

# Hypolipidemika

Tento studijní materiál slouží výhradně pro výuku praktických cvičení předmětu Farmakologie II studentů VL a ZL Lékařské fakulty MU.

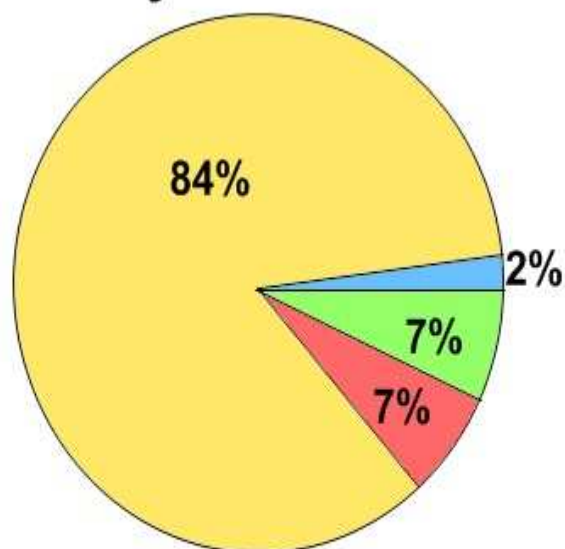
Představuje stručné podklady pro přípravu k probírané látce a osnovu pro záznam vlastních poznámek ve výuce. Vysvětlující doplnění, aktuální údaje a prohloubení obsahu jsou předmětem jednotlivých cvičení.

# Základní krevní lipoproteiny

- 
- 
- 
- 
-

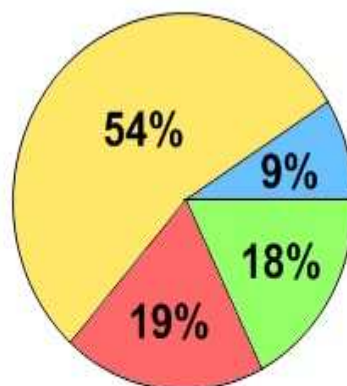
# Složení lipoproteinů

## Chylomikron



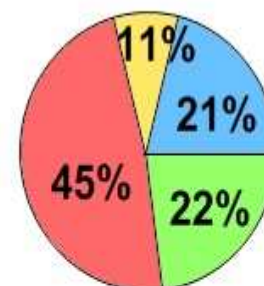
100-1000nm

## VLDL



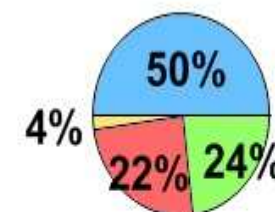
30-90nm

## LDL




20-75nm

## HDL



5-12nm

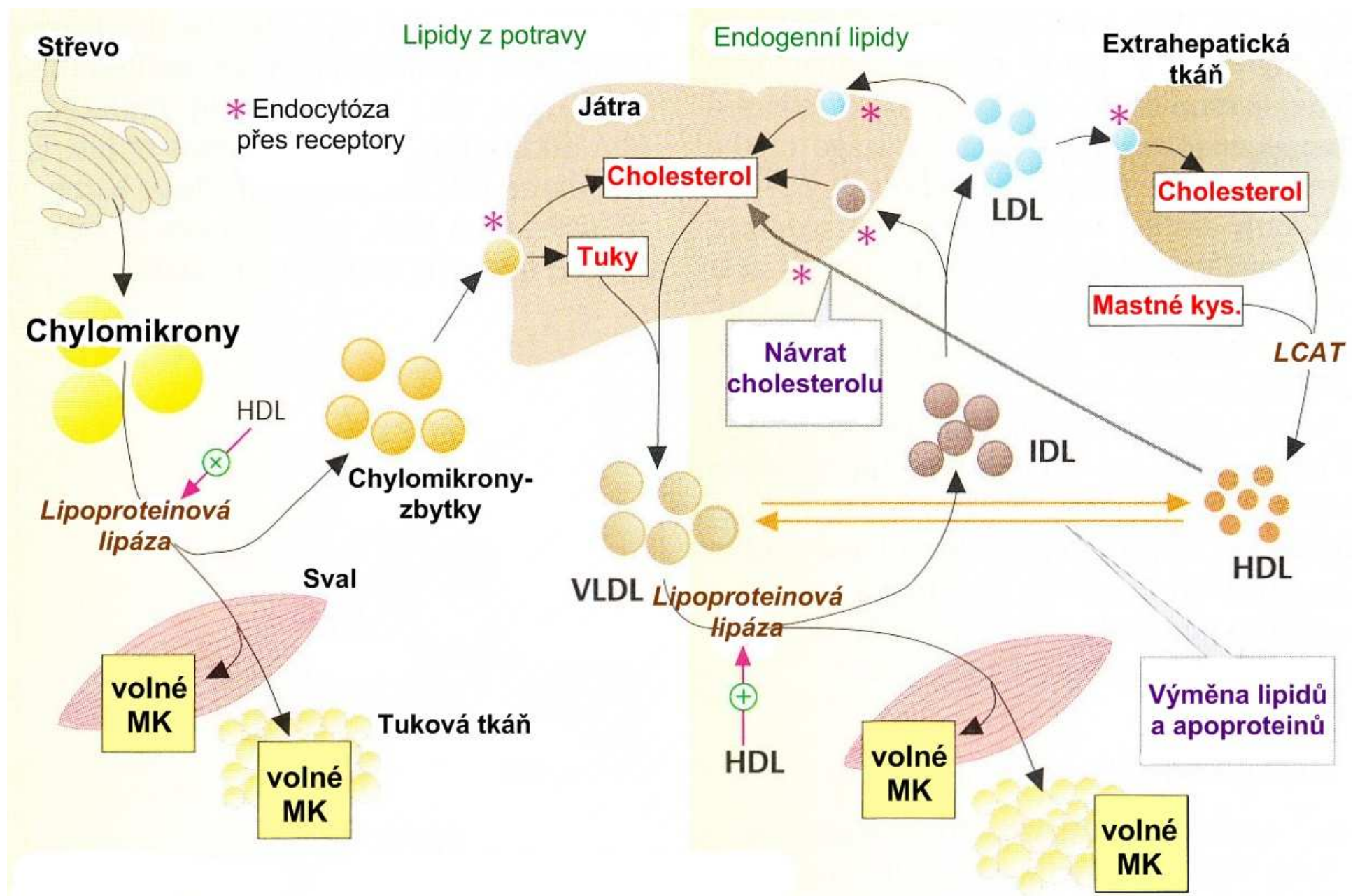
 Triacylglyceroly

 Cholesterol

 Fosfolipidy

 Proteiny

# 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<sup>-1</sup>)

	normální	mírné	střední	těžké riziko
<b>TC</b>	<b>&lt; 5.2</b>	<b>5.2 - 6.5</b>	<b>6.5 - 7.8</b>	<b>&gt; 7.8</b>
<b>TG</b>	<b>&lt; 2.3</b>	<b>2,0 - 2.5</b>	<b>2.5 - 4.6</b>	<b>&gt; 4.6</b>
<b>LDL</b>	<b>&lt; 4.1</b>	<b>4.0 - 5.0</b>	<b>5.0 – 5.5</b>	<b>&gt; 5.5</b>
<b>HDL ž</b>	<b>&gt; 1.2</b>		<b>&lt; 1.0</b>	<b>&lt; 0.8</b>
<b>HDL m</b>	<b>&gt; 1.4</b>		<b>&lt; 1.2</b>	<b>&lt; 1.0</b>
<b><math>\frac{\text{HDL}}{\text{LDL}}</math></b>	<b><math>\geq 0.25</math></b>	<b>0.2 – 0.25</b>	<b>&lt; 0.2</b>	<b><math>\ll 0.2</math></b>

# Dyslipidémie

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

—

—

—

—

# Klasifikace hyperlipoproteinémií

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



# 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 dyslipidemií

## 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**

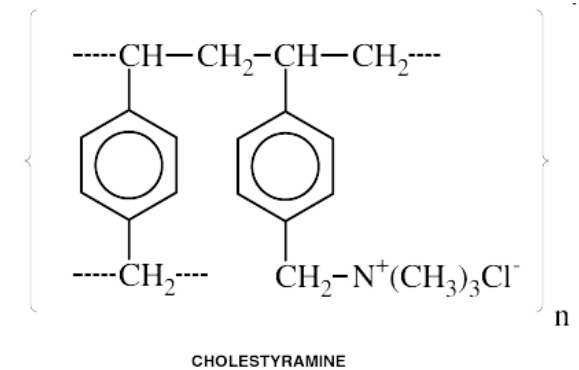
## 2. snižující plazmatické TG

- 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 **vážou**

### **žlučové kyseliny**

- 1g naváže 100 mg

→ ***snížený návrat ŽK do jater***

→ **zvýšená syntéza ŽK z cholesterolu (aktivace 7- $\alpha$ -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, transamináz
- interakce 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

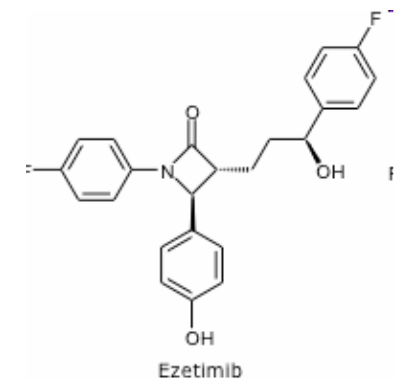
- **inhibitor střevní absorpce** všech sterolů (fyto- a cholesterolu) prostřednictvím blokády transportního proteinu\* → snížený přísun cholesterolu ze střeva do jater
- **základní účinek: snížení LDL**
- **synergie se statiny** (při současném podání – redukce LDL až o 25%)

**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

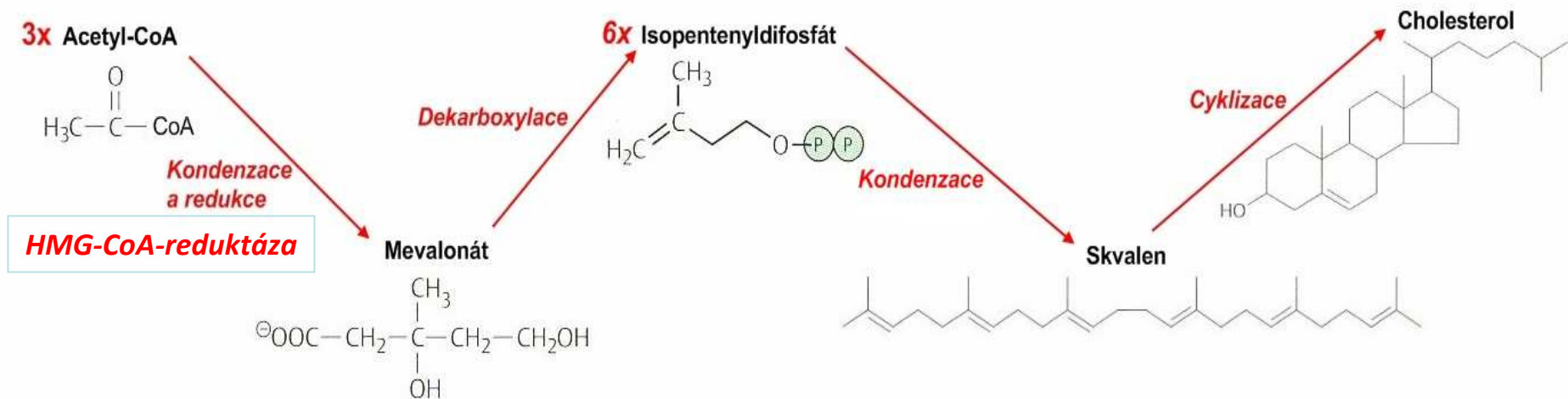
- *simvastatin, lovastatin, fluvastatin, pravastatin*
- *atorvastatin, rosuvastatin* (dlouhodobé půs.)

## MŮ:

- ↓ cholesterolu v hepatocytech
- ↑ **syntéza LDL-receptorů** v játrech (up-regulace LDL rec.)
- ↑ **vychytávání** cholesterolu játry
- ↑ **clearance 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 onemocnění.

# 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**

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

# KYSELINA NIKOTINOVÁ (niacin)

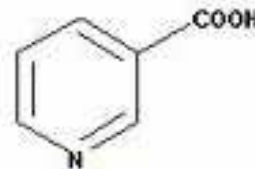
- deriváty: *acipimox, xantinol nikotinát*

**MÚ:** snížení syntézy TG (až o 60 %) – *ne plně objasněn*

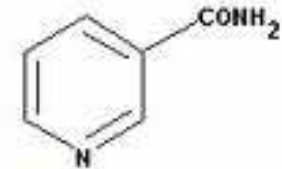
- ↓ VLDL z jater → následně i LDL,
- nutné ↑↑ dávky než při suplementaci vitamínu

**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



Nikotinamid

# KYSELINA NIKOTINOVÁ (niacin)

**NÚ:** typický **rash fenomén** – časem vymizí

- **kožní** zarudnutí (nejvýraznější na hlavě, krku a horní části trupu - uvolňování PGD<sub>2</sub>)
- **pruritus** (mírní podání ASA)
- hyperurikémie (KI dna), GIT obtíže, hyperglykémie, glykosurie
- *reg. pouze **kombinace s laropiprantem** (antagonista PGD<sub>2</sub> 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- $\alpha$ \* 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 - deficiencie 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
  - medicínální uhlí
  - vlákniny v dietě