

Základní krevní lipoproteiny

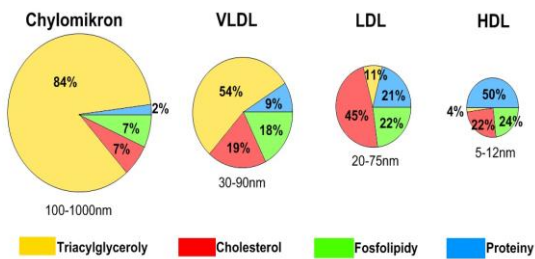
- chylomikrony
- VLDL (very low density lipoproteins)
- IDL (intermediate density lipoproteins)
- LDL (low density lipoproteins)
- HDL (high density lipoproteins)

Hypolipidemika

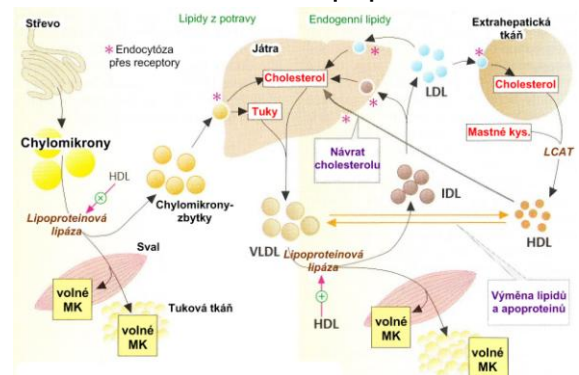
Terapie dyslipidemií

Mgr. Jana MERHAUTOVÁ
jmerhaut@med.muni.cz

Složení lipoproteinů



Metabolismus lipoproteinů



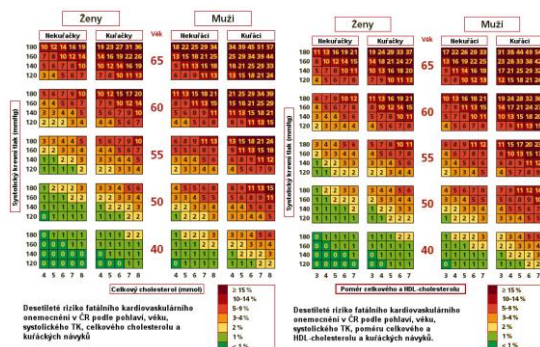
Dyslipidémie – poruchy mtb. lipidů

- změna koncentrace: **celkového cholesterolu** a/nebo **triacylglycerolů** a/nebo **HDL-cholesterolu**
- **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
 - Měříme především pac. s KVS rizikem (KVO, DM, HT, obezita, renální onemocnění) + xanthelasmata + pozitivní RA

Dyslipidémie - laboratoř

- Stanovení **TCH, TAG, HDL, LDL** + někdy **apo-B**
- Apo-B = počet aterogenních částic
- **Non-HDL cholesterol** = TCH – HDL
- **Poměr TCH/HDL** (optimálně pod 5)
- **Poměr Apo-B/Apo-A1** (drahé, ale nejcitlivější zhodnocení poměru aterogenních a antiaterogenních částic)
- Tabulka SCORE – desetileté riziko fatálního KVO

Tabulka SCORE



PLAZMATICKÉ HLADINY LIPIDŮ (mmol/l)

	normální	mírné	střední	těžké riziko
TCH	< 5,2	5,2 – 6,5	6,5 – 7,8	> 7,8
TAG	< 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	≥ 0,25	0,2 – 0,25	< 0,2	<< 0,2
LDL				

Cílové hodnoty terapie DLP

	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

Dyslipidémie

Primární – vrozené poruchy rec., apolipoproteinů, enzymů

Sekundární

- Nedostatečně kompenzovaný **DM**, **hypothyreóza**, **Cushing sy** = endokrinní onemocnění
- Nefrotický sy, chronické renální selhání a dialýza = nemoci ledvin
- Cholestasis, hepatocelulární poškození = nemoci jater
- Abúzus **alkoholu**, **obezita** a mtb. sy = výživa
- Gravidita = fyziologická hyperlipidémie
- NÚ léčiv!
= **GKK**, **CyA**, **thiazidová diuretika**, **neselektivní β-blokátory**, **estrogeny**, **gestageny**, **androgeny**

Režimová opatření

- Změna životního stylu musí vycházet z přesvědčení nemocného
- Vždy doprovází farmakoterapii!
- Zákaz kouření, změna stravovacích návyků, pravidelný pohyb, snížení obezity, prevence a kompenzace stresu
- HDL: ↓ kouření, abúzus alkoholu, ↑ pohyb
- Rostlinné tuky – fytoosteroly a fytosteroly (2 g/d), polynenasycené MK
- Intenzita a charakter pohybu podle možností a komorbidit pacienta

Hypolipidemika

- profylaktické snižování tvorby aterosklerotických plátů a stabilizace již vytvořených plátů (↓ rizika vzniku trombů)
- prevence infarktu myokardu, ICHS, ICHDK, iktu a dalších
- KVS onemocnění – přední příčky v žebříčku morbidity a mortality
- Prevence KVS onemoc.:
 - Kontrola lipidemie
 - Kontrola krevního tlaku
 - Kompenzace diabetu
 - Prevence obezity
 - Nekuřáctví

Léčiva dyslipidemií

1. LČ snižující plazmatický cholesterol:

- a) snižující intestinální (re)absorpci žlučových kyselin/CH
IONTOMĚNIČE, EZETIMIB
- b) inhibující jaterní syntézu cholesterolu a VLDL
STATINY, KYS. NIKOTINOVÁ

2. LČ snižující plazmatické TAG:

- a) ovlivňující jaterní syntézu VLDL
KYS. NIKOTINOVÁ
- b) ovlivňující konverzi plazmatických lipoproteinů
FIBRÁTY

Iontoměniče, pryskyřice

MÚ: ve střevě **vyvazují žlučové kyseliny** a blokují tak jejich enterohepatální oběh

- 1 g pryskyřice naváže 100 mg ŽK
- **snížený návrat ŽK do jater**
- **zvýšená syntéza ŽK z cholesterolu**
- **zvýšené vychytávání LDL játry** (up-regulace LDL-receptoru)
- mobilizace cholesterolu z tkání a odstranění z krve
- kombinace se statiny, fibráty, kys. nikotinovou

- **kolestyramin, kolestipol, kolesevelam**

Iontoměniče

FK: nevstřebávají se (10⁶ Da), nemetabolizují se

→ léčba dětí a žen ve fertilním věku

NÚ: časté, komplikují léčbu, snižují compliance

- zácpa, nadýmání (až 50 % pacientů); suchá, olupující se kůže
- malabsorbce vit. K, ↑ TAG, ALP, jaterních transamináz
- kolesevelam má nejnižší NÚ

INT: se současně podávají léčivý

- ↓ biologické dostupnosti = léčiva podávat 1 hod před nebo 4 hod po iontoměničích

HVLP: Vasosan P, Cholestagel

Ezetimib

MÚ: inhibitor střevní absorpce sterolů = **blokátor**

transportního proteinu → snížený přísun cholesterolu ze střeva do jater

- základní účinek: snížení LDL
- synergie se statiny (redukce LDL až o 25 %)
- enterohepatální cirkulace – dlouhý T_{1/2} (22 hod) z 80 % vylučován žlučí

NÚ: bolesti hlavy, GIT obtíže

- nelze komb. s iontoměniči

HVLP: Ezetrol

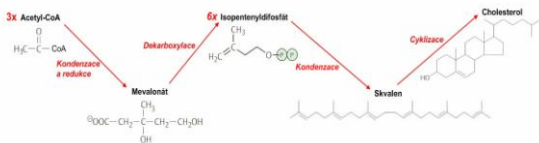
Inegy (ezetimib + simvastatin)

Statiny

- simvastatin, lovastatin, fluvastatin, pravastatin
- atorvastatin, rosuvastatin

MÚ: kompetitivní **inhibitory HMG-CoA-reduktázy**

- ↓ syntézy cholesterolu *de novo* v hepatocytech
- ↑ syntéza LDL-receptorů v játrech i dalších tkáních (up-regulace LDL-receptorů) = ↑ vychytávání cholesterolu



Statiny

FK: Biologická dostupnost různá (12-90 %)

- Výrazný first-pass efekt = zacílení účinku na játra
- Metabolizovány hlavně **CYP3A4** a **2C9** (novější)
- Exkrece většinou žlučí, někdy ledvinami (pravastatin)

INT: na cytochromu = inhibitory CYP3A4 (azolová antimykotika, makrolidy, gemfibrozil...) → kumulace statinů → toxicita!

Statiny

NÚ: častější u seniorů, při kombinované léčbě, abúzu alkoholu

- ↑ aktivity jaterních transaminas
- ↑ kreatininy (nutno monitorovat!)
- Myozitidy kosterních svalů (0,5 % pacientů)
- Rhabdomyolýza (rozpad svalů) → selhání ledvin (ucpání myoglobinem), arytmie (hyperkalemie)
- Projevy toxicity většinou z důvodu interakce na CYP450!

Statiny

IND: hypercholesterolémie ↑ LDL

- LDL snižují při monoterapii až o 40 %
- v kombinaci s iontoměníči až o 60 %
- pleiotropní (extralipidové) účinky:
 - antiagregační působení
 - blokáda proliferace buněk hladkého svalstva endotelu
 - zlepšení endoteliální dysfunkce (↑ produkce NO)

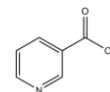
KI: gravidita, laktace, děti (omezené zkušenosti)
jaterní onemocnění

Statiny ve farmaprůmyslu

- simvastatin – Apo-simva, Coralip, Corsim, Egilipid, Gensi, Inegy, Simgal, Simvacard, Simvax, Vasilip, Zocor...
- lovastatin – Medostatín
- fluvastatin – Lescol, Fluvastatin Actavis, Fluvastatin Mylan
- atorvastatin – Apo-atorvastatin, Atorgamma, Atoris, Atraven, Caduet, Larus, Sortis, Spatizalex, Torvacard, Triglyx, Tulip...
- rosuvastatin – Crestor, Mertenil, Rosucard, Rosumop, Zahron...

Kyselina nikotinová (niacin)

+ deriváty: acipimox, xanthinol nikotinát



MÚ: není zcela jasný

snížení syntézy TAG → ↓ VLDL (játra) → ↓ LDL
nutné vysoké dávky (≠ suplementace vitamínu)

FK: p.o. dobrá absorpce, mtb. v játrech, exkrece ledvinami

I: všechny dyslipidemie, také do kombinací
snižuje hladinu TAG až o 60 % a TCH o 15-30 %

Kyselina nikotinová

NÚ: typický flush

- kožní zarudnutí
 - pruritus
 - hyperurikémie (KI dna), hyperglykémie (R-KI DM)
 - ↑ jaterních transaminas (KI nemoci jater, abúzus alkoholu); GIT obtíže
- } → uvolnění PGs

HVLP Tredaptive = kombinace s laropipranterem
(antagonista PGD₂ receptorů)

Fibráty

- fenofibrát, ciprofibrát, bezafibrát, (gemfibrozil, klofibrát)
- MÚ:** agonisté jaderných **PPAR-α receptorů*** → snížení produkce VLDL játry, ↑ aktivity LPL, ↑ lipolýza a β-oxidace
- ↓ VLDL (TAG) o 35% → ↓ TCH a LDL; mírně ↑ HDL
- Antioxidanty, antitrombotický a protizánětlivý účinek
- I:** nejčastěji diabetická dyslipidemie (↑ TAG)

FK: dobrá absorpce ze střeva, ↑ vazba na proteiny plazmy, enterohepatální cirkulace, exkrece hlavně ledvinami,
dlouhé poločasy – fenofibrát 20 hod, ciprofibrát 80 hod!

*peroxisome proliferator-activated receptors

Fibráty

NÚ: běžné GIT obtíže

- riziko vzniku žluč. kamenů (↑ CH ve žluči)
- ↑ jaterních transaminas
- myalgie, svalová únava → **myozitidy** → riziko **rhabdomyolýzy**, arytmií, selhání ledvin (INTERAKCE!)
- klofibrát – starší zástupce, chronická toxicita = cholelithiáza

KI: jaterní a renální onemocnění, nemoci žlučníku, gravidita, laktace

HVLP: Duolip, Fenofix, Lipanthyl, Lipirex, Lipohexal, Suprelip, Lipanor