MUNI
MED

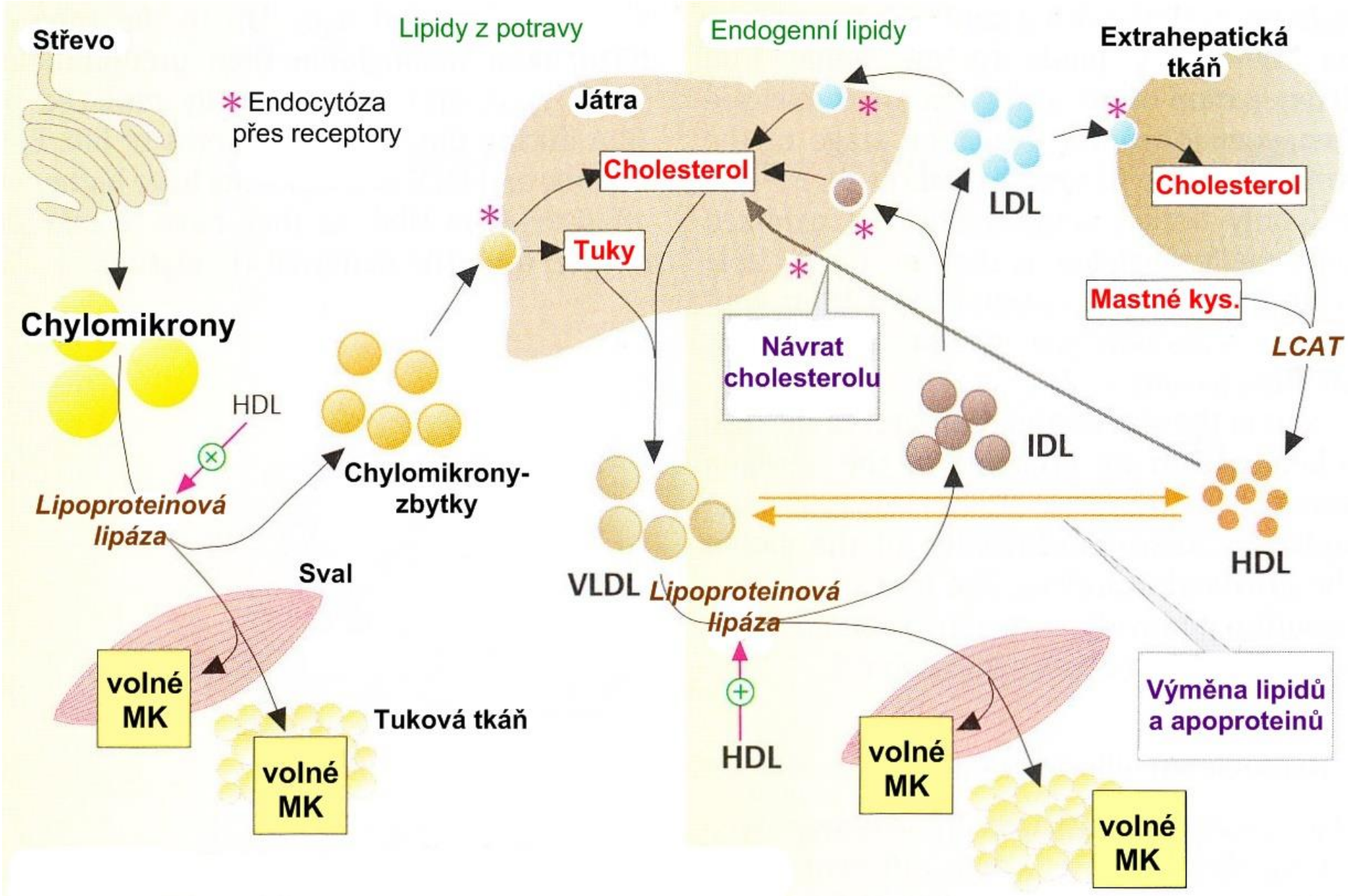
Hypolipidemika
Terapie obezity

Mgr.Petra Amchová, Ph.D.

Lipoproteiny

MUNI
MED

Metabolismus lipoproteinů



Dyslipidémie – poruchy mtb lipidů

- jedna z nejčastějších mtb poruch
- onemocnění charakterizované **změnou** plazmatických hladin **cholesterolu a/nebo triglyceridů a/nebo HDL** cholesterolu

Klasifikace:

- **dle původu**: primární/sekundární
- **dle typu změněného lipoproteinu**:
  - izolovaná hypercholesterolémie
  - izolovaná hypertriacylglycerolémie
  - kombinovaná hyperlipidémie (hyperlipoproteinémie)

→ **Podle původu a typu dyslipidémie volíme konkrétní terapii**

MUNI MED

Klasifikace dyslipidemií

- **Primární** – vrozené poruchy receptorů, apolipoproteinů, enzymů
- **Sekundární**
  - **endokrinní onemocnění** (nedostatečně kompenzovaný DM, hypothyreóza, Cushing sy)
  - **nemoci ledvin** (nefrotický sy, chronické renální selhání, dialýza)
  - **nemoci jater** (cholestasis, hepatocelulární poškození = abúzus alkoholu)
  - **obezita a mtb. sy**
  - **gravidita**
  - **NÚ léčiv:** GKK, thiazidová diuretika, neselektivní β-blokátory, estrogeny, gestageny, androgeny, inh. HIV-proteáz

MUNI MED

Laboratorní vyšetření

- Odběr krve po 9-12 hod lačnění
- 2-3 dny předem nepít alkohol
- 3 týdny po nezávažném onemocnění (př. tonsilitida)
- 3 měsíce po závažném onemocnění nebo operaci
- děti neměříme (výjimky), od 18 let 1x za 5 let
- pac. s KVS rizikem (KVO, DM, HT, obezita, renální onemocnění) + pozitivní rodinná anamnéza

MUNI MED

Cílové hodnoty terapie

	běžná populace	DM	KVO	
TCH	< 5	< 4,5	< 4	[mmol/l]
LDL	< 3	< 2,5	< 2	[mmol/l]
Non-HDL	< 3,8	< 3,3	< 2,8	[mmol/l]
Apo-B	< 1	< 0,9	< 0,8	[g/l]

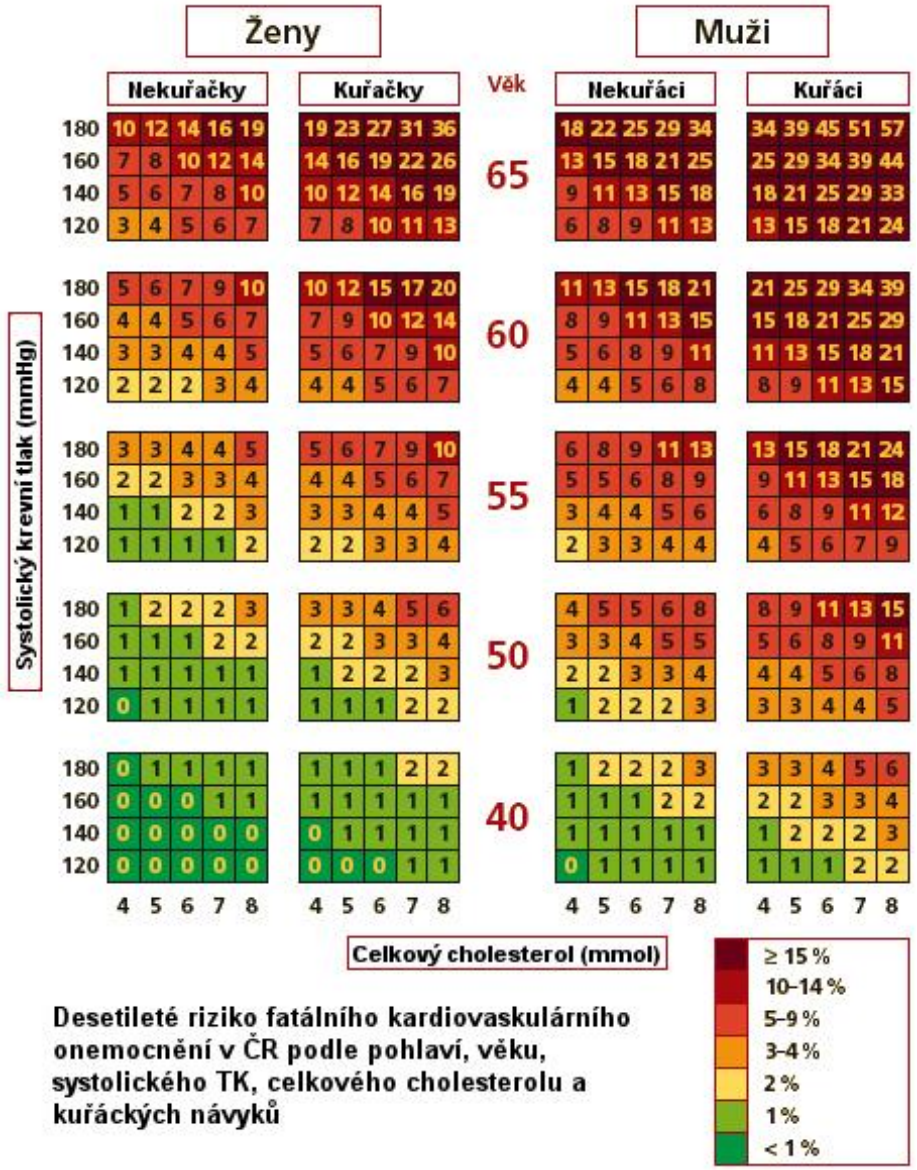
Optimální hodnoty:

HDL	muž > 1,0	žena > 1,2		[mmol/l]
TAG	obě pohlaví < 1,7			[mmol/l]

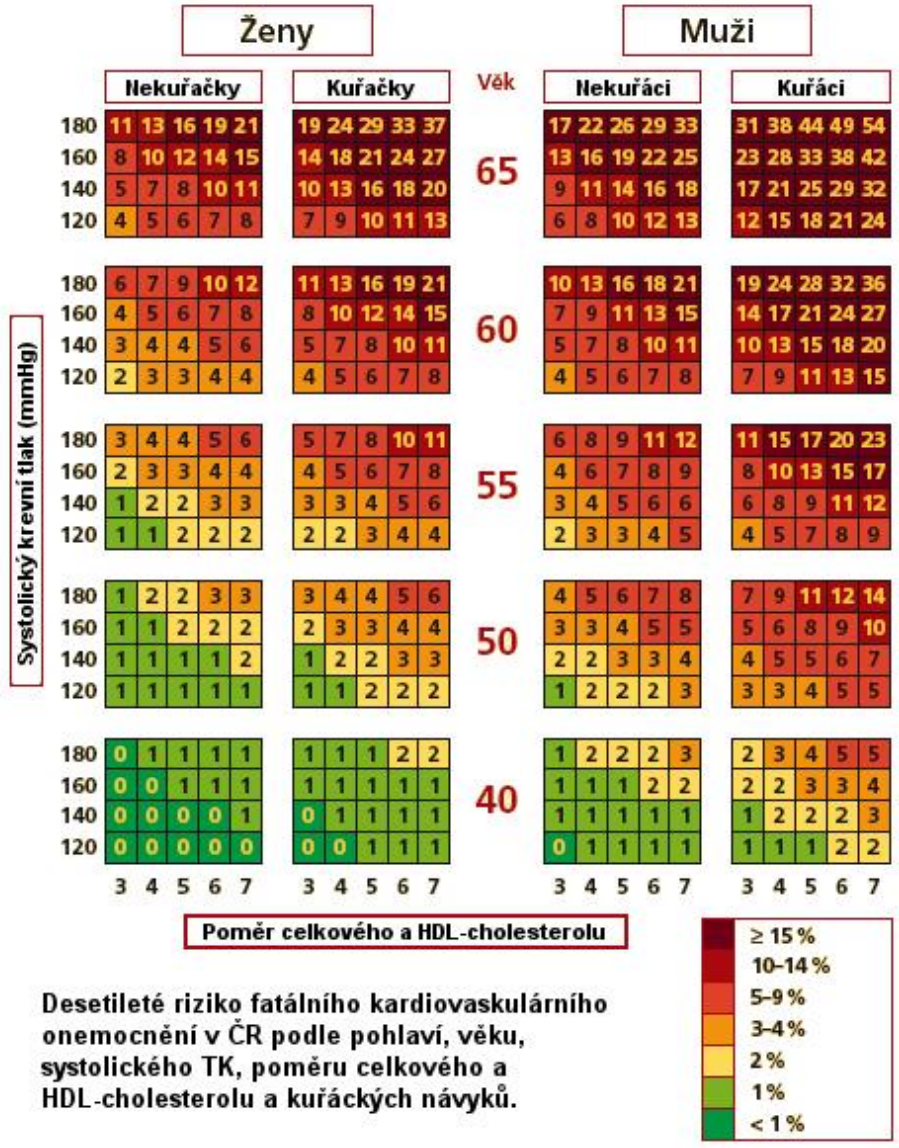
http://www.athero.cz/user_data/zpravodajstvi/obrazky/File/Doporuceni%20CSAT-07.pdf

MUNI MED

TABULKA SCORE



Desetileté riziko fatálního kardiovaskulárního onemocnění v ČR podle pohlaví, věku, systolického TK, celkového cholesterolu a kuřáckých návyků



Desetileté riziko fatálního kardiovaskulárního onemocnění v ČR podle pohlaví, věku, systolického TK, poměru celkového a HDL-cholesterolu a kuřáckých návyků.

MUNI MED

Terapie dyslipidémií

Režimová opatření

- vždy předchází a doprovází farmakoterapii

- zanechání kouření
- změna stravovacích návyků
- pravidelný pohyb
- kontrola obezity
- prevence a kompenzace stresu

Terapie dyslipidémií

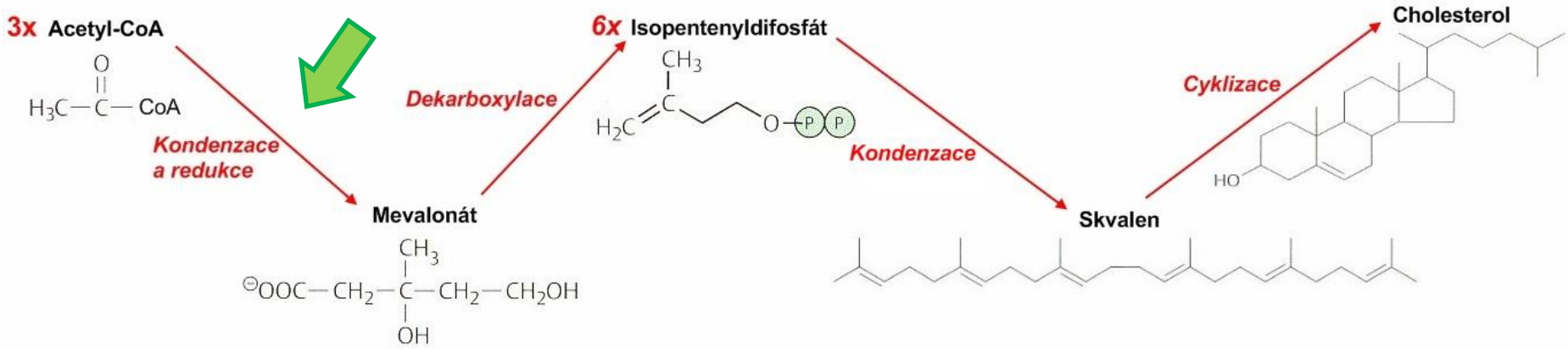
farmakoterapie

- Statiny
- Fibráty
- Inhibitory absorpce cholesterolu
- Iontoměniče
- Inhibitory PCSK9 proteázy
- Inhibitory MTTP

Statiny

MÚ: inhibitory HMG-CoA-reduktázy

↓ syntézy cholesterolu *de novo* v hepatocytech, ↑ syntéza LDL-receptorů v játrech



Pleiotropní účinky:

- protizánětlivé a antiagregační působení
- zlepšují fci endotelu (NO-syntáza), inhibice proliferace buněk
- snížují aktivaci makrofágů (= stabilizace aterosklerotických plátů)

MUNI MED

Statiny

INDIKACE:

- lék 1. volby u primární hypercholesterolémie
- u dg. ateroskleróza s vysokým SCORE bez ohledu na krevní lipidy
- sekundární prevence IM a CMP

➢V monoterapii: ↓ LDL o 40%

➢V kombinaci s pryskyřicemi/ezetimibem o 60%

MUNI MED

Statiny

ZÁSTUPCI:

• S krátkým účinkem (max.plazm.koncentrace za 1-2h)

simvastatin - prodrug
lovastatin - prodrug
fluvastatin – po transplantaci srdce

• S dlouhým účinkem (max.plazm.koncentrace za 5h)

atorvastatin – zp. hyperglykémii a DM 1.typu
rosuvastatin – nejúčinnější (hydrofilní)

MUNI
MED

Statiny

FK:

- p.o., na noc (nejvyšší aktivita HMG-CoA-reduktázy)
- metabolismus: substrát **CYP3A4** (atorva-, lova-,simvastatin) **a 2C9** (fluvastatin)
  -> glukuronidace
- exkrece: hepatální > renální

INTERAKCE:

inhibitory CYP3A4

- klaritromycin, ketokonazol → kumulace statinů → **toxicita**

MUNI MED

Statiny

NÚ:

- **myalgie** (10% pacientů)
- GIT poruchy
- elevace jaterních enzymů
- elevace glykémie
- insomnie, noční můry, depres

Závažné NÚ:

- **myozitidy** kosterních svalů (0,5 % pacientů)
- **myopatie (poškození svalů)** → **rhabdomyolýza** → selhání ledvin (myoglobinurie) arytmie

častější u seniorů, při kombinované léčbě, abúzu alkoholu

MUNI MED

Statiny

KONTRAINDIKACE

- jaterní insuficience, hepatopatie
- těžká porucha ledvin
- děti < 8 let
- těhotné (inhibice primordiálních zárodečných buněk)
- kojení

Asiati – dvojnásobný nárůst AUC a Cmax

MUNI MED

Fibráty

MÚ: agonisté jaderných **PPARα** (**P**eroxisome **P**roliferator-**A**ctivated **R**eceptors)

↑transkripce genů pro lipoproteinovou lipázu → ↑ lipolýzy

- snížení produkce VLDL játry
- zvýšení příjmu LDL do jater
- mírně ↑ HDL

- zlepšení glukózové tolerance (PPAR-gamma)
- antioxidanční, antitrombotický, protizánětlivý účinek

MUNI MED

Fibráty

ZÁSTUPCI:

- fenofibrát ($t_{1/2}$= 20h)
- ciprofibrát ($t_{1/2}$=90h)

INDIKACE:

izolovaná hypertriacylglyceridémie (monoterapie)

kombinovaná hyperlipidémie (se statiny)

FK:

p.o., dobrá absorpce ze střeva (lépe s potravou)

PB (99%), enterohepatální cirkulace

exkrece ledvinami

MUNI MED

Fibráty

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

- GIT: nauzea, zvracení
- riziko vzniku **cholelitiázy -** žluč. kamenů (↑ CH ve žluči)
- únava, pruritus, arytmie
- **myalgie**, **myozitidy**

KI

- jaterní poškození
- renální insuficience
- pankreatitida
- fototoxická reakce

MUNI MED

Iontoměniče (pryskyřice)

MÚ: ve střevě vážou žlučové kyseliny a blokují jejich enterohepatální oběh

- ↓ návrat ŽK do jater → zvýšená syntéza ŽK z CH
- up regulace LDL rcp → zvýšené vychytávání LDL játry

ZÁSTUPCI:

kolesevelam, kolestipol

FK:

velká molekula - **nevstřebává se**, nemetabolizuje se

INDIKACE:

závažné dyslipidemie (se statiny)

děti a těhotné

Iontoměniče

NÚ:

zácpa, nadýmání

porucha příjmu vit.K

suchá a olupující se kůže

INTERAKCE: se současně podanými léčivy

- ↓ biologické dostupnosti => ostatní léčiva podávat 1 hod před nebo 4 hod po
- lze kombinovat se statiny, fibráty

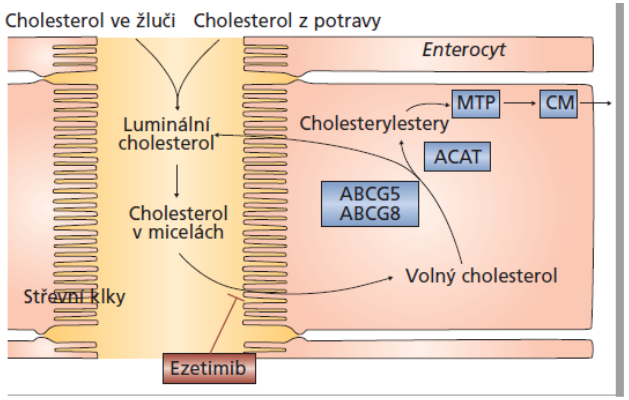
MUNI MED

Inhibitory střevní absorpce sterolů

Zástupce: ezetimib

MÚ: blokátor transportního proteinu (NPC1L1*) → ↓ přísun CH ze střeva

- up-regulace LDL receptorů
- zvýšená endogenní syntéza
- **synergie se statiny** → 10 mg EZ + 10 mg SS ≈ 80 mg SS



Vysvětlivky
ABC – ATP-bindig cassete transporter;
ACAT – acylkoenzymA:cholesterolacyltransferáza;
CM – chylomikron;
MTP – microsomal triglyceride transfer protein

**NPC1L1 = Niemann-Pick C1-Like1*

Ezetimib

FK:

- p.o. – rychlá absorbce
- enterohepatální cirkulace
  – dlouhý biolog. Poločas (22h)
- vylučován žlučí

NÚ: bolesti hlavy, GIT obtíže

KI: kojení, alergie

MUNI
MED

Inhibitory PCSK9* proteázy

evolokumab, alirokumab

- humanizované monoklonální protilátky
- brání degradaci LDL receptorů = ↑ clearance LDL
- ↓ LDL až o 75%
- aplikace s.c. 1x za 14 dní nebo 1x za měsíc
- lze kombinovat se statiny či ezetimibem

PCSK9 = proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9

*Fce: - regulace transportu cholesterolu do tkání a v **degradaci LDL***

- *metabolismus glycidů*
- *ukládání TAG do tukové tkáně*
- *kontrola krevního tlaku, vývoj a fce CNS, obranyschopnost*

MUNI MED

Inhibitory MTTP*

lomitapid

- ↓ tvorby VLDL a chylomikronů
- indikace: familiární hypercholesterolémie
- závažné NÚ – steatóza jater

MTTP = microsomal triglyceride transfer protein

- *v hepatocytech a enterochytech*
- *Fce: koncentrování a uvolňování ApoB do cirkulace*

MUNI MED

Doplňky stravy

rybí tuk

- omega-3 mastné kyseliny (PUFA)
- ↓ TG, VLDL (ale ↑ TCH)
- účinnost v prevenci chorob KVS

rostlinné steroly

- sitosterol, kampesterol, stigmasterol
- kompetice s CH o transportér ve střevě
- terapeuticky 2 g/den vs. průměrný příjem ve stravě 250 – 500 mg/den
- dýňová semínka, pampeliška, sojové boby, avokádo, goji, kešu

monakolin - červená ferment.rýže

- inhibice HMGCoA (jako statiny)
- NÚ jako statiny
- Nekombinovat se statiny!

vláknina

- rostlinná ve vodě rozpustná vláknina z ovse a ječmene
- dobrá snášenlivost, snížení TCH a LDL

MUNI MED

MUNI
MED

Obezita

Obezita

- dysregulace energetické homeostázy
- délka života negativně ovlivněna tělesným tukem
- narůstající problém celosvětově
- v některých zemích charakter epidemie
- součást metabolického syndromu
- BMI = hmotnost [kg]/výška^2 [m]
- WHO klasifikace BMI ≥25 nadváha, ≥30 obezita
- zvyšuje mortalitu a morbiditu onemocnění KVS
- obrovské finanční náklady v rámci zdravotní péče

MUNI MED

Obezita - patofyziologie

- multifaktoriální etiologie:

genotyp (cca 30 genů odpovědných za obezitu) + **obezitogenní prostředí**

- neuroendokrinní systém:

orexigenní a anorexigenní neurony, monoaminy (NA, 5-HT, D)

  - leptin - ↓ příjmu potravy a tělesné hmotnosti
  - Ghrelin, neuropeptid Y - ↑ příjem potravy
  - amylin, glukagon, GLP-1 - ↓ příjem potravy

- **pozitivní energetická bilance**
- **zánět** nízkého stupně – low grade inflammation
- psychopatologie – **deprese**

MUNI MED

Snížení/zvýšení hmotnosti jako **vedlejší účinek léčiv:**

antidiabetika, glukokortikoidy, antipsychotika, AD, antiepileptika

Snížení/zvýšení hmotnosti jako **vedlejší projev patofyziologického stavu**:

onemocnění štítné žlázy

nádorová onemocnění

chemoterapie poškozující epitelie GIT

Cushingoidní stavy

abúzus ethanolu

MUNI
MED

Komplexní řešení obezity

„Pacienti si musí uvědomit, že kontrola tělesné hmotnosti bude muset být doživotní.“ (Doporučené postupy)

- strava
- fyzická aktivita dle komorbidit pacienta
- techniky zvládání stresu, psychologická pomoc
- farmakoterapie
- chirurgická řešení (bariatrie) – BMI 35-40

bariatrie má za následek zvýšení sekrece inkretinu

MUNI MED

Farmakoterapie obezity

Historie: Elsinorské prášky, rimonabant

Centrálně působící

fentermin

topiramát+fentermin

bupropion; naltrexon+bupropion

Látky působící na periferii

orlistat

Látky zasahující energetickou homeostázu

liraglutid, exenatid, metformin

Další látky snižující hmotnost

fluoxetin,sertralin

MUNI
MED

Fentermin

MÚ: nepřímé sympatomimetikum

- derivát amfetaminu, strukturní příbuznost s NA
- psychostimulans, anorektikum
- zvyšuje uvolňování 5HT, NA a DA
- krátkodobá terapie (4 – 6 týdnů)

NÚ: riziko závislosti, psychózy, nespavost, nervozita; palpitace, tachykardie

MUNI MED

Kombinace: topiramát + fentermin

topiramát

- antiepileptikum, analog GABA
- samostatně neurotoxický

Topiramát + fentermin

- pokles hmotnosti až o 15%
- pokles krevního tlaku
- NÚ: sucho v ústech, parestezie, zácpa, nespavost, závratě, alergické reakce

MUNI
MED

Kombinace: naltrexon + bupropion

naltrexon

– antagonista μ Rc v nucl. accumbens

bupropion

- antidepresivum, inhibitor zpětného vychytávání NA, DA (NDRI)
- stimulace POMC (pro-opio-melanokortin)
- účinek: snížení chuti k jídlu; lze podat samostatně i v kombinaci

– pokles hmotnosti, zlepšení inzulínové rezistence, lipidového profilu

– ideálně pro pacienty s depresí a diabetem 2. typu

– NÚ: anxieta, insomnie, bolesti břicha, svalů, kloubů

MUNI MED

Orlistat

MÚ: inhibitor gastrických a pankreatických lipáz

–> blokáda degradace a absorpce tuku ze stravy (o 30%)

- snížení hladin leptinu
- klesá TCH i LDL, krevní tlak, úprava glykémie

Indikace: u obézních pacientů s DM 2. typu, hypertenze

FK: lokální působení, nevstřebává se

NÚ: z nedostatečného trávení tuků (průjmy, bolesti břicha, flatulence, inkontinence stolice) = je třeba **přehodnotit jídelníček**

- **malabsorpce vitaminů rozp. v tucích** → substituce
- Nízké dávky (60mg) → **OTC**

STOP po 12 týdnech, pokud pacient neredukuje váhu alespoň o 5 %

MUNI MED

Látky zasahující do energetické homeostázy

liraglutid, exenatid

- analog GLP-1
- navozuje pocit sytosti, zpomaluje žaludeční vyprazdňování a uvolnění glukagonu
- brání rozvoji metabolického syndromu a prediabetu
- může zvyšovat tepovou frekvenci

metformin

- zpomalení absorpce Glc ze střeva
- snížení syntézy Glc v játrech (inh.glukoneogeneze, glykogenolýzy)
- zvýšení citlivosti na periferii

MUNI
MED

Poruchy příjmu potravy

Anorexia nervosa

- olanzapin (5HT2A,C -hmotnost, anxieta, spánek; 5HT3- nevolnost D4-nutkavé myšlenky)
- aripiprazol (u adolescentů nárůst hmotnosti)
- dronabinol (pouze zvýšení hmotnosti)
- fluoxetin (prevence relapsu)
- oxazepam, alprazolam (mezi jídly)

MUNI MED

Poruchy příjmu potravy

Bulimia

– fluoxetin (inhibice NPY)

– topiramát

Binge eating disorder

– TCA, SSRI, duloxetin

– Topiramát

– Atomoxetin

– lisdexamfetamin

ARFID (avoidant/restrictive food intake disorder)

- olanzapin, mirtazapin

MUNI
MED