

# Hypolipidemika

## Poznámky ke cvičením z Farmakologie II

Tento studijní materiál slouží výhradně pro výuku praktických cvičení předmětu Farmakologie II studentů VL a ZL Lékařské fakulty MU a obsahuje pouze stručné podklady k probírané látce, jejichž doplnění o aktuální údaje a prohloubení jejich znalostí je předmětem jednotlivých cvičení. Z výše uvedených důvodů je patrné, že tento materiál obsahuje pouze základní informace **NEDOSTATEČNÉ** pro úspěšné absolvování průběžných testů ve cvičeních nebo složení zkoušky z daného předmětu.

# Ateroskleróza

- je důvodem nejčastější příčiny úmrtí (infarkt myokardu) a invalidity (CMP, srd.selhání) v rozvinutých zemích
- hyperlipidémie je společně s hypertenzí hlavním rizikovým faktorem pro rozvoj aterosklerózy
- další „ovlivnitelné“ rizikové faktory: tabák, dieta, DM I i II, obezita, fyzická aktivita, ↑LDL-C, lipoproteiny CRP, koagulační faktory, homocystein a ↓HDL-C
- aterogeneze
  - endoteliální dysfunkce
  - endoteliální poškození
  - transport LDL do cévní stěny + produkce VKR
  - fagocytóza oxidovaných LDL makrofágy
  - kumulace pěnových buněk
  - proliferace hladké svaloviny a zánětlivá fibroproliferativní odpověď
  - ruptura plaku
  - protektivním mechanismem je zpětný transport cholesterolu ve formě HDL

# Biochemie lipoproteinů

## Typy lipidů

- cholesterol
- triacylglyceroly
- fosfolipidy
- mastné kyseliny

## Struktura lipoproteinů

lipofilní jádro (lipidy) + hydrofilní obal (apoproteiny)

## Typy lipoproteinů

- chylomikrony
- VLDL
- IDL
- LDL
- HDL
- funkce – transport lipidů v krvi
- apoproteiny – transportní funkce, kofaktory enzymů, interakce s receptory

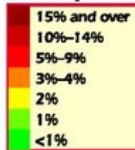
# Dyslipidémie

- 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

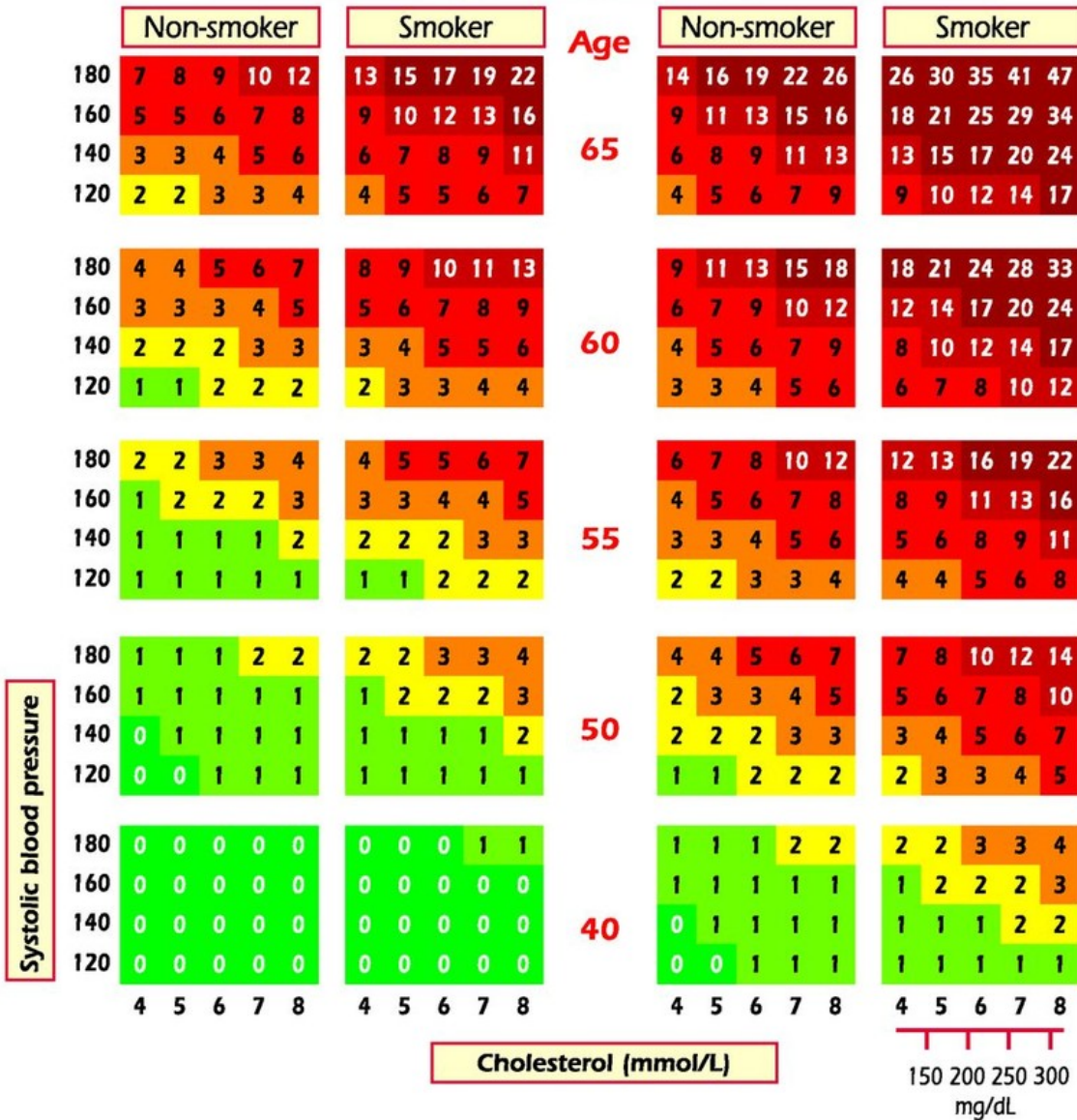
# SCORE



10-year risk of fatal CVD in populations at high CVD risk

## WOMEN

## MEN



© ESC 2016

1

2

# Terapie aterosklerózy – režimová opatření

- změna diety
- zanechání kouření
- pravidelný pohyb
- kompenzace/prevence stresu
- snížení nadměrné hmotnosti

# Terapie aterosklerózy - léčiva

- vždy doplněk k režimovým opatřením!!!

## Statiny

- inhibitory HMG-CoA reductázy

## Fibráty

## Inhibitory absorpce cholesterolu

- ezetimib
- pryskyřice

Kys. nikotinová a její deriváty, rybí tuk a analoga

# Terapie aterosklerózy - statiny

- inhibitory HMG-CoA reductázy = blok konverze HMG-CoA na mevalonát
  - ↓ syntéza cholesterolu + ↑ počtu LDL receptorů v játrech = ↑ clearance LDL z plazmy do jater
  - také mírné ↓ plazmatických TG a ↑ HDL
- reverzibilní kompetitivní inhibitory s krátkým účinkem: **simvastatin, lovastatin, fluvastatin, pravastatin**
- inhibitory s dlouhým účinkem: **atorvastatin, rosuvastatin**



# Terapie aterosklerózy - statiny

## Další účinky

- zlepšení funkce endotelu (NO syntázy)
- potlačení vaskulárního zánětu
- snížení agregace trombocytů
- neovaskularizace ischemických tkání
- zvýšení počtu cirkulujících endoteliálních progenitorů
- stabilizace aterosklerotických plátů
- antitrombotická a fibrinolytická aktivita
- ochrana před sepsí

# Terapie aterosklerózy - statiny

## Farmakokinetika

- aplikace per os
- krátce působící na noc
  - vykrytí maxima syntézy v brzkých ranních hodinách
- výrazná presystémová eliminace CYP (F kolem 30%)
- vazba na plazm. bílkoviny (90%)
- po hydroxylaci CYP i glukuronidace
- simvastatin, lovastatin -proléčiva
- exkrece do stolice (žluč) i ledvinami (10%)

# Terapie aterosklerózy - statiny

## Nežádoucí účinky

- většinou dobře tolerovány

### nezávažné NÚ:

- myalgie, GIT poruchy, elevace jat. enzymů, insomnie  
nebo vyrážky

### závažné NÚ:

- poškození kosterní svaloviny až rhabdomyolýza
- angioedém, intersticiální plicní onemocnění

# Terapie aterosklerózy - fibráty

- komplexní mechanismus účinku
- agonisté PPAR $\alpha$  =  $\uparrow$ transkripce genů pro lipoproteinovou lipázu, apoA1 a apoA5
- $\uparrow$  příjmu LDL játry,  $\downarrow$  hladin CRP a fibrinogenu, zlepšení glukózové tolerance a mírnění zánětlivé reakce ( $\downarrow$ NF  $\kappa$ B)
- **fenofibrát, ciprofibrát, bezafibrát, gemfibrozil, klofibrát**

## Indikace:

- izolovaná hypertriacylglycerolémie – monoterapie
- kombinovaná hyperlipidémie ( $\uparrow$  C i TG) – v kombinaci se statiny

# Terapie aterosklerózy - fibráty

## Farmakokinetika

- per os, dobrá absorpce, ↑ vazba na bílkoviny, enterohepatální recirkulace, exkrece převážně ledvinami

## Nežádoucí účinky

- nausea, zvracení, riziko cholelithiázy (↑ chol ve žluči), únava, pruritus, vyrážky
- myozitidy až rhabdomyolýza (gemfibrozil+statiny)
- arytmie

# Terapie aterosklerózy - ezetimib

- blok transportního proteinu pro chol (NPC1L1) ve střevě = snížení absorpce chol z diety
- neinterferuje s absorpcí jiných látek z diety
- náhrada za pryskyřice

Indikace: v kombinaci se statiny u dyslipidemií = redukce dávky statinu

Kinetika: perorálně, absorpce do intestinálních epiteliálních buněk, metabolizace na aktivní metabolity, enterohepat. recirkulace

NÚ: průjemy, abdominální dyskomfort, vyrážky, angioedém

# Terapie aterosklerózy - pryskyřice

- vazba žlučových kyselin GIT a narušení jejich recirkulace = nutnost syntézy de novo z chol = zvýšený metabolismus chol
- mírné ↑ TAG, bez vlivu na HDL

Indikace: v kombinaci se statiny u závažných dyslipidemií,

Kinetika: lokální efekt v lumen GIT, bez systémového úč.

NÚ: průjemy, flatulence, dyspepsie, zvýšení TG

Interakce: lipofilní vitamíny, thiazidová diuretika, digoxin, warfarin, časový odstup

- **kolesevelam, cholestyramin, kolestipol**

# Terapie aterosklerózy – nová léčiva

## **Inhibitory PCSK9 proteázy - evolokumab, alirokumab**

- humanizovaná monoklonální protilátky
- brání degradaci LDL receptorů = ↑clearance LDL
- aplikace s.c. 1x za 14 dní nebo 1x za měsíc, NÚ – infekce HCD
- ↓ LDL až o 75%

## **Inhibitory MTTP - lomitapid**

- MTTP v hepatocytech a enterocytech
- ↓ tvorby VLDL a chylomikronů
- závažné NÚ - steatóza
- familiární hypercholesterolémie

## **alipogen tiparvovek**

- genová terapie, gen pro LPL
- aplikace i.m.