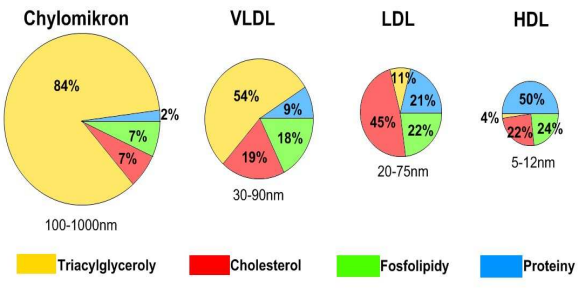
Hypolipidemika

Tento studijní materiál slouží výhradně pro výuku praktických cvičení předmětu Farmakologie II studentů VL a ZL Lékařské fakulty MU. Představuje stručné podklady pro přípravu k probírané látce a osnovu pro záznam vlastních poznámek ve výuce. Vysvětlující doplnění, aktuální údaje a prohloubení obsahu jsou předmětem jednotlivých cvičení.

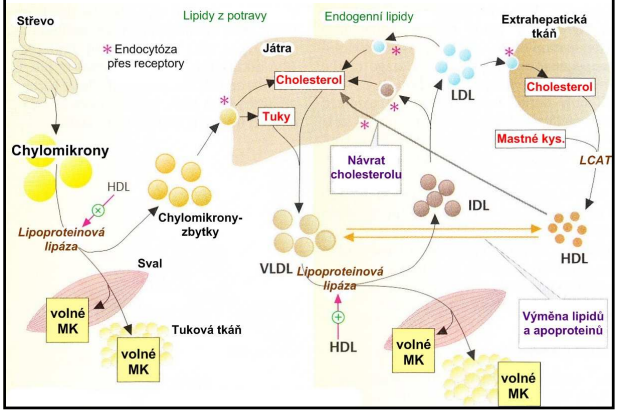
Základní krevní lipoproteiny

-
-
-
-
-

Složení lipoproteinů



Metabolismus lipoproteinů



Dyslipidémie

- změna koncentrace cholesterolu a/nebo TG a/nebo HDL cholesterolu
  - detekce vzorků séra po 10-ti hod lačnění
- **poměr T-Ch / HDL-Ch = aterogenní index**
  - ideálně apo-B / apo-A1
  - optimální hodnota < 5
  - (< 4 u osob se ↑ KVS rizikem)
- **↑↑ kardiovaskulární riziko**
  -

PLASMATICKÉ HLADINY LIPIDŮ (mmol. l^{-1})

	normální	mírné	střední	těžké riziko
TC	< 5. 2	5. 2 - 6. 5	6. 5 - 7. 8	> 7. 8
TG	< 2. 3	2, 0 - 2. 5	2. 5 - 4. 6	> 4. 6
LDL	< 4. 1	4. 0 - 5. 0	5. 0 – 5. 5	> 5. 5
HDL ž	> 1. 2		< 1. 0	< 0. 8
HDL m	> 1. 4		< 1. 2	< 1. 0
HDL / LDL	≥ 0. 25	0. 2 – 0. 25	< 0. 2	<< 0. 2

Dyslipidémie

- **primární**
- **sekundární** (způsobené jiným onemocněním)
  - –
  - –
  - –
  - –

Klasifikace hyperlipoproteinémií

Typ	↑ lipoprotein	↑ lipid	Klasifikace	Vztah k ICHS
I	chylomikrony	TG	deficience LPL → ***Familiární hypertriacylglycerolémie***	Žádný
IIa	LDL	Cholesterol	defekt LDL-receptoru → ***Familiární hypercholesterolémie***	↑
IIb	LDL + VLDL	Cholosterol + TG	***Familiární / kombinovaná hyperlipoproteinémie***	↑
III	β-VLDL	Cholosterol + TG	***Familiární dysbetalipoproteinémie***	↑
IV	VLDL	TG	***Familiární hypertriacylglycerolémie***	↑
V	VLDL + chylomikrony	TG	***Smíšená hypertriacylglycerolémie***	↑ ?

HYPOLIPIDEMIKA

Účel aplikace:

- prevence infarktu myokardu
- prevence dalších komplikací (iktus, ICH periferních cév)

Hlavní účinek:

- profylaktické snižování tvorby aterosklerotických plátů zužujících cévní lumen

Rizikové faktory u hyperlipidemie:

- ✓ vysoká hladina CH a lipidů v krvi (z diety, synt. *de novo*)
- ✓ vysoký TK
- ✓ kouření
- ✓ obezita, diabetes mellitus
- ✓ sedavý způsob života

Režimová opatření

- zákaz kouření, pravidelná fyzická aktivita a dietní opatření
  - snížení nadváhy, obsahu tuků ve stravě (především živočišných) a zvýšení obsahu přijímané vlákniny

Léčiva dyslipidémií

1. **snižující plazmatický cholesterol**
   - snižují intestinální (re)absorpci žlučových kyselin/cholesterolu
     - **IONTOMĚNIČE, EZETIMIB**
   - inhibující syntézu cholesterolu a VLDL
     - **STATINY, KYS. NIKOTINOVÁ**
   - zvyšující clearance cholesterolu
     - **PROBUKOL**
2. **snižující plazmatické TG**
   - ovlivňující syntézu VLDL
     - **KYS. NIKOTINOVÁ**
   - ovlivňující konverzi plazmatických lipoproteinů
     - **FIBRÁTY**

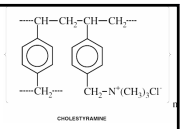
1. Léčiva ↓ plazmatický CH

a. snižující intestinální (re)absorbci žlučových kyselin / CH
   - **IONTOMĚNIČE**
   - **EZETIMIB**

b. inhibující syntézu CH a VLDL
   - **STATINY**
   - **KYSELINA NIKOTINOVÁ**

c. zvyšující clearance CH
   - **PROBUKOL**

IONTOMĚNIČE (pryskyřice)



cholestyramin, colestipol, colesevelam

- syntetické pryskyřice, které ve střevním lumen **<u>vážou</u> <u>žlučové kyseliny</u>**
  - 1g naváže 100 mg

  → ***snížený návrat ŽK do jater***

  → **zvýšená syntéza ŽK z cholesterolu** (aktivace 7-α-hydroxylázy)

  → **zvýšené vychytávání LDL játry (up-regulace LDL-receptoru)**

  → mobilizace cholesterolu z tkání a odstranění z krve
- kombinace se …

Iontoměniče (pryskyřice)

FK: nevstřebávají se (1 mil. D), nemetabolizují se

→

NÚ: Časté a komplikují léčbu (hlavně spolupráci pacienta)

- zácpa, nadýmání, malabsorbce vit. K, suchá, olupující se kůže
- **↑ TAG, ALP, transaminázy**
- **<u>interakce</u> se současně podanými léčivy - ↓ biol. dostupnosti**
  - 1 hod před nebo 4 hod po pryskyřicích (vazba ve střevě !)
- colesevelam má nejnižší NÚ

použití také **při obstrukci žlučových cest** pro ↓ koncentrace **ŽK**

EZETIMIB

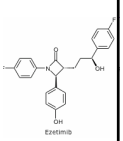
- **<u>inhibitor střevní absorpce</u>** všech sterolů (fyto- a cholesterolu) prostřednictvím blokády transportního proteinu*→ snížený přísun cholesterolu ze střeva do jater
- **základní účinek: snížení LDL**
- **synergie se statiny** (při současném podání – redukce LDL až o 25%)

FK: p.o. rychlá absorpce, konjugován na aktivní glukuronid

- enterohepatální cirkulace - dlouhý $T_{1/2}$ (22 hod), z 80% vylučován žlučí

NÚ: bolesti hlavy, GIT dyskomfort

- nelze kombinovat s iontoměniči



*Niemann Pick C1 Like 1 (NPC1L1)

STATINY

- ***simvastatin, lovastatin, fluvastatin, pravastatin***
- ***atorvastatin, rosuvastatin*** *(dlouhodobé půs.)*

MÚ:

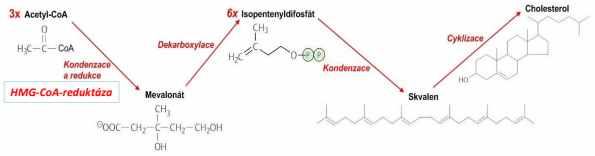
- ↓ cholesterolu v hepatocytech

→ ↑ **syntéza LDL-receptorů** v játrech (up-regulace LDL rec.)

→ ↑ **vychytávání** cholesterolu játry

→ ↑ **clearence LDL**

Syntéza cholesterolu



STATINY

FK: lova- a simvastatin proléčiva

- 30% absorpce ze střeva
- výrazný **first-pass effect** v játrech
  - metabolizovány hlavně CYP3A4 a 2C9 (u novějších)
  - inhibicí CYP3A4 (např. ketokonazolem, makrolidová ATB, fibráty…) → kumulace a projevy toxicity
  - simvastatin metabolizován pouze na CYP3A4 –↑ riziko interakcí !
- koncentrovány v játrech
- vyluč. žlučí; pravastatin vylučován také ledvinami

STATINY

I: hypercholesterolémie se ↑**LDL** (snižují při monoterapii o cca 40 %)

- v kombinaci s iontoměniči – snížení **LDL až o 60%**

- **pleiotropní (extralipidové) účinky statinů:**
  -
  -
  -

KI: gravidita, laktace, děti (omezené zkušenosti), jaterní onemoc.

STATINY

NÚ: **jaterní poruchy:** ↑ aktivity transamináz a kreatinkinázy (nutno monitorovat!)

- **myozitidy kosterních svalů** (0,5% pacientů) může vést až k **rhabdomyolýze a selhání ledvin** *(nejvíce po kombinaci simvastatin + gemfibrozil; obecně s FIBRÁTY a inhibitory CYP3A4)*
- **interakce!!**

INTERAKCE s léčivy, jež mohou ovlivnit koncentrace statinů

CYP 450	účinek	léčiva
inhibice 3A4	↑ plasmat. konc. statinů	cyklofosfamid, cyklosporin, diazepam, ketokonazol, kodein, nifedipin, verapamil, lidokain, grapový džus . . .
indukce 3A4	↓ plasmat.konc. statinů	barbituráty, karbamazepin, fenytoin, rifampicin, primidon . . .
inhibice 2C9	↑ plasmat.konc. fluvastatinu	amiodaron, cimetidin, fluoxetin, izoniazid, ketokonazol, metronidazol . . .
indukce 2C9	↓ plasmat.konc fluvastatinu	barbituráty, karbamazepin, fenytoin, rifampicin . . .

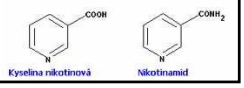
KYSELINA NIKOTINOVÁ (niacin)

- **deriváty*: acipimox, xantinol nikotinát***

MÚ: **snížení syntézy TG (až o 60 %)** – *ne plně objasněn*
- ↓ VLDL z jater → následně i **LDL**,
- nutné ↑↑ dávky než při suplementaci vitamínu

FK: rozpustný ve vodě, p.o. snadná absorpce, mtb. v játrech, exkrece ledvinami

I: **všechny dyslipoproteinémie** (snižuje hladinu TG až o 60% a CH o 15-30%)



KYSELINA NIKOTINOVÁ (niacin)

NÚ: typický **rash fenomén** – časem vymizí
- **kožní** zarudnutí (nejvýraznější na hlavě, krku a horní části trupu - uvolňování PGD2)
- **pruritus** (mírní podání ASA)
- hyperurikémie (KI dna), GIT obtíže, hyperglykémie, glykosurie

- *reg. pouze **kombinace s laropiprátem** (antagonista PGD_2 rec. - zabrání rash fenoménu!!!)*

PROBUKOL

MÚ: vytváří **strukturně pozměněný LDL → odstraňován rychleji** z oběhu než normální LDL
- **antioxidant** -brání vzniku oxidovaných LDL, a tím **vzniku pěnových buněk**
- ↓ HDL!
- snížení LDL-cholesterolu o 15 – 20%

FK: špatná absorpce z GIT
- vysoká liposolubilita → **eliminace několik týdnů** po ukončení léčby

NÚ: GIT potíže (průjem aj.), bolesti hlavy, závratě

2. Léčiva ↓ plazmatické TG

a. ovlivňující syntézu VLDL
   - **KYS. NIKOTINOVÁ**

b. ovlivňující konverzi plazmatických lipoproteinů
   - **FIBRÁTY**

- normální plazmatické koncentrace TG – 2 mmol/l (1,7)
- **↑↑ konc.** TG – **riziko pankreatitidy**
- **středně ↑** koncentrace TG v kombinaci s plazmatickou koncentrací **HDL pod 1 mmol/l – riziko rozvoje aterosklerózy**
- **mírně ↑** TG - **dieta + ω3 PUFA**

FIBRÁTY

fenofibrát, ciprofibrát, bezafibrát
(gemfibrozil, klofibrát)

MÚ: *agonisté jaderných PPAR-α* rec.* - **inhibují produkci VLDL játry a ↑ katabolismus VLDL** (↑ aktivity LPL)
- ↓ cirkulujících VLDL (TG) o 35% → ↓ celkového a LDL-cholesterolu
- mírně **↑ HDL** (pokles TG uvolní kapacitu HDL pro vazbu esterů cholesterolu)

I:
- kromě **familiární hypertriglyceridémie** (typ I - deficience LPL)

FK: dobrá absorpce ze střeva, ↑vazba na bílk., **enterohepatální** cirkulace, exkrece hlavně **ledvinami**

**peroxisome proliferator-activated receptors*

FIBRÁTY

NÚ: nauzea, zvracení, riziko vzniku žluč. kamenů (↑CH ve žluči), myalgie, únava
- **nebezpečné myozitidy** až **rhabdomyolýza**, **arytmie** – *↑↑↑riziko se statiny!*
- ***klofibrát***- *chronická toxicita* ***(cholelitiáza, ↑ celkové mortality)***

KI: jaterní postižení, ↓ renálních fcí

OSTATNÍ HYPOLIPIDEMICKY ÚČINNÉ LÁTKY

- **ABSORBOVATELNÉ**
  - **esenciální fosfolipidy**
  - **vitaminy C a E**
  - **magnesium**
  - **heparinoidy**

- **NEABSORBOVATELNÉ:**
  - **neomycin**
  - **rostlinné steroly – sitosterol, sitostatol**
  - **medicinální uhlí**
  - **vlákniny v dietě**

Farmakoterapie dyslipoproteinémií - shrnutí

- spojení **nefarmakologického** přístupu a **farmakoterapie**
- monoterapie nahrazována kombinací synergisticky působících hypolipidemik

- **Primární hypertriglyceridémie**:
  - zvýšený přívod ω3 PUFA
  - fibráty, kys. nikotinová
- **Primární hypercholesterolémie:**
  - iontoměniče, statiny, kys. nikotinová
- **Nedostatek HDL:**
  - kys. nikotinová přímo zvyšuje hladiny HDL
- **Sekundární hyperlipoproteinémie:**
  - léčba příčiny + symptomaticky podle nálezu v krvi