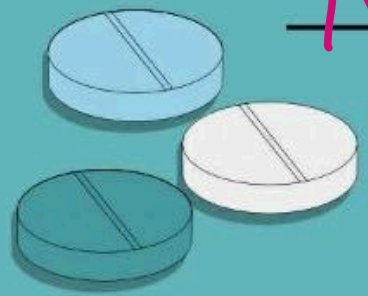
تفريغ سول أكاديمي

اسم المادة: Therapy

المحاضرة: Dyslipidemia part 1

الصيدلانية/ة: Rahaf Zyoud



لا تنسو زميلنا انهم
الله يرحمه من دعائكم

Pharmacotherapy 1

Dyslipidemia

Dr Enaam Al Momany
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Practice

مش ضروري ال upnormality الي
بتكون بالliver عباره عن inc يعني
hyperlipidemia لا احنا رح نحكي
عنها dyslipidime

بدنا نحكي انه الblood خو الي بحمل معظم الاشياء وبوصلها للجسم وهو عباره عن aqous fliud فيعني بده يحمل مواد hydrophilic بس احنا جسمنا بحتاج lipid لانه هو مصدر الطاقه للخلايا وبرضو الجسم بحتاج cholesterol لانه رح يصنع الhormon والcholesterol مهم كمان للintegrity of cell membrane ووجودهم لانه الهم function بتلجسن ولانهم مهمين ،هسا ارتفاعهم او الupnormality هما الي بعملو diseassوبعمل risk كبير ويأثروعلى الصحة عشان هيك بدنا نعمل control عليهم ونتأكد انهم دائما بالnormal range وهما بنتقلو بالدم عن طريق الlipoprotien والlipoprotien بتكون من اربع اشياء

Lipid

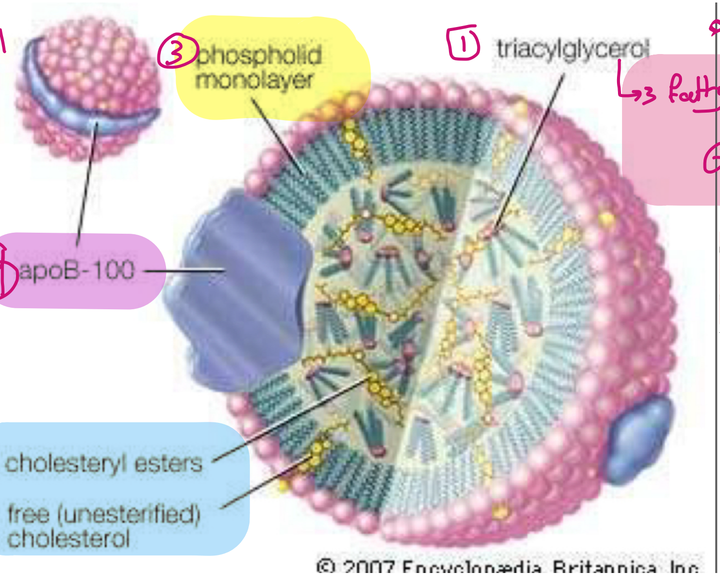
Core + Surface = Lipoprotien الـ

[Triglycerid + Cholesterol ester] + [Phospholipid + apo Lipoprotien]

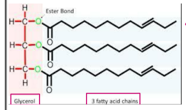
الـ apo Lipoprotien ← هو الـ Protien part وهو الي رح ينقل الـ lipid بالدم للمكان الي لازم تروح عليه ويدخله Loaded هناك (يعني يا تحميل يا تفريغ يعني بوصل]

② الـ Cholesterol موجود بالـ Cell membran ومو جوا الـ Lipoprotien (بالـ Core يعني)

③ الـ Phospholipid عبارة عن hydrophilic "head" و "hydrophobic" tail



① triacylglycerol عبارة عن 3 fatty acid + Glycerol

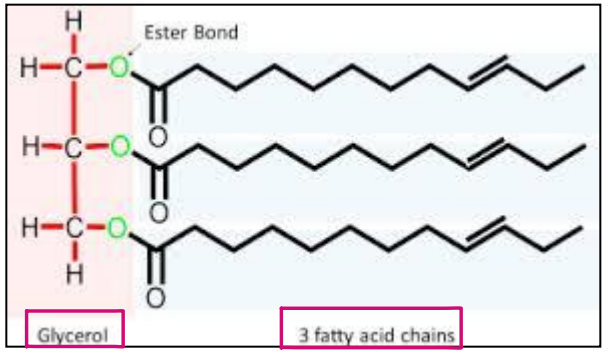


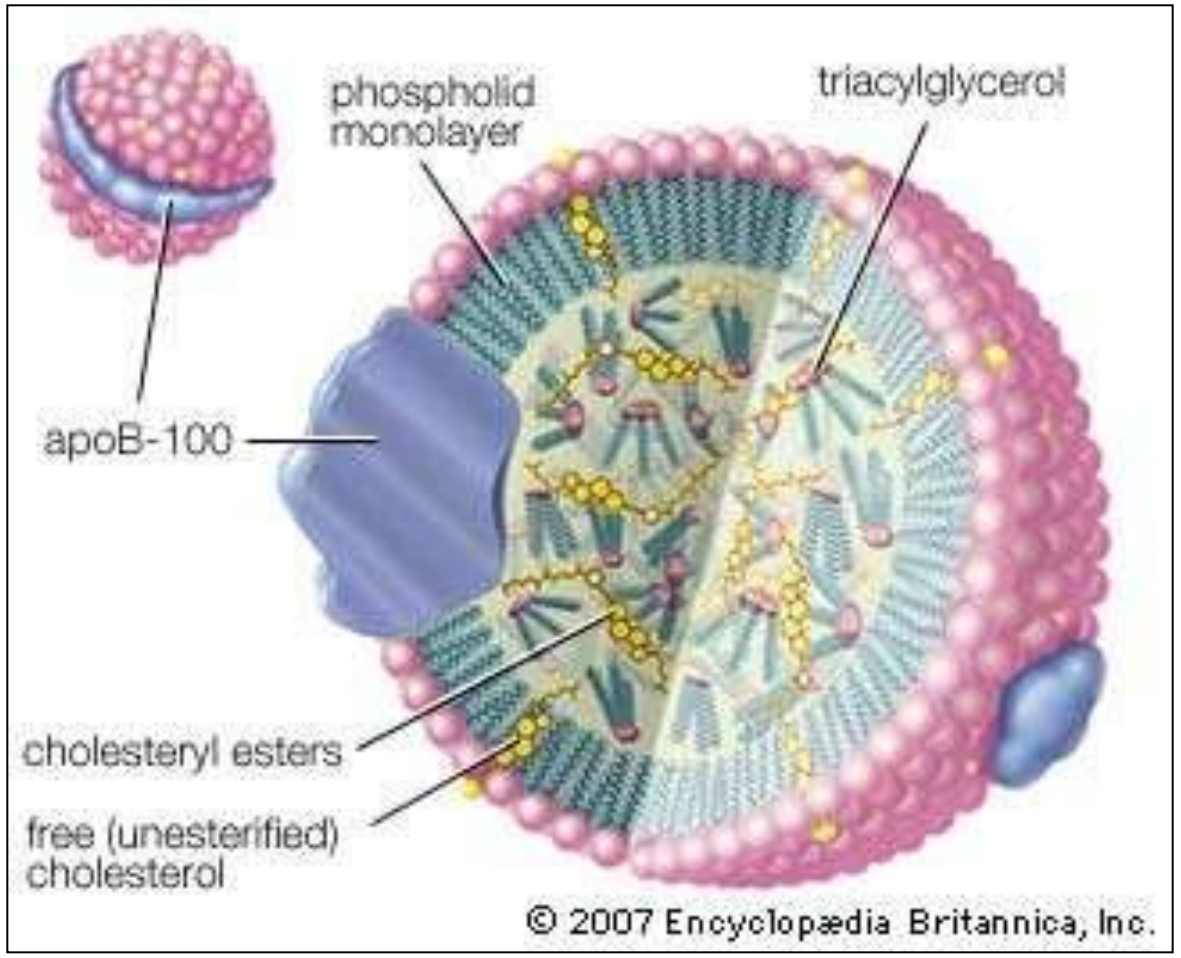
Dyslipidemia is elevated total cholesterol, LDL cholesterol, or triglycerides; low HDL cholesterol; or a combination of these abnormalities.

➢ Physiology and Pathophysiology

✓ Cholesterol, triglycerides, and phospholipids are transported in blood as complexes of lipids and proteins (lipoproteins).

✓ Plasma lipoproteins are spherical particles with surfaces that consist largely of phospholipid, free cholesterol, and protein, and cores that consist mostly of triglyceride and cholesterol ester.





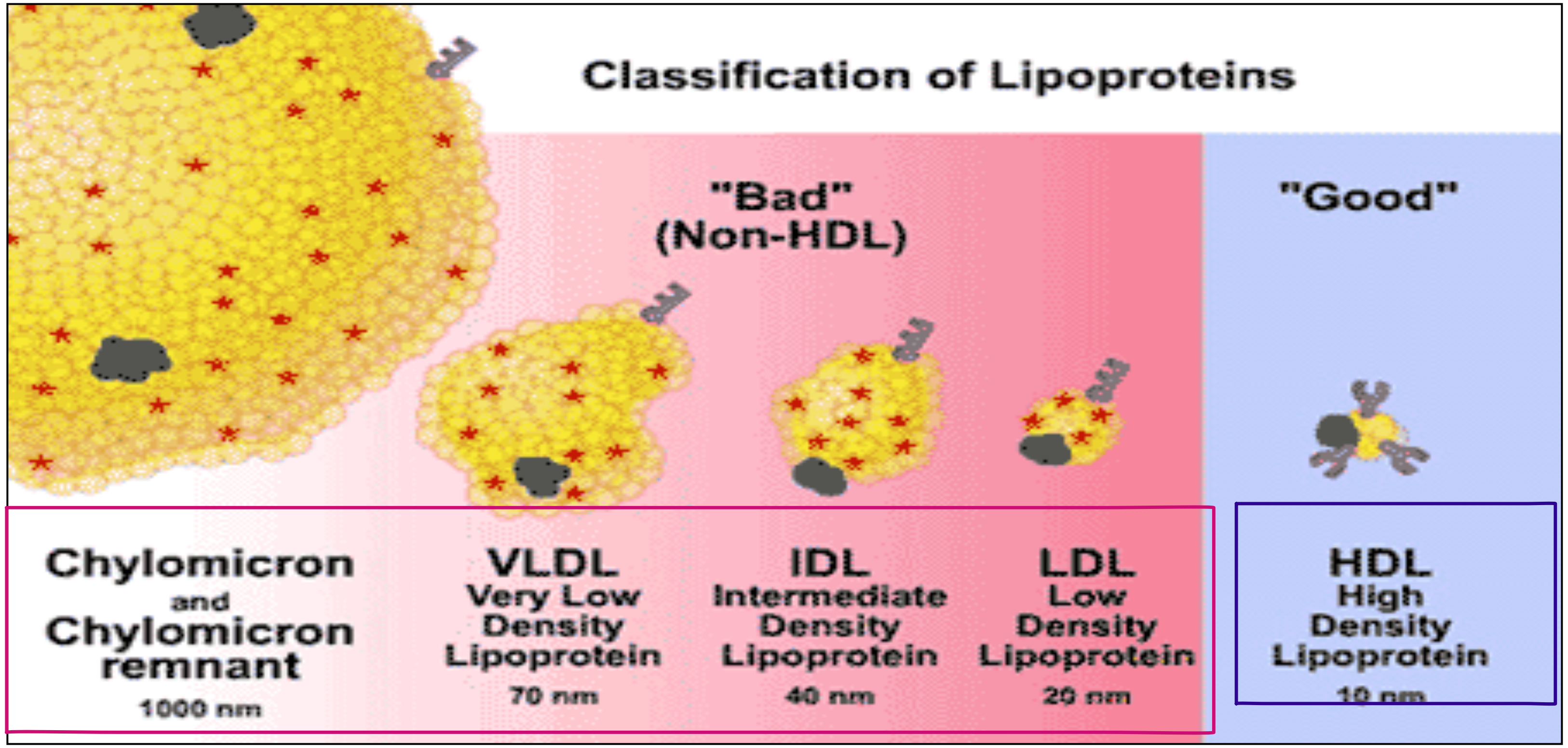
- ✓ The three major classes of lipoproteins found in serum are LDL, HDL, and VLDL.

- ✓ Abnormalities of plasma lipoproteins can result in a predisposition to coronary, cerebrovascular, and peripheral vascular arterial disease

الdyslipidemia تزيد الrisk of CVDوا
artheroscalarosis

الchylomicron تخمل الtriglyceride
الي جاي من الاكل يعني مصدرها الGI
حيث بكونو موجودين باكلنا،ومنطقيا لما
نكون. Non fasting(مش صايم) وماكل
رح تكون نسبتها عاليه ولما تكون صايم
نسبتها بتكون قليله

الVLDL هو lipoprotienايتم تصنيعه
بالliver(برضه الHDLيتصنع بالliver) حيث
وظيفة الVLDL انه ينقل الtriglyceride
للtissue يعني بده يذوب الtissue
بالtriglyceride يعني الtriglycerid نحصل
عليها من الاكل وكfat مصنع بالliver حيث
بستخدمه الجسم ك soruce of energy
للtissue او لstore in adipose tissueلنسفيد
منه بعدين(نسبه الtriglyceride عالية والبروتين
والcholesterol قليله وسميناه very low
densityبسبب نسبه الprotien القليلة) بعدين لما
يبلش يفرغ شحنه الtriglycerid رح يتحول
للIDL وبعدين بتحول للLDL فلما الVLDL
يبلش يفرغ الtriglyceride رح تتاثر
الdensity لانه نسبه الprotien زادت (كل ما
كانت نسبه الprotien زادت الdensityوقل
الحجم) حيث رح تصير نسبه الcholesterol من
الtriglycerid لما يصير LDL
الLDL وظيفته انه يحمل الcholesterol
للtissue وحكينا ليش بدنا الcholesterol
وطبعا نسبة الtriglyceride اقل من



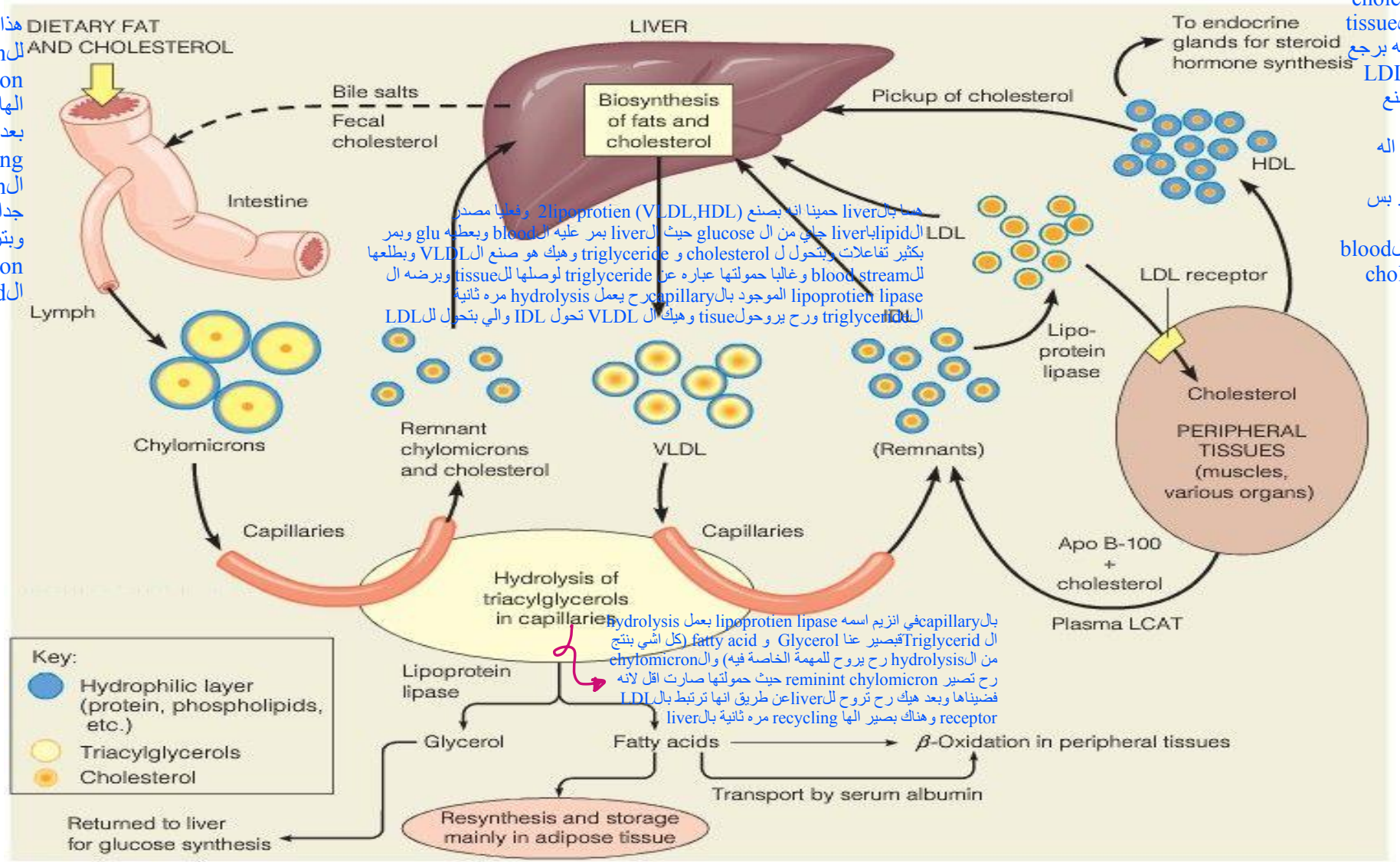
انا بالعادة بدي الHDL هو الي يكون مرتفع لانه هو الgood lipoprotien

%Protein:	1-2	6-10	18-22	45-55
%TG:	80- 95	55-80	5-15	5-10
%Cholesterol:	2-4	16-22	45-50	15-20

Normal Lipoprotein Metabolism

هذا الاشي الي بناكله بروح لل intestin وبصير اله absoerption(بكون صاير الها تفكك و digestion قبل) بعد هيك ال intestinتعمل packaging الهم مع ال chylomicron (فعليا في جدار الامعاء) وبتطلع وبتروح لل blood وبكون فيها circulation ال triglycerid الي اكلناها

ال LDL بنكون نحكي عن cholesterol mainly وال LDL رح،يروح لل tissue ليوضل الهم cholesterol وبرضه برجع لل liver عن طريق ال LDLreceptor وال liver اما يستحدم مكوناته ليصنع new lipoprotien او بصير اله excreation بال bile(يعني بصير اله recycling)
ال liver برضه بصمع ال HDL. بس بكون empty HDL(يعني مافي cholesterol) حيث رحيروح بال blood لل tissue وبحمل منهم ال cholesteril وبعدين برجع لل liver وبصير اله recycling نره ثانيه



هسا بال liver حمينا انه بصنع 2lipoprotien (VLDL,HDL) وفعليا مصدر ال lipid بال liver جاي من ال glucose حيث ال liver بمر عليه ال blood وبعطيه glu وبمر بكثير تفاعلات وبتحول ل cholesterol و triglyceride وهيك هو صنع ال VLDL وبطلعها لل blood stream وغالبا حمولتها عباره عن triglyceride لوصلها لل tissue وبرضه ال lipoprotien lipase الموجود بال capillary رح يعمل hydrolysis مره ثانية ال triglyceride ورح يروحول tisue وهيك ال VLDL تحول IDL والي بتحول لل LDL

hydrolysis بعمل lipoprotien lipase في انزيم اسمه بال capillary ال Triglycerid قبصير عنا fatty acid و Glycerol (كل اشي بنتج من ال hydrolysis رح يروح للمهمة الخاصة فيه) وال chylomicron رح تصير reminint chylomicron حيث حمولتها صارت اقل لانه فضيناها وبعد هيك رح تروح لل liver عن طريق انها ترتبط بال LDL receptor وهناك بصير الها recycling مره ثانية بال liver

- ✓ **Primary or genetic lipoprotein disorders** are classified into six categories (Fredrickson-Levy-Lees Classification of Hyperlipoproteinemia):
  - I (chylomicrons) - rare Hypertiglycerima(الchylomicron عالية)
  - IIa (LDL) - **common** عالي LDLوبكون ال Hypercholesterolemia
  - IIb (LDL + VLDL) - **most common** لانه الارتفاع بالVLDL (بحمل triglyceride mainly)والLDL رح يكونوعندهم المشكله mix وبكون عندهم hyperchlosterolemia وhypertriglycerimia
  - III (intermediate density lipoprotein) - rare الIDLبكون عالي
  - IV (VLDL) - **common** عندهم hypertriglycermia
  - V (VLDL + chylomicrons) - rare هذول بكون عندهم hypertriglycermia بس بسبب ارتفاع الVLD والchylomicron مه بعض

الناس الي بتكون عندهم مشاكل اما بتكون primary or secondary dyslipidemia حيث الprimary بكون سببها genatic

رح نحكي عن IIbعن الIIa وعن الIV

هسا الLDL لما يرتبط بالLDL rescptor رح يكون في feedback mechanism حيث بحمي الliver وقف تصنيع الcholesterol فبالprimary dyslipidemia بمون في defect بهاي الmechanism ويرضه الLDL ما بصيراله degradation وبضل موجود بالدم وهيك بصير في hypercholestrolemia

- ✓ The primary defect in familial hypercholesterolemia is inability to bind LDL to the LDL receptor (LDL-R). This leads to a lack of LDL degradation by cells and unregulated biosynthesis of cholesterol.

خاي الادويه ممكن تأدي لhypertriglycermia او hypercholesterolemia والنوع بكون secondary dyslipidemia وهذا النوع بنعالجه لما نعالج الاشي المسبب اله مثلا لو المشكله CKD or hypothyrodism بحاول بروح اشوف altrnative ولو كانت المشكله بالdrug اعمل عليهم control واعالجهم

- ✓ **Secondary forms of dyslipidemia** also exist, and several drug classes may affect lipid levels (eg, progestins, thiazide diuretics, glucocorticoids, β-blockers, isotretinoin, protease inhibitors, cyclosporine, and sirolimus) → should be initially managed by correcting the underlying abnormality, including modification of drug therapy when appropriate.

هذا الجدول شرحت على الدكتورة

Table 1: Lipoprotein Disorders

Lipid Phenotype	Plasma Lipid Levels, mg/dL	Elevated, phenotype	Clinical Signs
	Isolated Hypercholesterolemia		
Familial hypercholesterolemia	Heterozygotes TC = 275-500 → Total cholesterol LDL ↑ الـ	LDL, IIa	Usually develop xanthomas in adulthood and vascular disease at 30-50 years
	Homozygotes TC > 500 → Total cholesterol الوضع يكون sever اكثر	LDL, IIa	Usually develop xanthomas in adulthood and vascular disease in childhood
Familial defective apo B100 هذا الapolipoprotien موجود على الLDL	Heterozygotes TC = 275-500	LDL, IIa	

Table 1: Lipoprotein Disorders-continued

Lipid Phenotype	Plasma Lipid Levels, mg/dL	Elevated, phenotype	Clinical Signs
Polygenic hypercholesterolemia	TC = 250-350	LDL, IIa	Usually asymptomatic until vascular disease develops; no xanthomas
Isolated Hypertriglyceridemia (↑Chylomicron + VLDL) or ↑VLDL or ↑Chylomicron			
Familial hypertriglyceridemia	TG = 250-750	VLDL, IV	Asymptomatic; maybe associated with increased risk of vascular disease
Familial LPL deficiency	TG > 750	Chylomicrons and VLDL, I and V	May be asymptomatic; may be associated with pancreatitits, abdominal pain, hepatosplenomegaly

Table 1: Lipoprotein Disorders-continued

Lipid Phenotype	Plasma Lipid Levels, mg/dL	Elevated, phenotype	Clinical Signs
Familial apo CII deficiency	TG > 750	Chylomicrons and VLDL, I and V	As above
Hypertriglyceridemia and Hypercholesterolemia			
Combined hyperlipidemia	TG = 250-750; TC = 250-500	VLDL and LDL, IIb	Usually asymptomatic until vascular disease develops; familial form may also present as isolated high TG or an isolated high LDL cholesterol

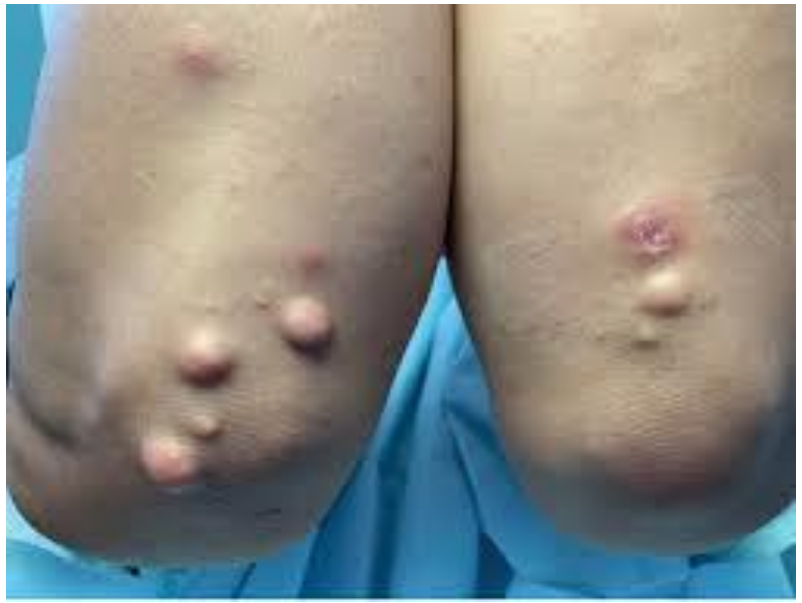
اذا اجاني مريض عنده upnormality lipid vale بدي اشوف شو بياخذ

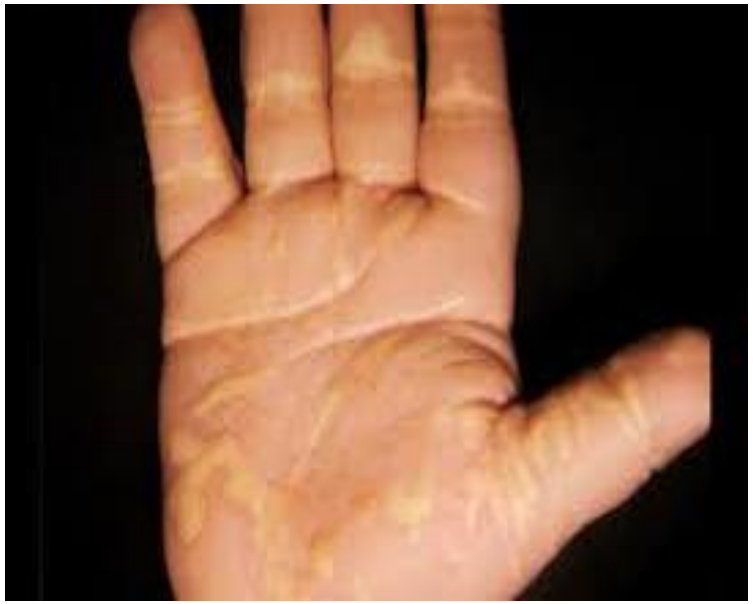
Table 1: Secondary Causes of Lipoprotein Abnormalities

Hypercholesterolemia	Hypothyroidism, Obstructive liver disease, Nephrotic syndrome Anorexia nervosa, Acute intermittent porphyria, Drugs: progestins, thiazide diuretics, glucocorticoids, beta-blockers, isotretinoin, protease inhibitors, cyclosporine, mirtazapine, sirolimus
Hypertriglyceridemia	Obesity, Diabetes mellitus, Lipodystrophy, Glycogen storage disease, Sepsis, Pregnancy, Acute hepatitis, Systemic lupus erythematous, Monoclonal gammopathy: multiple myeloma, lymphoma, Drugs: Alcohol, estrogens, isotretinoin, beta blockers, glucocorticoids, bile-acid resins, thiazides; asparaginase, interferons, azole antifungals, mirtazapine, anabolic steroids, sirolimus
Hypocholesterolemia	Malnutrition, Malabsorption, Myeloproliferative diseases, Chronic infectious diseases: AIDS, tuberculosis, Chronic liver disease
Low HDL	Malnutrition, Obesity, Drugs: beta-blockers, anabolic steroids, probucol, isotretinoin, progestins

xanthomas

عبارة عن fate and cholesterolمتجمه وبعمل growth او rise region يعني منطقة مرتفعة على الجلد اما بتكون زي راسالفلم او زي حبه العنب وبكون لونها yellowish او لون orang وبتكون عادة عند familial hypercholesterolemia





➢ Clinical Presentation

✓ Symptoms

- Most patients are asymptomatic for many years.
- Symptomatic patients may complain of chest pain, palpitations, sweating, anxiety, SOB, abdominal pain, or loss of consciousness or difficulty with speech or movement.

قرأت قراءة

✓ Signs

None to abdominal pain, pancreatitis, eruptive xanthomas, peripheral polyneuropathy, high BP, BMI >30 kg/m^2, or waist size > 40 in (102 cm) in men (35 in [89 cm] in women).

↳ obese بعدين

↳ central obesity

✓ Laboratory Tests

Elevations in total cholesterol, LDL, triglycerides, ApoB, and hsCRP and low HDL.

حش بالضرورة كلهم مع بعض، بس هاي الأشياء لتكون عند بعض المرضى

Various screening tests for manifestations of vascular disease (ankle-brachial index, exercise testing) and diabetes (fasting glucose, oral glucose tolerance test, hemoglobin A1c).

بدي اشوف اذا عندهم vascular disease لانه زي ما بنعرف انه الdyslipidiemia بتزيد الrisk للvascular disease فبعملو لankel -brachial index ليشوفو اذا في vascular disease وبدي اشوف اذا عنده diabete عن طويق فحص hemoglobin A1C او عن طريق الfasting glucose او عن طريقoral glucose tolarence

Updated slide

➢ Patient Evaluation

- ✓ A fasting (12 hours or longer) lipoprotein profile should be measured in all adults 20 years of age or older at least once every 5 yrs.
- ✓ TG may be elevated in non-fasted individuals; total cholesterol is only modestly affected by fasting.
- ✓ VLDL = triglyceride/5
- ✓ LDL = total cholesterol - (VLDL + HDL).
- ✓ Total cholesterol is comprised of cholesterol derived from LDL, VLDL, and HDL
- ✓ If the profile is obtained in the nonfasted state, only total cholesterol and HDL-C will be usable because LDL-C is usually a calculated value; if total cholesterol is greater than or equal to 200 mg/dL, or if HDL-C is less than 40 mg/dL, a follow-up fasting lipoprotein profile should be obtained.
- ✓ Perform ASCVD risk assessment. When indicated, use the PREVENT-ASCVD Calculator.*

*Available at: https://professional.heart.org/en/guidelines-and-statements/prevent-calculator.

Updated slide

Table 12. Crosswalk Between 10-Year Risk ASCVD Estimates From PCE and PREVENT-ASCVD Equations

	Approximate Equivalent Ranges of 10-Year ASCVD Risk Estimates*	
Risk Group	**PCE**	**PREVENT-ASCVD**
Low	<5%	<3%
Borderline	5% to <7.5%	3% to <5%
Intermediate	7.5% to <20%	5% to <10%
High	≥20%	≥10%

* The PREVENT-ASCVD equations generally provide 10-year risk estimates that are 40% to 50% lower than the PCE estimates because the PCE calculator often overestimated the risk for adults.

ASCVD denotes atherosclerotic cardiovascular disease; and PCE, pooled cohort equations. Adapted from Khan et al.[1,3]

Given that the PREVENT-ASCVD equations accurately predict ASCVD risk, the threshold for consideration of LLT in primary prevention was set at a PREVENT-ASCVD 10-year risk estimate of ≥3%.

Table 2: Classification of Total-, LDL-, HDL-Cholesterol and Triglycerides in Adults

Total Cholesterol	<200 mg/dL (<5.17 mmol/L) 200-239 mg/dL (5.17-6.20 mmol/L) ≥240 mg/dL (≥6.21 mmol/L)	Desirable Borderline high High
LDL Cholesterol	<100 mg/dL (<2.59 mmol/L) 100-129 mg/dL (2.59-3.35 mmol/L) 130-159 mg/dL (3.36-4.13 mmol/L) 160-189 mg/dL (4.14-4.90 mmol/L) ≥190 mg/dL (≥4.91 mmol/L)	Optimal Near or above optimal Borderline high High Very high
HDL Cholesterol	<40 mg/dL (<1.03 mmol/L) <50 mg/dL (≥1.3 mmol/L)	Low (men) Low (women)
Triglycerides	<150 mg/dL (<1.70 mmol/L) 150-199 mg/dL (1.70-2.25 mmol/L) 200-499 mg/dL (2.26-5.64 mmol/L) ≥500 mg/dL (≥5.65 mmol/L)	Normal Borderline high High Very high

هونوبحكيلنا عن الlipid
profile كارقام بتكون
deirable يعني ال
high سواء border line
1normal مثلا or low
uphormal 1 اكثر من
target وهكذااكد انها مش
يعني مثلا 2.5 هي
الtarget لمعظم الناس
والtarget هو الاشي الي
بده اوصله بعد
الtreatment مثلا اعطيت
لهذا المريض warferin
وبدي الtarget يوصل
3.5 بينما مريض ثاني بدي
يوصل 2.5 وهكذا

Table 31-5: Key Recommendations on Role of Nonstatin Therapies to Reduce ASCVD Risk in Adults - continued

HTN,diabete,obesityعنده risk factor مش مسبطرين عليها زي ال

Recent 3 يعني اشي جديد اقل من month

بكون المريض بياخذ statin وبصير عنده event بغض النظر عن انه صار من فترهرقريبه او لا

ال lipo protien a بشبه ال LDL بس مرتبط ب apolipoprotuen a وهو يعتبر more atherogenic(شوفو شو معناها)

i Comorbidities include diabetes, recent ASCVD event (< 3 months), ASCVD event while on a statin, poorly controlled ASCVD-risk factors, elevated lipoprotein(a), CKD, symptomatic HF, maintenance hemodialysis, baselines LDL-C > 190 mg/dL (4.91 mmol/L), age > 65 years, prior MI or nonhemorrhagic stroke, current daily cigarette smoking, symptomatic PAD with prior history of heart attack or stroke, history of nonmyocardial infarction–related coronary revascularizations, low HDL-C, high-sensitivity C-reactive protein > 2 mg/L, or metabolic syndrome.

بصير عند المريض coronary revascularization سواء كانت PCI او (الدمنوره حكت اشي ما فهمته فلما دورت على الcornory revascularization طلع النوع الثاني (CABG بس مش بسبب MI يعني ممكن تكون بسبب furthur evaluation ofstable فعملنا is hemic heart disease وطلع بده cardic estmation فاحنا عملنا stem مع انه ما صار معه coronary revascualrion MI

ii Ezetimibe is preferred if < 25% additional LDL-C needed, patients < 3 months post ACS, cost considerations, patient preference.

متى بنلجأ للezetimib؟ اذا كنا بعاد عن الLDL الي بدنا اياه (انه يكون اقل من 70) اذا كنا بعاد عنه باقل من 25% (ال25% هو الlimit)واذا المريض عنده recent Acute coronary syndrom(ACS) وبنفضل نعطيه بسبب cost considration لانه ارخص من الPCSK9 او اذا مان patient preference يعني المريض بفضل الezetimib فلازم نحكي معه لنشوف شو بفضل

iii PCSK9 inhibitor is preferred if > 25% additional LDL-C needed and patient willing to administer SC injections.

بدنا ناخذ بعين الاعتبار انه الP SK9 بنعطى injection(هاي ما حكتها الدكتوره بس انا دورت علي شرحها حيث ال PSCSK9 تنعطى لم تكون بعيد عن الLDL الي بدي اياها(اقل من 70 بمقدار اعلى من 25%)

Clinical ASCVD includes nonfatal MI, CHD death, and nonfatal and fatal stroke, TIA or PAD presumed to be of atherosclerotic origin.

Transient Ischemic Attack

Prephral Arterial Disease

ASCVD, Atherosclerotic cardiovascular disease; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; non-HDL-C, non-high-density lipoprotein cholesterol; PCSK9, proprotein subtilisin/ kexin type 9.

الإختصارات

For your reference

Table 3: Intensity of Statin Therapy by Drug and Dose

High-intensity Statin Therapy	**Moderate**-intensity Statin Therapy	**Low**-intensity Statin Therapy
Daily dose lowers LDL on average by ≥50%:	Daily dose lowers LDL on average by 30 to <50%:	Daily dose lowers LDL on average by <30%:
- Atorvastatin 40-80 mg **- Rosuvstatin 20-40 mg**	**- Atorvastatin 10-20 mg** **- Rosuvastatin 5-20 mg** **- Simvastatin 20-40 mg*** **- Pravastatin 40-80 mg** **- Lovastatin 40 mg** - Fluvastin XL 80 mg **- Fluvastatin 40 mg BID** - Pitavastatin 2-4 mg	- Simvastatin 10 mg **- Pravastatin 10-20 mg** **- Lovastatin 20 mg** - Fluvastatin 20-40 mg - Pitavastin 1 mg
بقللوال LDL on average تقريبا 50% او اكثر		
الsimvastatin موجود بال modarate intensity تمام،ما بقدر اعطيه بجرعة 80mg لانه بعمل side effect وهو myopathy and rarly.rabdomylosis عشانه يكون not recommended بهاي الdose		هسا شايفين الادويه الموجودة بالbloded وجرعاتهم؟ هذول الdoses لهذول الادويه عليهم CV outcome data يعني عملو clincal trials وشافو انه هذول الdoses بقللو ال CV event او الها CV benifit

*Simvastatin is not recommended by the FDA to be started at 80 mg/day due to increased risk of myopathy and rarely rhabdomyolysis .

Boldface type indicates medications that have CV outcome data from RCTs when given in the specified dose.

Use this table

TABLE 35-5

Intensity of Statin Therapy by Drug and Daily Dose

High-Intensity Statin Therapy	Moderate-Intensity Statin Therapy	Low-Intensity Statin Therapy
Lowers LDL-C on average by ≥50%	Lowers LDL-C on average by 30% to <50%	Lowers LDL-C on average by <30%
Atorvastatin 40-80 mg[b] Rosuvastatin 20-40 mg[b]	Atorvastatin 10-20 mg[b] Rosuvastatin 5-10 mg[b] Simvastatin 20-40 mg[a,b] Pravastatin 40-80 mg Lovastatin 40 mg[b] Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg BID[b] Pitavastatin 2-4 mg[b]	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10-20 mg[b] Lovastatin 20 mg[b] Fluvastatin 20-40 mg Pitavastatin 1 mg

FDA, Food and Drug Administration; RCT, randomized clinical trials.

a Simvastatin is not recommended by the FDA to be initiated at 80 mg/day due to increased risk of myopathy and rhabdomyolysis.

b Evidence of improved cardiovascular outcomes based on at least one RCT when given in the specified dose.

➢ Treatment

Desired Outcomes

primary prevention يعني بدي اعمل

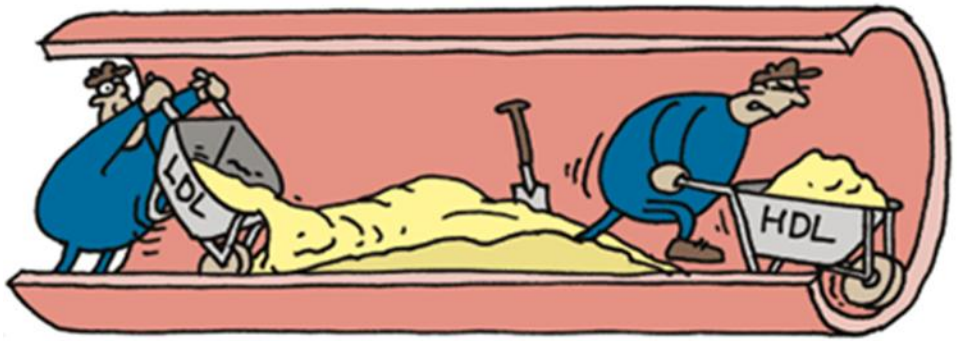
secondary يعني المرض صاير معه من قبل ويعني prevention

- ✓ The primary goal is reduce the risk of first or recurrent events such as MI, angina, HF, ischemic stroke, or PAD.

- ✓ The goals of therapy expressed as LDL-C levels are surrogate endpoints.

ال HTN كان اله الgoal of treatment ااانه اقلل الmortality and morbidity بس ال Blood pressure لما بدي احمي انه بدي اياه اقل من ال130/80 يعني surrogate endpoint يعني اله significanty meaningful parameater وبال dyslipidemia برضه بقدر احسب الLDL واعرف قيمته فيعني كمان اله surogate endpoint

زي ما موجود بالجدول لو كانت قراءات الLDL still 70 or more بضيف non statin therapy



➢Nonpharmacologic Therapy

Therapeutic Lifestyl change

موجودة بالمصادر النباتية

- ✓Ideally, TLC including reduced intake of saturated fats and cholesterol, increased stanol/sterol (occur naturally in small amounts in many grains, vegetables, fruits, legumes, nuts, and seeds) and fiber intake, weight reduction, and increased physical activity should be used to attain lower LDL-C and to achieve reductions in CHD risk.
- ✓In general, physical activity of moderate intensity 30 minutes per day for most days of the week should be encouraged.

بدها جهد كبير من الصيدلاني وتعاون من النريض واشي مش سهل ابدا

5. Primary prevention—no diabetes, 20-39 years and LDL-C 70-189 mg/dL (1.81 - 4.89 mmol/L)
   a. Estimate lifetime ASCVD-risk based on Pooled Cohort Equation to encourage lifestyle to reduce ASCVD risk
   b. Consider statin therapy if family history of premature ASCVD and LDL-C ≥160 mg/dL (4.14 mmol/L)

اذا المريض كان بهذا الcategory بتزبط معه الTIC. حيث اذا حسب الASCVD وبشوف ال LDL اذا كانت على الlower limit بقدر احكي عن heart healthy life style

- ✓All patients should also be counselled to stop smoking.

اذا كانو الTLC كلهم implemented(يعني تم تطبيقهم والشرط كلهم)ممكن يعملو sensitave reduction of LDL(يعني انخفاض ملموس) ففعليا هما بساعدو مع الdrug therapy وبنقدر نعطي low dosese ومعناها انه رح نتجنب الside effectلانه الhigh dose. ح تزيد فرصه الside effect

اذا مشا المريض على TLC ممكن ما يحتاج انه يمشي على drug therapy

- ✓TLC may prevent the need for drug therapy, augment LDL-lowering drug therapy, and allow for lower doses.

اجاني المريض اليوم ومشيته على lifestyl change وبحكيله تعال راجعني بعد 6 اسابيع وبس يرجع بقيم الوضع وبقله كمان مره يراجعني بعد 6 اسابيع(يعني المجموع صار 12 اسبوع يعني 3month trial) وبشوف شو بطلع معي

- ✓Many persons should be given a three-month trial (two visits spaced 6 weeks apart) of dietary therapy and TLC before advancing to drug therapy unless patients are at very high risk (severe hypercholesterolemia, known CHD, CHD risk equivalents, multiple risk factors, and strong family history) → involve all family members, especially if the patient is not the primary person preparing food.

اذا المريض عنده حدا بطبخله بده يكون هو الي يقللالsaturation fat بالطبخ وهو الي بده يراعي inc fiber intake وهكذا
وكمان لما حكينا عن التدخين كل الناس الي بالبيت بدها تساعد بالموضوع فاذا في حدا ثاني بدخن بالبيت ما يدخن قدام الي بحاول يترك التدخين ودائما يخلي مساحةبينه وبين هالشخص عشان ما يشم ريحة الدهان من اواعيه مثلا عشان هيك بدهم يتعاونو بالهموضوع

✓Total daily fiber intake should be about 20 to 30 g/d, with about 25% or 6 g/d, being soluble fiber (oat bran, pectins, and psyllium products) →little or no effect on HDL-C or TG→ يعني ال effect بكون Mainly & LDL للcholesterol

نخالة الشوفان

اذا اكل منوالاشياء هاي (intake) تقريبا من 20-d/ 30g يعني محدد الكميه لانه بالمستشفى لما يكتبو للمريض دخول او متى لما يكون يراجع بالعياده بطلبو للمريض طبيب التغذيه او بحولوه لعياده التغذيه عشان الاخصائي يشرحله انه شو يعني 20g/d يعني كم كميه الاشاء الي لازم ياخذها باليوم ليحدد تقريبا كم ياخذ ليحقق الـ20g-30g و هما بحو ه لاخصائي التغذيه لانه هو اعلم بهذا الموضوع احنا نقدر ندرسها ونتعلمها ونتعلم بعض الامثلة عليها زي لما المرسيض ياخذ warfarin حيث ب نا نحك للمريض عن ال vit K intake حيث لازم يكون consistentخلال الاسبوع الواحد يعني في اشياء نقدر ندور على تفاصيلها اكثر بس اخصائي التغذيه الهودور كبير بـlifestyle والـdietry mangment

ننصح الناس ياكلو سمك لانه بقلل الـCHD risk

✓Each 20 gm per day ingestion of fish lowers CHD risk by 7% and eating fish once weekly or more should reduce CHD mortality.

هسا السمك ممكن يكونمش كثير متداول او في ناس ما بتاكل سمك بقدرو ياخذو fish oil supplement(بزيدو ال omega3)

✓Fish oil supplementation provides an increased amount of the omega-3 polyunsaturated fatty acids (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid).

✓ Fish oil supplementation has a large effect in reducing triglycerides and VLDL-C, but it either has no effect on total and LDL-C or may cause elevations in these fractions.

لما نحكي عن الـfish oil supplementation لازم اعرف انه التأثير يكون على الـtriglyceride مش على الـLDL ولا على الـcholesterol (بترفعهم ارتفاع بسيط او حتى ما بتأثر عليهم)

بنحاول بخلي المريض يبطل تدخين ويعمل physcial examination ليخفف الobesity وبحاول قدر الامكان نوقف الادويه الي بترفعه بس اذا اذا كان ال benifit الها اعلى من الrisk مضطرين نكمل عليها

- ✓Smoking, obesity, a sedentary life-style and drugs such as β-blockers lower HDL,
- ✓HDL may be elevated by moderate alcohol ingestion (less than two drinks per day), physical exercise, smoking cessation, weight loss, oral contraceptives, phenytoin, and terbutaline.
- ✓If all recommended dietary changes were instituted, the estimated average reduction in LDL would range from 20% to 30%.

اذا المريض اخذ بكل اشي حكيناله اياه وعمله والتزم فيه الانخفاض بالLDL رح يكون بين ال20-30% وهاي نسبه كويسة بس هذا الحكي اذا عملهم كلهم

- ✓Drug therapy is indicated following an adequate trial of TLC changes.

Use this table

TABLE 35-4

Nonpharmacologic Therapy to Improve Lipid Levels and ASCVD Risk

Recommendations to Modify Select Lipid Parameters	
Lower LDL cholesterol	• Increase soluble fiber intake • Phytosterol (2 g/day) supplementation
Increase HDL cholesterol	• Increase physical activity • Smoking cessation
Lower triglycerides	• Lose weight (5%-10% body weight loss) • Increase physical activity • Abstain from alcohol • Reduce intake of refined carbohydrates and sugars
Recommendations to Reduce ASCVD Risk	
Nutrition and diet	• Avoid eating *trans* fats • Increase intake of vegetables, fruits, legumes, nuts, whole grains, and fish • Replace foods containing saturated fats with unsaturated (monounsaturated and polyunsaturated) fats • Minimize intake of processed meat products, refined carbohydrate foods, and sweetened beverages • Reduce intake of cholesterol and sodium-containing foods • For patients who are overweight or obese, reduce daily calories to achieve and maintain weight loss of 5%-10%
Physical activity	• Obtain at least 150 min/wk of moderate-intensity or 75 minutes of vigorous-intensity physical activity • Decrease sedentary behaviors
Other lifestyle factors	• Smoking cessation and avoiding tobacco products • Avoid secondhand smoke exposure

صاحي الاستاذ اخصائي التغذيه اعلم فيها

قرأت قراءة

Table 4: Macronutrient Recommendations for the TLC Diet	
Component*	Recommended Intake
Total fat	25%-35% of total calories
Saturated fat	Less than 7% of total calories
Polyunsaturated fat	Up to 10% of total calories
Monounsaturated fat	Up to 20% of total calories
Carbohydrates#	50%-60% of total calories
Cholesterol	<200 mg/day
Dietary Fiber	20-30 grams/d
Plant sterols	2 grams/d
Protein	Approximately 15% of total calories
Total calories	To achieve and maintain desirable body weight

normal ranfبال body mass indexال ليكون

*: Calories from alcohol not included.

#: Carbohydrates should derive from foods rich in complex carbohydrates such as whole grains, fruits, and vegetables.

يعني مش من سكر المائده (simple)انا بدي اياهم من الcomplex carbohydrate زي النشا

➢ Pharmacological Therapy

مش كل groub of medication الي بعملو dec in LDL عليها data انها بتنزل من ال CHD event او الmortality فيعني بدنا evedance على هذا الاشي مش بالضروره الدوا اذا كان بنزل الcholesterol انه يقلل الmortality or CV event يعني لازم يمون في evidance على هذا الحكي

✓ Generally speaking, for every 1% reduction in LDL, there is a 1% reduction in CHD event rates.

✓ Lipid-lowering drugs can be broadly divided into agents that:

a. decrease the synthesis of VLDL and LDL
b. agents that enhance VLDL clearance + LDL
c. agents that enhance LDL catabolism
d. agents that decrease cholesterol absorption
e. agents that elevate HDL
f. or some combination of these characteristics

ال lipid lowering drug بتشتغل بعده mechanism زي الdec synthesis او على الclearanc او بتزيد الcatabolism او combination منهم برضه في اشايء تشتغل على ال absorption

IIa dyslipidemia(common)

IIn dyslipidemia(most common)
hypertriglycermia and hypercholeterilmia

- **Primary hypercholesterolemia** (familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia) is treated with HMG Co-A reductase inhibitors (statins), bile acid resins, niacin or eztimibe.

هذول الtype of dyslipidemia2بدهم يتعالجو باشي يشتغل على ال
statin ,bile acid resin,niacin orزي ال cholestrol mainly
eztimibeحيث هذول الادويه ال primary target الهم هو
cholesterolال

❖ HMG-CoA Reductase (statins)

- ✓ Of the above choices, statins are first choice because they are the most potent total and LDL cholesterol-lowering agents and among the best tolerated.
- ✓ Statins interrupt the conversion of HMG-CoA to mevalonate, the rate-limiting step in de novo cholesterol biosynthesis, by inhibiting HMG-CoA reductase.
- ✓ Currently available products include rosuvastatin, atorvastatin, pitavastatin, simvastatin, lovastatin, pravastatin, and fluvastatin.
- ✓ Total and LDL-C are reduced in a dose-related fashion by 30% or more on average when added to dietary therapy. ↓ LDL 20-60%, ↓ 10-29% TG, ↑ HDL 6-12%

high dose لازم

- ✓ The reductions in LDL-C are dose-dependent and log-linear, so that with each doubling of the dose of statin, LDL-C levels fall by about 6 percent.

- ✓ The statins are generally administered with the evening meal or at bedtime (greater LDL-C reductions occur when they are administered at night than in the morning).
- ✓ Atorvastatin & its metabolites have very long $t_{1/2}$ (morning administration is equally effective).
- ✓ Rosuvastatin has a $t_{1/2}$ of 20 to 30 hours and can be taken at any time of the day. Statins with a short $t_{1/2}$ (<4 hours) such as fluvastatin, lovastatin, simvastatin, and others should be taken in the evening since hepatic cholesterol synthesis is maximal between midnight and 2:00 AM.
- ✓ The lipid-lowering effect of statins appears within the first week of use and becomes stable after approximately 4 weeks of use.
- ✓ Common S/Es (5%– 10% of patients): GI upset (e.g., abdominal pain, diarrhea, bloating, constipation) and muscle pain or weakness, which can occur without creatine kinase elevations.
- ✓ Elevation of serum transaminase levels (primarily ALT) to greater than 3X the upper limit of normal occurs in ~ 1.3% of patients on moderate to high doses of statins and serious muscle toxicity occurs in < 0.6% of patients (a low risk of abnormal ALT or CK).

بدنا نبلش نحكي عن الstatin، هسا الstatin هو ال first choice للعلاج ال hypercholestrolemia لانه الهم potant total andLDL cholesterol
lowering وهما يعتبرو well tolareted بس هذا لا يعني انه ما اله side effect ، عحيث وجدو انه الwithdral rate للrandom control trial الي عملوها على الstatin الناس
الي بياخذو statin ووجدو انه ال withdrual rate لاهلهم نفس النسبه للناس الي بياخذو placebo (الدواء الوهمي) ومعنى هذا الحكي انه الهم side effect بس بكون well tolareted

الstatin رح يوقف الconversion(تحويل)الHMG-CoA للmevalonate وهي الrate limiting step بالendogenous
INH OF HMG-CoA reductase عن طريق الcholesterol biosynthesis

هسا رح اذكرلكم اسماء بعض الstatin ومرتبين حسب الpotency حيث الrosuvastatin هو الmost potent in lowering LDL
cholesterol وبعده الatorvastatin وبعده ال pitavastatin وبعدين ال simvastatin وبعدها ال pravastatin, lovastatin اخر اشي ال
fluvastatinوهو يعتبر the least potent وطبعا في بينهم اختلافات

اذا بدي اقلل قيمه الLDL بدنا نضاعف الdose مثلا كان بياخذ atorvastatin 20mg رح نعمل dobuling وبتصير
40mg كل ما نرفع الجرعة بزيد الreduction اكثرلللLDL

ال statin بتاخذ at bedtime
ال atorvastatin والrousorvastatin وpossabily الpitavastatin الهم long t half life (بالعاده الstatin العاديه بكون الها
half life من ساعة لثلاث ساعات وتعتبر short عشان هيك بنعطو بالليل لانه في activity للHMG-CoA reductase ويك بحصل
على الmax effectivity of these statin)
ال atorvastatin &rousuvastatin الهم t half life بين ال 20- 30 hours

هسا اذا اعطيت stitin اليوم بدي استنى من شهر لل6week لحتى اقدر اعمل dose inc

هسا في side effect لل statin موجودين فوق بالسلايد بس احنا بنعرف انه الstatin الهم myopathy side effect وبدنا نشوف شو بعملو
بالmuscle mylegia ؟ يعني في muscle cramp و muscle weakness و muscle aching يعني بتوجع العضلات وهذا الاشي بكون bilateral
و mainly بال large muscle زي الtight والback وعادة الmylagia بستخدموها interchangabily زي الmyopathy ولكن في اختلاف حيث
الmyopathy تعتبر general term حيث بتكون any muscle related symptom والmylagie تعتبر specific اكثر بس بغض النظر الstatin
بعمل ال2 ،وممكن الstatin يعملو اشي زي الrahbdomylosis very serous(يارب اكون كتبتها صح) يعني sever skeletal muscle damage
حيث الmyglobin يطلع من muscle وهذا الاشي ممكن يأدي لacute kidney injury وممكن يكون life therating اذا ما تعالج حيث بستدلو عليه
مش بس من الاعراض برضه ممكن يكون في color بالurin وبكون dark urin زي لون الشاي وهذا يعني انه في myglobinبالurib وهذا الاشييعني
very serous side effect بس هو يعتبر rare حيث لازم اخبر المريض وانبهه اذا صار عنده الم بالعضلات يراجع الطبيب للنه بهاي النرحله الاشي
بكون reversabil حيث رح يعمل discontious the agent وبنفحص ال CK وبس تروح الاعراض بنرجع نعطي other type of statin وعلى
lower dose وبعدها بنبلش titration شوي شوي اذا العمليه تكررت مع statinالdifferent واحنا بنكون عاملين excluded لكلfactor الثانيهالي
بتعمل myopathyزي ال vit D defecincy او hypothysodisim فاحنا نعمل excluded لاي factor contributeللsymptom عند المريض
(هيك عملنا excluded للsecondary factor)وبعدها بنجرب statin ثاني بlower statin وارجع ارفعها شوي شوي والاعراض رجعت للمريض
ونرجع نستنى عليه شوي. ونرجع نجرب معه orher statin وبعد ما نجرب معه statinالdifferant ساعتها بنعرف انه بده non statin therapy
وبنعطيه option على other agent ممكن يستفيد عليها

عادة الhydrophilic statin. ي الrosuvastatin والatorvastatin بكونو associated with less risk على الmuscle من الlipophilic statin زي الsimvastatin طيب ممكن
اجرب مع المريض شغله ثانيه حيث بعطيه الstatin يوم اه ويوم لا وخصوصا الlong half life statin حيث انه هاي الشغلة من الاشياء الي ممكن اعملها بالpractice لنحاول نخلي
المريض يضله يمشي على الstatin لانه بحتاج يمشي على هذا الgroupحيث الstatin اله benifit على الCVS واله anti hyperlipidemic medication

ال statin ممكن يأثرو على الliver ووجدو انه الliver enzyme مش accurate mesurment for liver function بمعنى اخر اذا تاثرت الliver function يعني of upper limit ALT 3 inc time لا هذا الحكي مش بالضرورة فميش connection of statin use والliver damage or liver injury فممكن الliver enzyme ترتفع فبنعمل baseline liver function test بس لحتى نعمل comparsion later on لحتى نشوف كم كانت عند الpatient before starting statin وهاي شغله وشغله ثانيه اذا الpatient صار عنده symptom ممكن يفحص الliver enzyme وهذا يعني انه مش recommended rotien moniterin liver function test فهو اشي مش وارد وبس لحتى اشوف الbaselin او اذا شكيت انه المريض عنده اشي معين فمثلا ما رح افحص كل سته اسابيع او ثلاثة اشهر الliver test مع انه leaf list of drug بتحكي انه بنفحصوا لكن وجدو انه مش بالضروره وهذا حكي الexpert

ال statin بتكون contraindicated مع الactive liver disease اما اذا اشي chronic زي chronic hepatits اما اشي acute (active) لا ممنوع

اذا في drug تعمل inhibition للmetabolisim of statin يعني ممكن يكونو compete مع الstatin غلى نفس الiso enzyme او بعمل inhibit of tatin metabolisim فبعمل inc of statin level فبالتالي بتزيد الmyopathy عند المريض
واذا في inc on hepatic enzyme هذا الاشي reversabil upon discontous of statin

اذا كان الارتفاع بالCK يعتبر serous(عالي) ممكن يكون تحذير على انه في rahbdomylosis

اذا المريض عنده multiple SAMS بنبلش statin ب low dose وبعدين نعمل slow titratiomn

لـ شوفوها بالسلايد الجاى

- ✓ Statin-associated muscle symptoms (SAMS) are reported by 10% to 25% of statin users and are frequently reported by patients as a reason for statin discontinuation.

بس بنحاول نشوف اذا و
في اشي تاني يعطي Symptom

- ✓ Certain risk factors are known to increase the risk of developing SAMS and these include advanced age, female gender, low BMI, frequent heavy exercisers, comorbidities (eg, kidney disease, hypothyroidism), and increased serum statin concentrations due to D-DIs.
- ✓ STD CK level: Males 18+ : 52-336 U/L Females 18+: 38-176 U/L

ممكن يزيد الـ CK
فاذا بدي افحص الـ CK
لازم استنى 48hr بعد الـ heavy exicrsise

- ✓ Statin-induced myalgias are likely to resolve within 2 months of discontinuing the drug.

اذا انحلت المشكله اما بعطي lower dose or same dose

- ✓ If symptoms resolve, the same or lower dose of the statin can be reintroduced.

اذا انحلت رجعت المشكله بنجرب other statin بس ممكن نختصر هالخطويتين ونعطي low dose و other stain

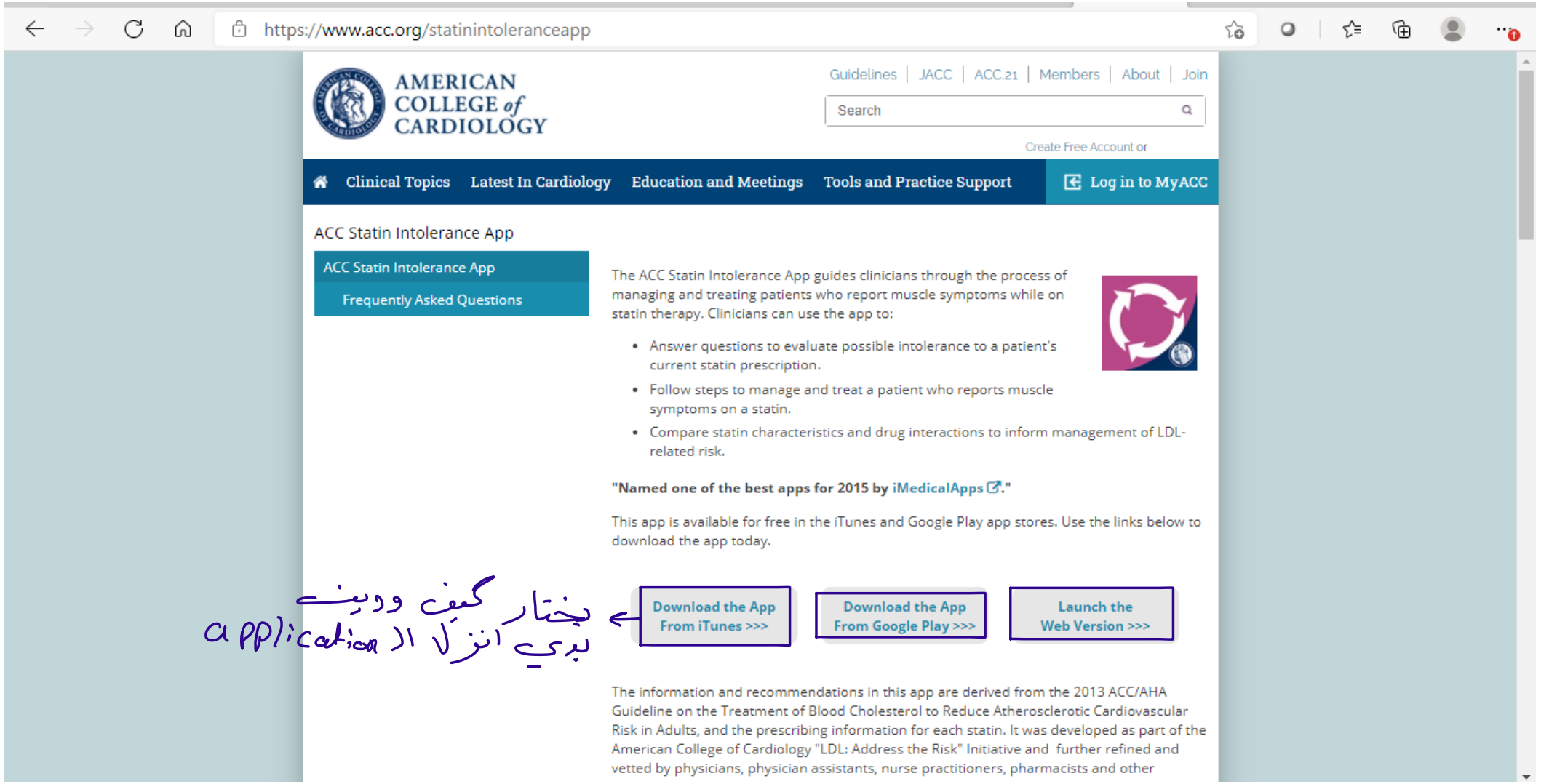
- ✓ If symptoms recur, use a low dose of a different statin and increase as tolerated.

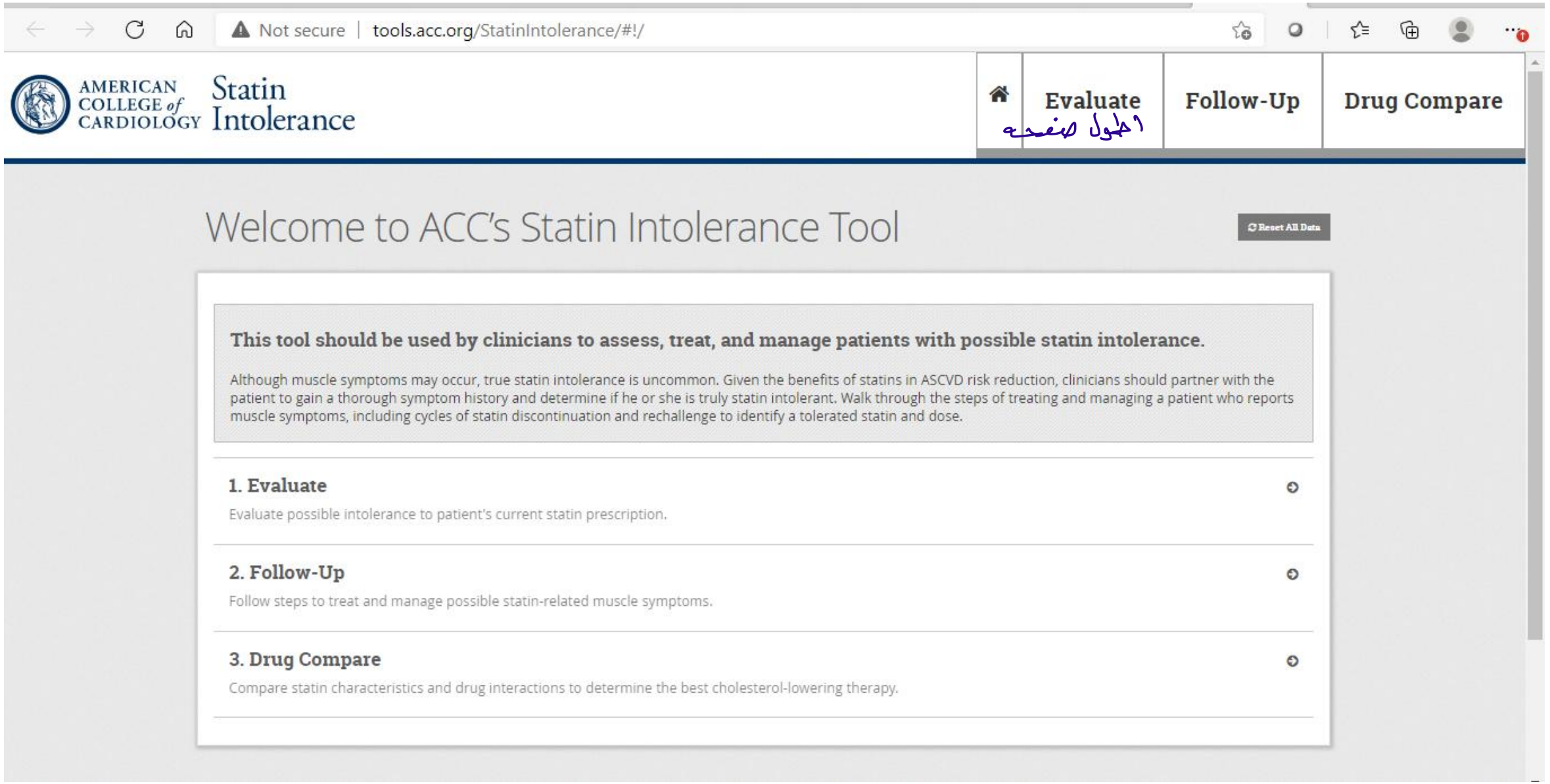
- ✓ If the cause of symptoms is determined to be unrelated, restart the original statin.

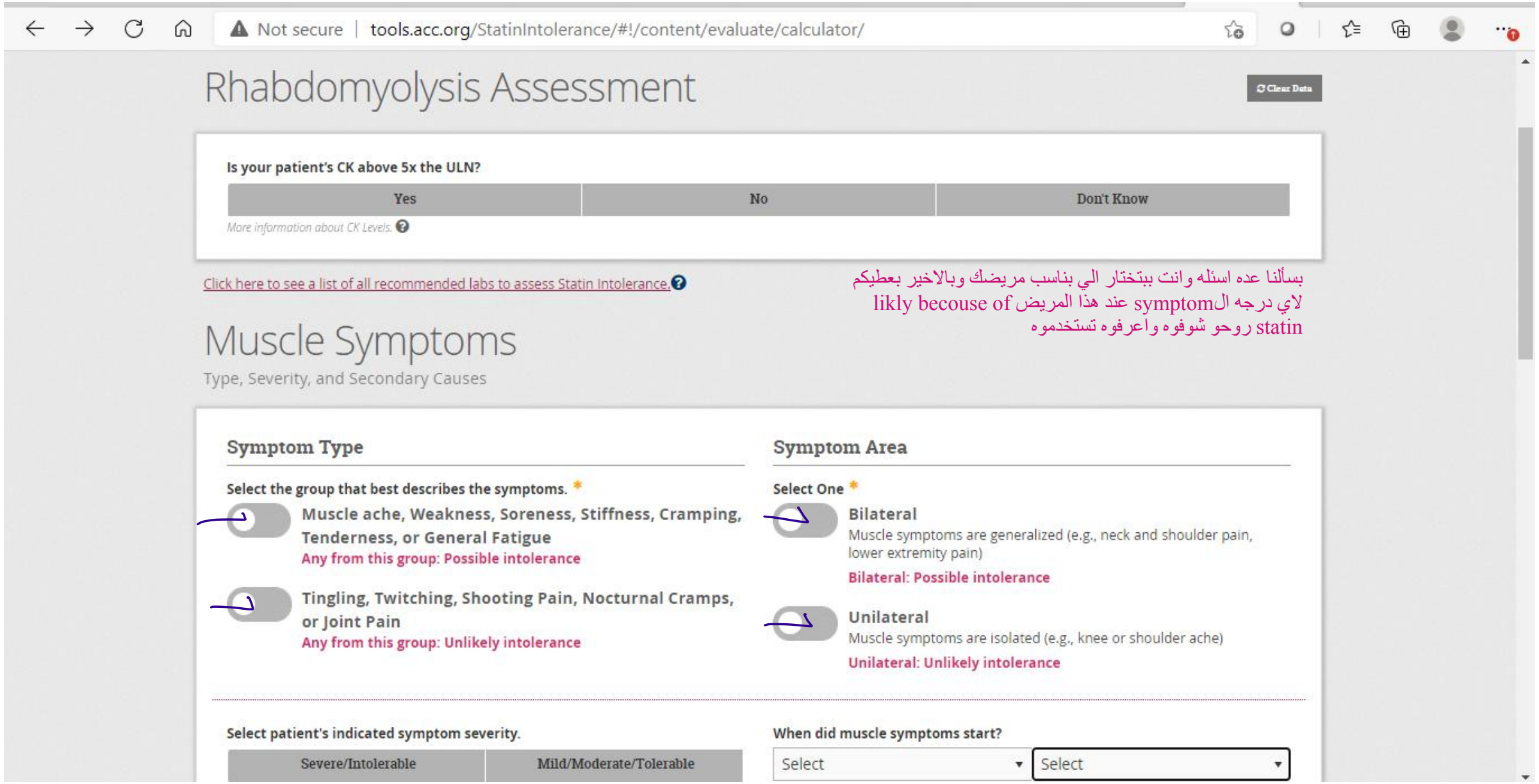
يعني طلع عنده hypothyrodisim او طلع عامل heavy excersise او طلع عنده low vit D تقدر نرجع original stari

وحكينا انا option ال hydrophilic statin والday over day(يوم اه ويوم لا)

A Statin Intolerance App (available at: http://www.acc.org/statinintoleranceapp) created by the ACC is a helpful resource that can be used to determine the possibility of SAMS and provide guidance on managing patients with possible SAMS.




Not secure | tools.acc.org/StatinIntolerance/#!/
AMERICAN COLLEGE of CARDIOLOGY
Statin Intolerance
Evaluate
Follow-Up
Drug Compare
احمول صفحه
Welcome to ACC's Statin Intolerance Tool
Reset All Data
This tool should be used by clinicians to assess, treat, and manage patients with possible statin intolerance.
Although muscle symptoms may occur, true statin intolerance is uncommon. Given the benefits of statins in ASCVD risk reduction, clinicians should partner with the patient to gain a thorough symptom history and determine if he or she is truly statin intolerant. Walk through the steps of treating and managing a patient who reports muscle symptoms, including cycles of statin discontinuation and rechallenge to identify a tolerated statin and dose.
1. Evaluate
Evaluate possible intolerance to patient's current statin prescription.
2. Follow-Up
Follow steps to treat and manage possible statin-related muscle symptoms.
3. Drug Compare
Compare statin characteristics and drug interactions to determine the best cholesterol-lowering therapy.


Not secure | tools.acc.org/StatinIntolerance/#!/content/evaluate/calculator/
Rhabdomyolysis Assessment
Clear Data
Is your patient's CK above 5x the ULN?
Yes
No
Don't Know
More information about CK Levels.
Click here to see a list of all recommended labs to assess Statin Intolerance.
بسألنا عده اسئله وانت ببتختار الي بناسب مريضك وبالاخير بعطيكم
لاي درجه الsymptom عند هذا المريض likly becouse of
statin روحو شوفوه واعرفوه تستخدموه
Muscle Symptoms
Type, Severity, and Secondary Causes
Symptom Type
Select the group that best describes the symptoms. *
Muscle ache, Weakness, Soreness, Stiffness, Cramping, Tenderness, or General Fatigue
Any from this group: Possible intolerance
Tingling, Twitching, Shooting Pain, Nocturnal Cramps, or Joint Pain
Any from this group: Unlikely intolerance
Symptom Area
Select One *
Bilateral
Muscle symptoms are generalized (e.g., neck and shoulder pain, lower extremity pain)
Bilateral: Possible intolerance
Unilateral
Muscle symptoms are isolated (e.g., knee or shoulder ache)
Unilateral: Unlikely intolerance
Select patient's indicated symptom severity.
Severe/Intolerable
Mild/Moderate/Tolerable
When did muscle symptoms start?
Select
Select

Not secure | tools.acc.org/StatinIntolerance/#!/content/evaluate/recommendation/

بعد ما نختار رح تطلع النتائج في الصفحة

Likelihood of Statin-Related Muscle Symptoms with Current Prescription

Statin: Atorvastatin (Lipitor®) Dose: 10 *(20)* mg | Frequency: Once daily

		Statin-Related Muscle Symptoms	
Value	**Result**	**Possible**	**Unlikely**
Symptom timing allows for statin intolerance	Yes		
Symptom Type	Muscle ache, Weakness, Soreness, Stiffness, Cramping, Tenderness General Fatigue	✔	
Symptom Location	Bilateral	✔	
Sex	Female predisposes to statin adverse effects. May need lower dose or alternate statin.	✔	
Age	40-74		
Race/Ethnicity	White		
CK Elevated > 5x ULN?	No		
Risk Factors for Statin Symptoms	Identified / **1**	✔	
Non-Statin Causes	Identified / **3**		✔

Next Steps

1. **Conduct any labs needed** to establish risk factors or secondary causes.
2. If symptoms were determined to arise from non-statin cause or if the predisposing condition has been treated, you may resume statin therapy at original dose

2 new notifications