

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

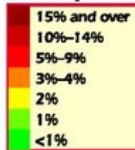
Dyslipidémie

- 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

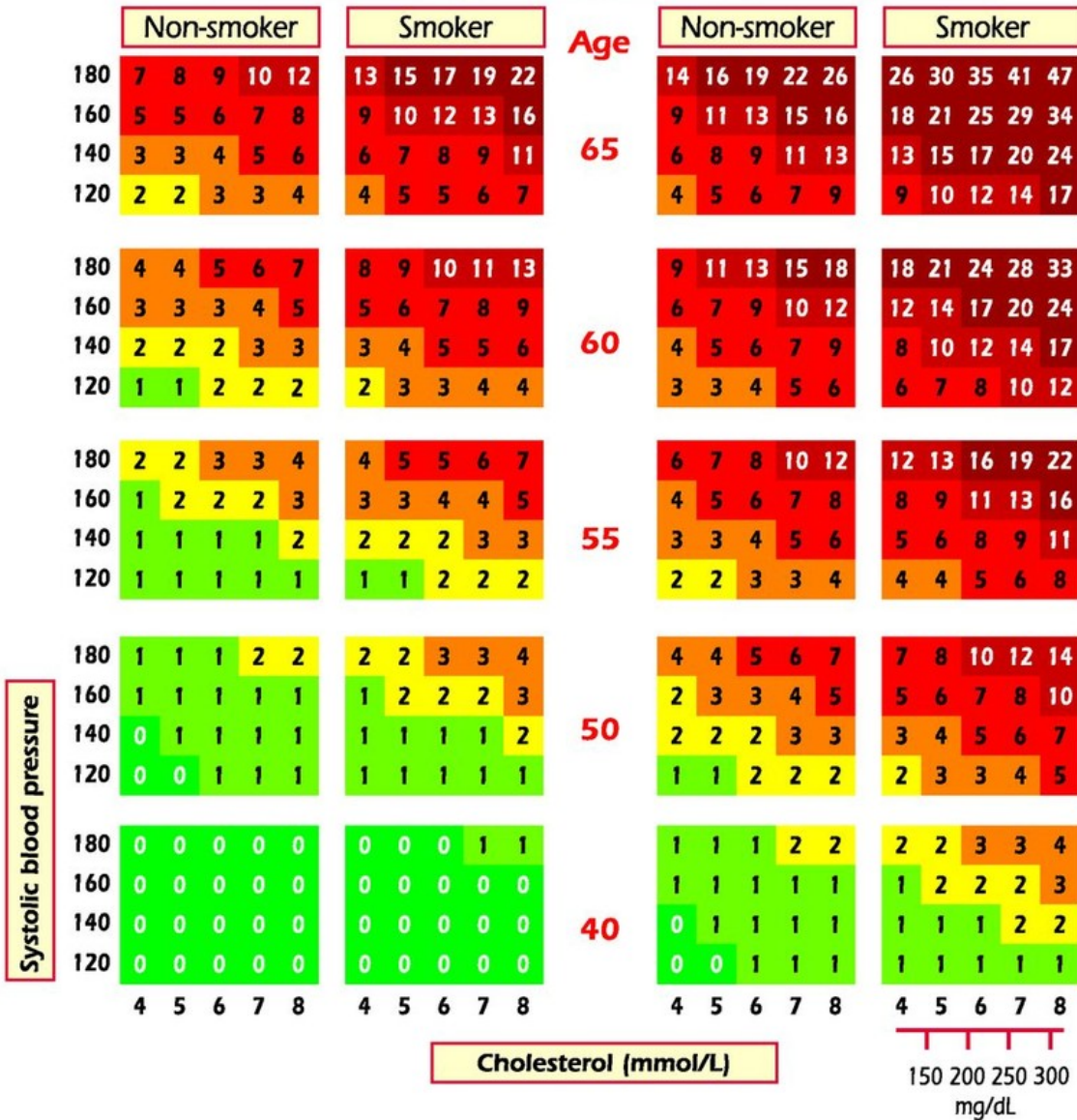
SCORE



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

WOMEN

MEN



© ESC 2016

1

2

150 200 250 300 mg/dL

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 α = \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 κ 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: průjmy, 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.