe **ZETIA**

OMEGA-3 FATTY ACIDS

Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids **LOVAZA, various OTC preparations**
Icosapent ethyl **VASCEPA**

A. HMG CoA reductase inhibitors (statins)

- 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG CoA) reductase inhibitors (statins) lower elevated LDL-C → ↓ in coronary events and death from CHD.
- first-line treatment for patients with elevated risk of ASCVD.

مثبطات الأنزيم المرجع لـ HMG CoA (الستاتينات)

❖ تخفض الستاتينات مستويات الـ **LDL-C** مما يؤدي إلى خفض حوادث المرض القلبي الاكليلي والوفاة نتيجة هذا المرض.

❖ تعد الستاتينات خط العلاج الأول للمرضى ذوي الخطورة العالية بمرض التصلب العصيدي .

1. Mechanism of action:

Lovastatin,
simvastatin,
pravastatin,
atorvastatin,
fluvastatin,
pitavastatin,
rosuvastatin

Competitive inhibitors of HMG CoA reductase

↓
inhibiting de novo cholesterol synthesis
↓
deplete the intracellular supply of cholesterol
↓
↑ number of cell surface LDL receptors
↓
internalize circulating LDLs.

(↓ cholesterol synthesis and ↑ LDL catabolism)

❖ تؤدي هذه المركبات نتيجة التثبيط التنافسي لأنزيم **HMG CoA reductase** إلى خفض اصطناع الكوليسترول

وزيادة هدم الـ LDLs.

Pitavastatin,
rosuvastatin,
atorvastatin

The most potent LDL-C – lowering statins

followed by simvastatin, pravastatin,
and then lovastatin and fluvastatin.

❖ يعد كل من بيتافاستاتين وروزوفاستاتين و أتورفاستاتين أكثر هذه الستاتينات قوة في خفض مستويات الـ LDLs المصلية.

➤ The statins also **decrease TG levels** and **may increase HDL-C levels**.

❖ كما تخفض الستاتينات مستويات ثلاثيات الغليسيريد وترفع مستويات الـ HDLs المصلية.

10

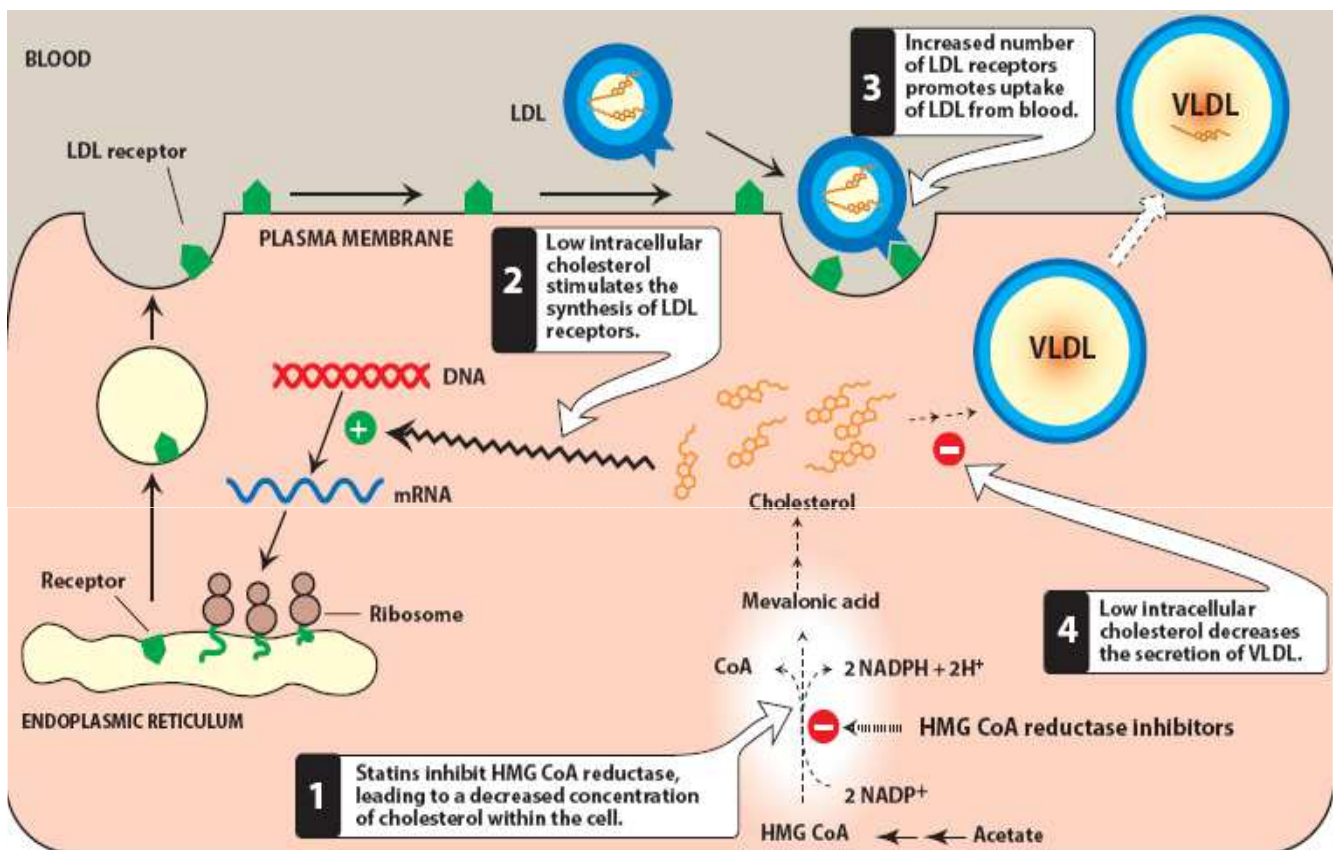


Figure 23.5

Inhibition of HMG CoA reductase by the statin drugs. HMG CoA = 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A; LDL = low-density lipoprotein; VLDL = very-low-density lipoprotein.

2. Therapeutic uses:

- **Effective** in lowering plasma cholesterol levels **in all types of hyperlipidemias**.
- Patients who are **homozygous** for familial hypercholesterolemia lack LDL receptors and, therefore, benefit much less from treatment with these drugs.

الاستعمالات العلاجية

- ❖ تعتبر الستاتينات فعالة في خفض مستويات الكوليسترول البلاسمية في كل أنماط فرط شحوم الدم.
- ❖ المرضى متماثلي اللواقح من الذين يعانون من فرط شحوم الدم العائلي يكون لديهم عوز في مستقبلات الـ LDLs ، لذا فإنهم يستفيدون بشكل أقل بكثير من هذه الأدوية.

12

3. Pharmacokinetics:

- **Lovastatin and simvastatin** are lactones that are hydrolyzed to the active drug. The remaining statins are all administered in their active form.
- **Absorption** of the statins is variable following oral administration.
- All statins are **metabolized in the liver**, with some metabolites retaining activity.
- **Excretion**: principally through **bile and feces**, but some urinary elimination occurs.
- Their **half-lives** are variable.

الحرائك الدوائية

- ❖ كل من **Lovastatin و simvastatin** عبارة عن لاکتونات (**ظليعة دواء**) يجب أن تتم حلمتها إلى الشكل الفعال. في حين أن باقي الستاتينات يتم إعطاؤها بشكلها الفعال.
- ❖ يختلف امتصاص الستاتينات بعد الإعطاء الفموي بحسب المركب المعطى.
- ❖ يتم استقلاب جميع الستاتينات كبدياً، وبعض نواتج الاستقلاب تحتفظ ببعض الفعالية.
- ❖ يتم إخراجها في البراز والصفراء، مع احتمال حدوث بعض الاطراح البولي.
- ❖ تختلف عن بعضها في أعمارها النصفية.

13

Characteristic	Atorvastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pitavastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
Serum LDL cholesterol reduction produced (%)	55	24	34	43	34	60	41
Serum triglyceride reduction produced (%)	29	10	16	18	24	18	18
Serum HDL cholesterol increase produced (%)	6	8	9	8	12	8	12
Plasma half-life (h)	14	1-2	2	12	1-2	19	1-2
Penetration of central nervous system	No	No	Yes	Yes	No	No	Yes
Renal excretion of absorbed dose (%)	2	<6	10	15	20	10	13

Figure 23.6

Summary of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG CoA) reductase inhibitors. LDL = low-density lipoprotein; HDL = high-density lipoprotein.

4. Adverse effects:

- **Elevated liver enzymes** (liver function should be evaluated).
 - Hepatic insufficiency can cause drug accumulation.
- **Myopathy** and rhabdomyolysis.
- May **increase the effect of warfarin**.
- Contraindicated during **pregnancy and lactation**.

التأثيرات الجانبية (التأثيرات الضائرة)

- ❖ تزيد مستويات الأنزيمات الكبدية (يجب تقييم الوظيفة الكبدية) : عدم الكفاية الكبدية يمكن أن تسبب تراكم الدواء.
- ❖ اعتلال العضلات وانحلال الربيدات العضلية (مكونات الألياف العضلية في العضلات المخططة).
- ❖ يمكن أن تؤدي إلى زيادة تأثير الوارفارين.
- ❖ يجب عدم تناول الستاتينات خلال الحمل والإرضاع.

B. Niacin (nicotinic acid)

- Niacin
 - ↓ LDL-C (by 10% to 20%)
 - ↑ HDL-C (The **most effective agent**)
 - ↓ TG (by 20% to 35% at typical doses of 1.5 to 3 grams/day)

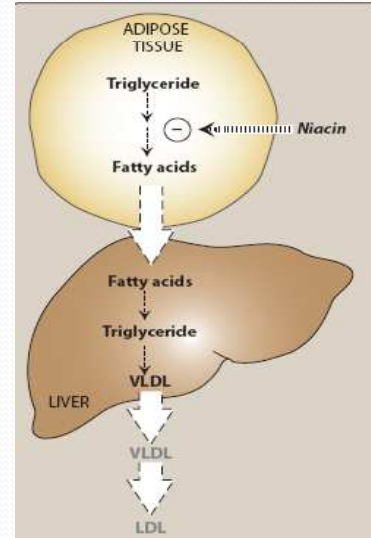
- Niacin can be **used in combination with statins** (lovastatin).

❖ يستعمل النياسين بالمشاركة مع الستاتينات (لوفاستاتين)

1. Mechanism of action:

- **Strongly inhibits lipolysis in adipose tissue,**
 - ↓ **production of FFA** (major precursor for TG synthesis in the liver).
 - ↓ hepatic VLDL production,
 - ↓ LDL-C plasma concentrations.

❖ يثبط النياسين تحلل الشحوم في النسيج الشحمية مما يؤدي إلى خفض الاصطناع الكبدي لـ VLDL و خفض التراكيز البلاسمية لـ LDL-C.



16

2. Therapeutic uses:

- Useful in the treatment of :
 - familial hyperlipidemias.
 - other severe hypercholesterolemias (in combination with other agents).

الاستعمالات العلاجية

❖ مفيد في علاج كل من أنماط فرط شحوم الدم العائلي، وفرط كوليسترول الدم الشديد (بالمشاركة مع العوامل الخافضة الأخرى).

3. Pharmacokinetics:

- Niacin is administered **orally**.
- It is **converted** in the body to **nicotinamide**.
- Niacin, its nicotinamide derivative, and other metabolites are **excreted in the urine**.

الحرائك الدوائية

- ❖ يعطى النياسين فمويا.
- ❖ يتحول في الجسم إلى نيكوتيناميد.
- ❖ يتم إطراره ومستقلباته في البول.

17

4. Adverse effects:

- The most common **side effects** of niacin are:
 - intense cutaneous flush and pruritus.
 - nausea and abdominal pain.
 - hyperuricemia and gout (Niacin inhibits tubular secretion of uric acid).
 - Impaired glucose tolerance and hepatotoxicity.
- The drug should be **avoided in hepatic disease**.

التأثيرات الجانبية (التأثيرات الضائرة)

- ❖ أكثرها شيوعاً: تبيغ (طفح) جلدي وحكة، غثيان وألم بطني، فرط حمض البول في الدم ونقرس (يثبط النياسين الإفراز النببي لحمض البول، عدم تحمل الغلوكوز، سمية كبدية).
- ❖ يجب تجنب تناوله لدى المصابين بالأمراض الكبدية.

18

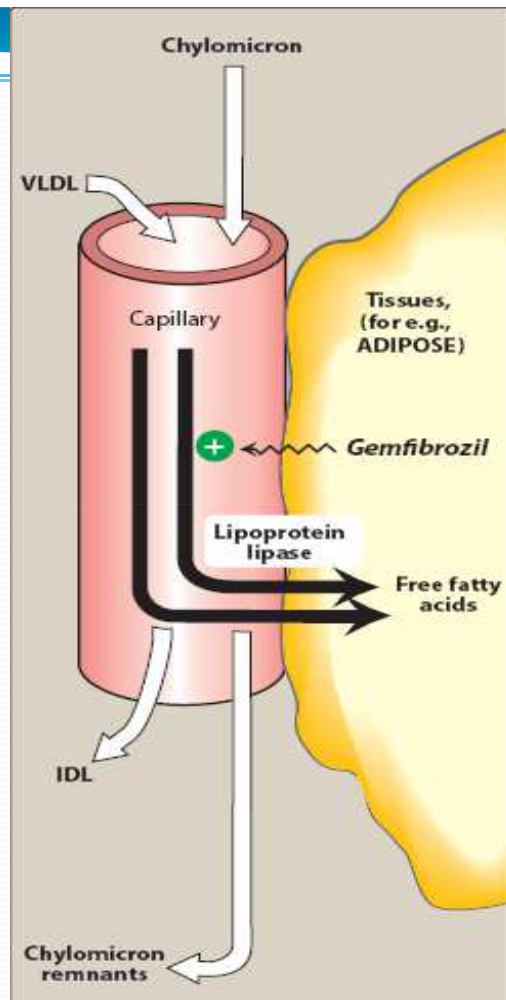
C. Fibrates

Fenofibrate } are derivatives of fibric acid → ↓ serum TGs
gemfibrozil } ↑ HDL levels.

1. Mechanism of action:

- **PPARs** (nuclear receptor) that regulates lipid metabolism.
- **PPARs are activated** upon binding to their natural ligands (fatty acids or eicosanoids) or antihyperlipidemic drugs
→ ↑ expression of lipoprotein lipase → ↓ **TG** concentrations.
- **Fenofibrate is more effective** than gemfibrozil in lowering TG levels.
- Fibrates → ↑ the expression of apo AI and apo AII → ↑ **HDL-C level**.
- ❖ مركبات الفيبيرات (مشتقات حمض الفبيريك) تعمل من خلال تفعيلها للمستقبل النووي **PPARs** الذي يقوم بتنظيم استقلاب الليبيدات من خلال زيادة التعبير الجيني عن أنزيم الليبوبروتين ليباز مما يؤدي إلى خفض تراكيز التري غليسريدات.
- ❖ كما تزيد الفيبيرات التعبير الجيني عن البروتين الموجود في **HDL-C** (apo AI and apo AII) مما يزيد من مستويات **HDL-C**.

19



20

2. Therapeutic uses:

- Used in the **treatment of hypertriglyceridemias**.
- They are **particularly useful in treating type III hyperlipidemia** (in which IDL particles accumulate).

الاستعمالات العلاجية

- ❖ يستعمل في علاج فرط التري غليسيريدي في الدم.
- ❖ مفيد بشكل خاص في علاج فرط شحوم الدم من النمط الثالث (حيث تتراكم جزيئات IDL).

3. Pharmacokinetics:

- Gemfibrozil and fenofibrate are **completely absorbed** after oral administration and **distribute widely, bound to albumin**.
- **Fenofibrate is a prodrug**, which is converted to the active fenofibric acid.
- Both drugs undergo **extensive biotransformation** and are **excreted in the urine as glucuronide conjugates**.

الحرائك الدوائية

- ❖ يمتص كل من جيمفبوزيل وفينوفبرات بشكل كامل بعد الإعطاء الفموي، ويتوزعان في الجسم بشكل كبير، وترتبط بالآلبومين في البلازما.
- ❖ الفينوفبرات عبارة عن طليعة دواء، حيث يتحول إلى الشكل الفعال (حمض الفينوفبريك).
- ❖ يخضع هذان الدواءان إلى عمليات استقلابية مكثفة في الكبد (اندماج غلوكوروني) و تطرح في البول.

21

4. Adverse effects:

- The most common adverse effects are **mild GI disturbances**.
- Form **gallstones** (increased biliary cholesterol excretion).
- **Myositis** (inflammation of a voluntary muscle).
- The use of gemfibrozil is **contraindicated with simvastatin**.
- Both fibrates may **increase the effects of warfarin**.
- Fibrates **should not be used** in patients with **severe hepatic or renal dysfunction** or in patients with **preexisting gallbladder disease**.

التأثيرات الجانبية (التأثيرات الضائرة)

- ❖ أكثرها شيوعا الاضطرابات الهضمية. كما وتسبب تشكيل حصيات في المثانة (نتيجة زيادة إخراج الكوليسترول الصفراوي).
- ❖ التهاب العضلات الارادية.
- ❖ لا يعطى جيمفبوزيل مع السيمفاستاتين.
- ❖ كل من مركبات الفيبرات يمكنها أن تزيد تأثيرات الوارفارين.
- ❖ يجب عدم استعمال الفيبرات لدى مرضى القصور الكبدي أو الكلوي الشديد، أو المرضى الذين يعانون مسبقا من حصيات المثانة.

22

D. Bile acid-binding resins

Cholestyramine
colestipol
colesevelam } → ↓ LDL C (less than those observed with statins).

1. Mechanism of action:

- Cholestyramine, colestipol, and colesevelam are **anion-exchange resins** that bind negatively charged bile acids and bile salts **in the small intestine**.
- The **resin/bile acid complex is excreted in the feces** → ↓ bile acid concentration.
 - ↑ conversion of cholesterol to bile acids in the hepatocytes.
 - ↓ intracellular cholesterol concentrations,
 - ↑ hepatic uptake of cholesterol-containing LDL particles,
 - ↓ **plasma LDL-C** (mediated by an up-regulation of cell surface LDL receptors).

❖ الراتنجات الرابطة للحموض الصفراوية هي عبارة عن راتنجات مبادلة للشوارد السالبة (الشرسبات) حيث تربط الحموض والأملاح الصفراوية المشحونة سلبا في الأمعاء الدقيقة، مما يؤدي بالنتيجة إلى نقص التركيز البلازمي لـ **LDL-C** (متواسطة بزيادة اصطناع مستقبلات LDL على سطح الخلايا).

23

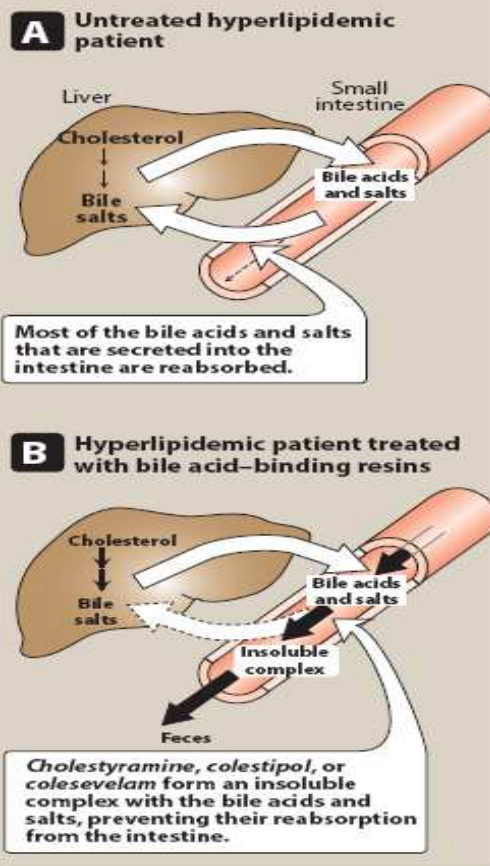


Figure 23.10
Mechanism of bile acid-binding resins.

24

2. Therapeutic uses:

- Are useful for treating **type IIA and type IIB hyperlipidemias**.
- Have **little effect on plasma LDL levels**.
- **Colestesvelam** is indicated for **type 2 diabetes** due to its glucose-lowering effects.

الاستعمالات العلاجية

- ❖ مفيدة في علاج فرط شحوم الدم من النمط IIA و IIB.
- ❖ لها تأثير بسيط على المستويات البلاسمية لـ LDL.
- ❖ يمكن استخدام كولسيفيلام في علاج الداء السكري من النمط الثاني لتأثيراته الخافضة لسكر الدم.

3. Pharmacokinetics:

- After oral administration, they are **neither absorbed** (insoluble in water) **nor metabolically** altered by the intestine.
- Instead, they are **totally excreted in feces**.

الحرائك الدوائية

- ❖ لا تمتص ولا تستقلب في الأمعاء بعد الإعطاء الفموي.
- ❖ يتم إخراجها كلياً في البراز.

25

4. Adverse effects:

- The most common side effects are **GI disturbances** (constipation, nausea).
- Colesevelam has fewer GI side effects than other bile acid sequestrants.
- **May impair the absorption of the fat-soluble vitamins** (A, D, E, and K), and they interfere with the **absorption of many drugs** (ex, digoxin, warfarin, and thyroid hormone) → should be taken at least **1 to 2 hours before, or 4 to 6 hours after**, the bile acid-binding resins.
- These agents **may raise TG levels** and are contraindicated in patients with significant hypertriglyceridemia (≥ 400 mg/dL).

التأثيرات الجانبية (التأثيرات الضائرة)

- ❖ أكثرها شيوعاً الاضطرابات الهضمية (الإمساك، والغثيان). كولسيفيلام أقلها تأثيرات جانبية هضمية).
- ❖ يمكن أن تعيق امتصاص الفيتامينات المنحلة بالدهن (A, D, E, and K)، وأن تتداخل مع امتصاص العديد من الأدوية (الديجوكسين، الوارفارين، الهرمونات الدرقية) وبالتالي يجب تناولها قبل ساعة إلى ساعتين من تناول الراتنجات أو بعد 4 ساعات إلى ست ساعات.
- ❖ يمكن أن تزيد مستويات التري غليسيريدهات ، و لا يستطب بها لدى المرضى الذين لديهم مستويات التري غليسيريده (≥ 400 mg/dL).

26

E. Cholesterol absorption inhibitor

- **Ezetimibe** selectively inhibits absorption of dietary and biliary cholesterol in the small intestine,
 - ↓ in the delivery of intestinal cholesterol to the liver.
 - ↓ hepatic cholesterol stores and ↑ in clearance of cholesterol from the blood.
- Ezetimibe **lowers LDL cholesterol** by approximately 17%.
- Ezetimibe is primarily metabolized in the small intestine and liver via glucuronide conjugation, with subsequent biliary and renal excretion.
- Patients with moderate to severe hepatic insufficiency should not be treated with ezetimibe.
- **Adverse effects** are uncommon with use of ezetimibe.

- ❖ مثبطات امتصاص الكوليسترول (إيزيتيميب) تثبط انتقائياً امتصاص الكوليسترول الغذائي و الصفراوي في الأمعاء الدقيقة، مما يخفض مستويات الكوليسترول LDL بما يقارب 17%.
- ❖ تستقلب بشكل أساسي في الأمعاء الدقيقة والكبد بطريق الاقتران الغلوكوروني، ويتم إخراجها كلياً أو بالصفراء.

- ❖ يجب عدم استعمال إيزيتيميب لدى مرضى القصور الكبدي المتوسط إلى الشديد.

- ❖ لا يوجد التأثيرات الجانبية شائعة مع استعماله.

27

F. Omega-3 fatty acids

- **Omega-3** polyunsaturated fatty acids (PUFAs) are essential fatty acids that are **predominately used for TG lowering**.
- Essential fatty acids **inhibit VLDL and TG synthesis in the liver**.
- The omega-3 PUFAs are found in marine sources (tuna, halibut, and salmon).
- Approximately **4 g** of marine-derived omega-3 PUFAs **daily** :
→ ↓ **serum TGs** by 25% to 30%, with **small ↑ in LDL-C and HDL-C**.
- OTC or prescription fish oil capsules (EPA/DHA) can be used for supplementation.
- The most common **side effects** include GI effects and a fishy aftertaste.
- May increase the effects of anticoagulants or antiplatelets.

❖ الحموض الدسمة متعددة عدم الاشباع (أوميغا 3) تستخدم بشكل أساسي لخفض مستويات التري غليسيرييد.

❖ تثبط اصطناع VLDL و TG في الكبد.

❖ **تخفض المستويات المصلية لـ TG بمقدار 25% to 30%** ، مع ارتفاع بسيط في مستويات كل من

LDL-C و HDL-C.

❖ **التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعا تشمل التأثيرات الهضمية، وطعم السمك.**


❖ **يمكن أن تزيد من تأثيرات مضادات التخثر و مضادات تكس الصفحات.**

28

G. Combination drug therapy

- It is often necessary to use **two antihyperlipidemic drugs** to achieve treatment goals in plasma lipid levels.
- The combination of an HMG CoA reductase inhibitor with a bile acid-binding agent is **very useful in lowering LDL-C levels**.
- **Simvastatin and ezetimibe**, as well as **simvastatin and niacin**, are currently available combined in one pill to treat elevated LDL cholesterol.
- Combination drug therapy is **not without risks** (Liver and muscle toxicity occurs more frequently with lipid-lowering drug combinations).

29



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

Figure 23.12

Characteristics of antihyperlipidemic drug families. HDL = high-density lipoprotein; HMG CoA = 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A; LDL = low-density lipoprotein.