

ANTIHYPERLIPIDEMIKA

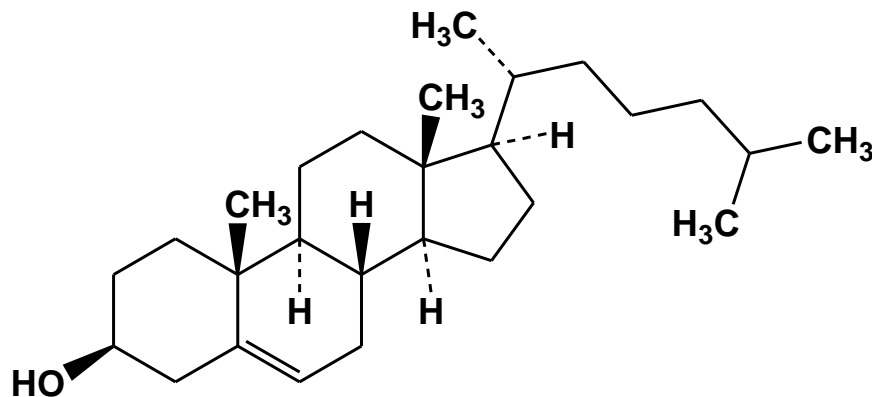
Hyperlipidemie:

- zvýšená hladina lipidů v krvi,
- hlavní **rizikový faktor** vzniku aterosklerózy a koronárních onemocnění (ischemické choroby srdce - *angina pectoris*, *infarkt myokardu*) - náhlé přerušení krevního zásobování části srdce. Dochází k němu náhlým uzávěrem srdeční (koronární) tepny - nejčastěji vznikem krevní sraženiny.

Lipidy - chemicky rozdílné látky

Cholesterol

- Prekurzor při biosyntéze **vitaminu D, nadledvinkových glukokortikoidů, mineralokortikoidů i pohlavních hormonů.**
- Stavební jednotka **buněčných** membrán, metabolismus tuků.
- Vyskytuje se ve všech buňkách, v krvi cca 0,2%, z toho 2/3 jako ester s vyššími mastnými kyselinami (kys. linolová).
- **Nadbyteční** je odbouráván v játrech na žlučové kyseliny (zpracování tuků)

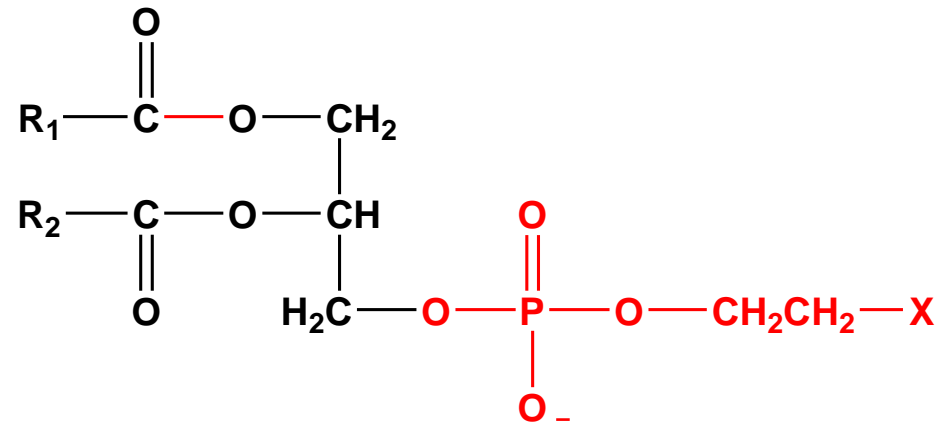


Fosfolipidy - jsou **hlavní** částí všech buněčných membrán, spolu s glykolipidy, cholesteroly a bílkovinami (jsou amfilní sloučeniny)

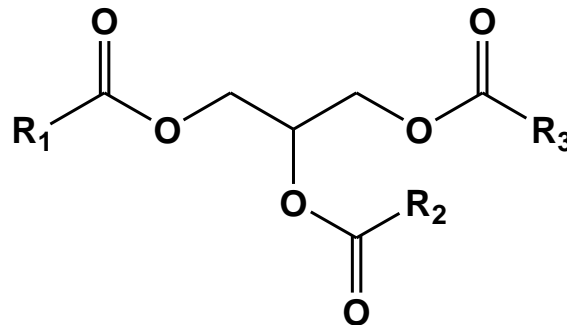
R_1, R_2 = kys. palmitová, stearová,
olejová

lecitiny $X = N^+(CH_3)_3$ (cholin)

kefaliny $X = NH_3^+$ (kolamin)



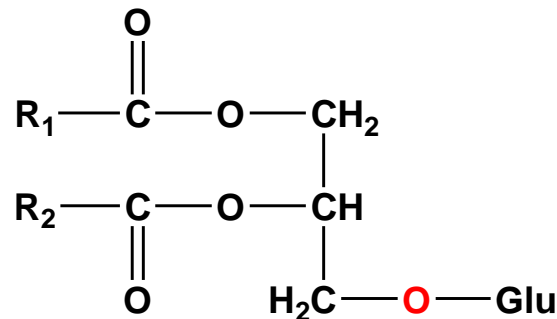
Triglyceridy - pro organismus jsou zásobou a zdrojem energie, estery s vyššími mastnými kyselinami (palmitová, stearová, olejová)



Glykolipidy jsou lipidy s cukernou složkou v molekule.

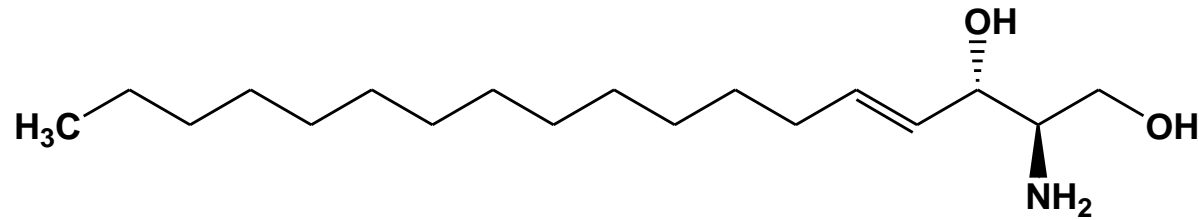
Glycerolipidy

Jejich cukerné části vyčnívají z membrány do okolního prostředí, kde fungují jako **receptory** pro specifické ligandy a jako látky pomáhající zakotvit buňku do okolní tkáně.



Sfingolipidy - jsou přítomna v buněčných membránách, kde vystupují jako antigenní determinanty, hrají důležitou úlohu v signální transdukci, poruchy metabolismu sfingolipidů, mají zvláštní vliv na nervovou tkáň.

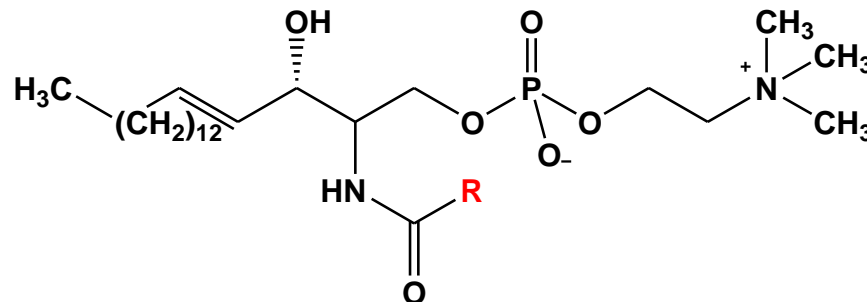
sfingosin C18



Podle substituentů na C1 a C2 sfingosinu můžeme sfingolipidy dělit na:

1. **Ceramidy** (N-acylsfingosiny) - volná OH skupina
2. **fosfosfingolipidy** (sfingomyeliny) - **deriváty ceramidů**, na první uhlík sfingosinu je esterově vázána kyselina fosforečná, jejíž druhý hydroxyl je esterifikovaný cholinem.
3. **glykosfingolipidy** (cerebrosidy a gangliosidy) - deriváty ceramidů, ve kterých je na první uhlík pomocí O-glykosidové vazby navázána sacharidová složka.

Sfingomyeliny - R = alkyl vyšší mastný kyseliny

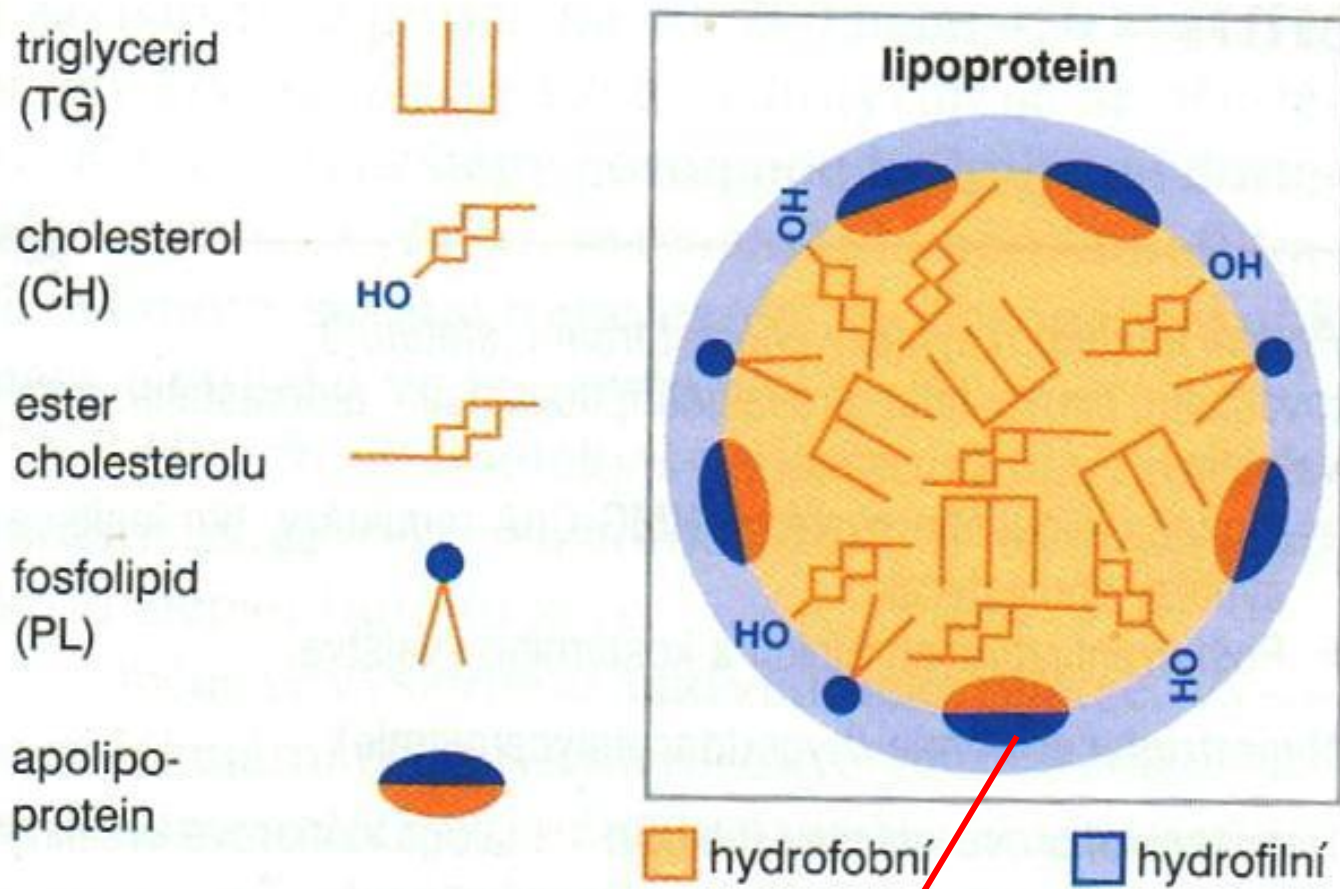


Lipoproteiny

- Ve vodním médiu krve představují **transportní formu** ve vodě nerozpustných lipidů.
- Jsou **makromolekulární sloučeniny** - lipidy jsou **nekovalentně** vázány na proteiny, tzv. **apoproteiny (apolipoprotein)**.

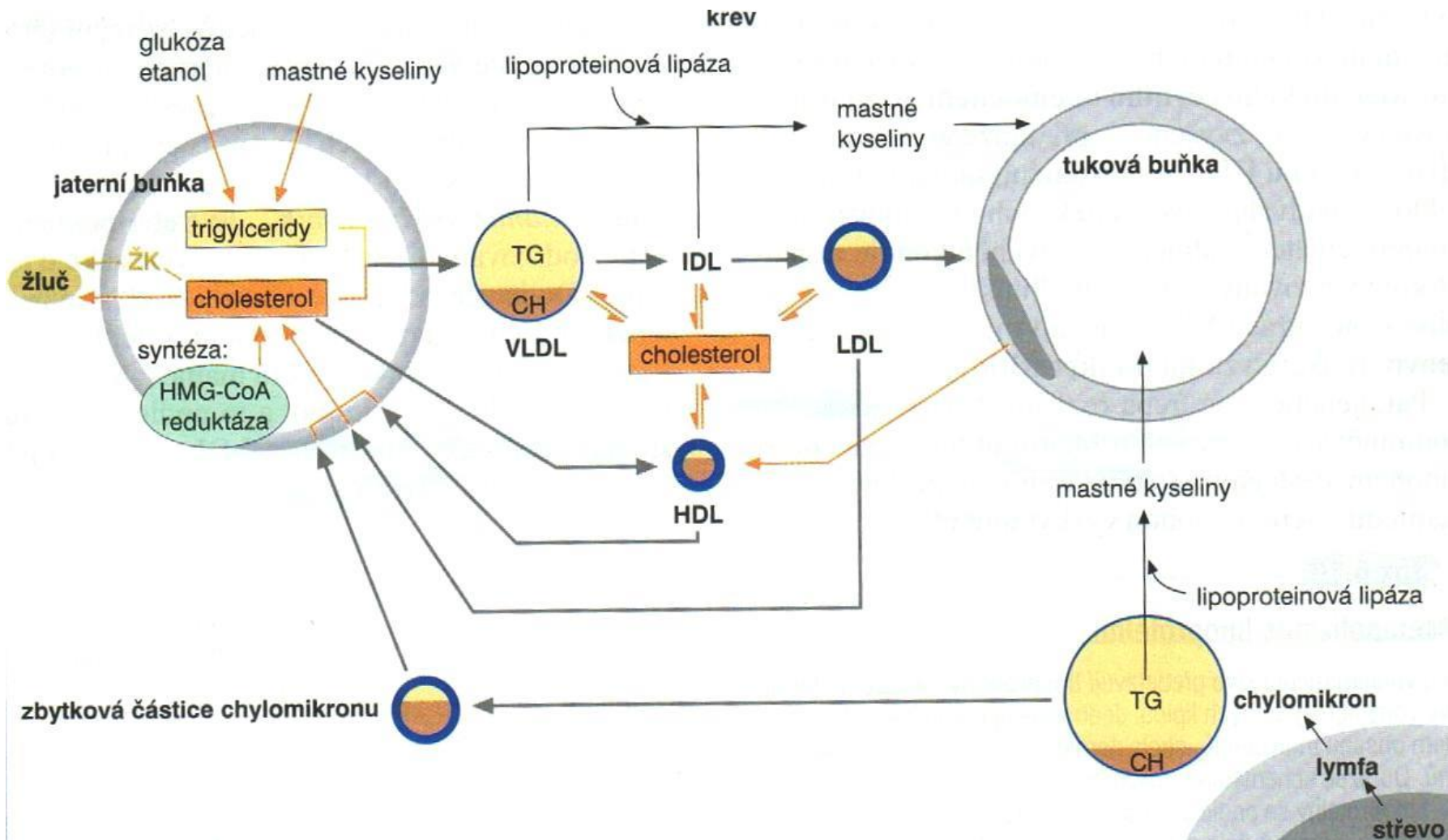
	složení v %			
	TG	CH	PL	proteiny
chylomikra	90	5	4	1
VLDL (very low density lipoprotein / pre- β -lipoprotein)	60	15	15	10
LDL (low density lipoprotein / β -lipoprotein)	10	42	22	26
HDL (high density lipoprotein / α -lipoprotein)	5	20	30	45

Lipoprotein



apolipoproteiny - jsou důležitá pro vazbu na receptory, nebo aktivaci či inhibici enzymů

Metabolismus lipoproteinů



Lüllmann H. a kol. Farmakologie a toxikologie, Granada, překlad, 1999, str. 234

Intravazální (uvnitř cév) poločas lipoproteinů

- Chylomikrony - 5 až 15 min.
- VLDL - několik h
- IDL
- LDL - 30 až 40 h
- HDL - 3 až 5 dní

Rizikový faktor aterosklerózy - **VLDL a hlavně LDL** - vysoký obsah TG, CH, dlouhý **intravazální** poločas, ukládání v cévních stěnách (patologické změny, vznik aterosklerotického plátu)

Ochranná funkce HDL - **transportuje** přebytečný cholesterol z periferní oblasti do jater, kde probíhá jeho **odbourávání** na ŽK.

Hladinu HDL **snižují** - nadváha, nedostatek pohybu, hypertenze, kouření, diabetes mellitus.

Hyperlipidemie

1. primární - **geneticky** podmíněné, narušený metabolismus.
2. sekundární - vyskytuje se ve **spojení** s obezitou nebo při různých onemocněních např. při diabetu, hypotyreóze, poruchy jater nebo ledvin aj.

Hyperlipidemii mohou vyvolat i léčiva - betalytika, diuretika aj.

Hyperlipidemie

podle převažujícího typu lipidů:

- hypercholesterolemie (nadbytek LDL-cholesterolu),
- hypertriglyceridemie (nadbytek triglyceridů, VLDL),
- hyperchylomikronemie (nadbytek chylomikronů).

Dělení hyperlipidemie dle Fredriksona (5 skupin)

Hyperlipidemie typu **IIa** - zvýšená hladina **LDL-CH** při normální hladině **TG** - riziko vzniku aterosklerózy.

Hyperlipidemie typu **IIb** - zvýšená hladina **LDL-CH** i **TG** - riziko vzniku aterosklerózy a koronárních onemocnění.

Hyperlipidemie typu **IV** - zvýšená hladina **VLDL** a tím i **TG** - obezita, cukrovka a dna.

Vznik hyperlipidemie

- ❑ Lipidy **endogenní** (2/3, organizmus je syntetizuje)
- ❑ Lipidy **exogenní** (1/3, přijaté potravou).



Terapeutické postupy

- Léčit **základní** onemocnění, pokud hyperlipidemie je **sekundární** (diabetes, hypotyreóza, poruchy jater, ledvin aj.).
- Předepsat **dietu** (nízký obsah živočišných tuků), redukce **hmotnosti**, omezení **kouření a alkoholu**, požívat potraviny s obsahem esteru cholesterolu s nenasycenými mastnými kyselinami (kys. olejová).
- Použití medikamentózní terapie.

Doporučené laboratorní hodnoty u biochemického vyšetření

Celkový cholesterol < 5,0 mmol/l;

LDL-cholesterol < 3,0 mmol/l;

Triglyceridy < 1,7 mmol/l;

HDL-cholesterol > 1,0 mmol/l u mužů,

> 1,2 mmol/l u žen;

Atherogenní index (= celkový cholesterol/HDL-cholesterol) < 5.

Hypolipidemia

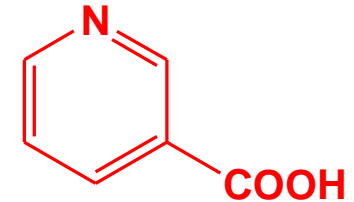
- Obecně snižují buď koncentraci **CH** nebo koncentraci **TG**.
- **Snižují** cirkulující koncentraci **LDL**, nebo **VLDL**.

Kdy jsou používána léčiva ?

- Koncentrace **LDL**-cholesterolu je **vyšší** než 4,6 mmol/l (ekvivalent koncentrace 6,5 mmol/l - **celkového** cholesterolu - **LDL a HDL**).
- Základní cíl - **snížit** koncentraci **LDL**-cholesterolu na hodnotu **3,0 mmol/l**.
- Cíl terapie je **individuální** - v závislosti na přítomnosti dalších rizikových faktorů (ICHS, diabetes a kouření).

DERIVÁTY A ANALOGA KYSELINY NIKOTINOVÉ

Kyselina nikotinová - snižuje koncentraci CH, i TG.



MÚ:

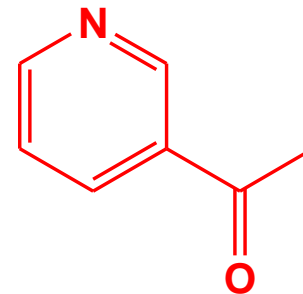
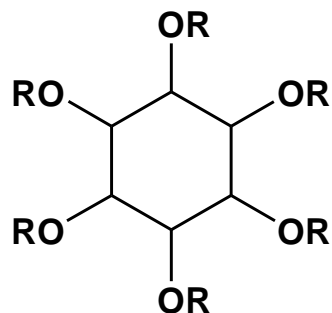
- Snížení hladiny TG - **inhibice** lipolýzy adipózních tkání.
- Snížení hladiny CH - **blokáda** jeho biosyntézy a tím tvorby LDL.

Indikace: k léčbě jak hypercholesterolémií, tak i hypertriacylglycerolémií - **hyperlipidemie typu IIb**.

Nežádoucí účinky: počáteční vazodilatace (kožní zarudnutí a pruritus), výskyt glukosové tolerance, zvyšuje hladinu kyseliny močové.

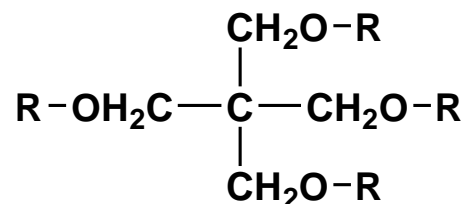
Estery kyseliny nikotinové s vícemocnými alkoholy

Inositolnikotinát



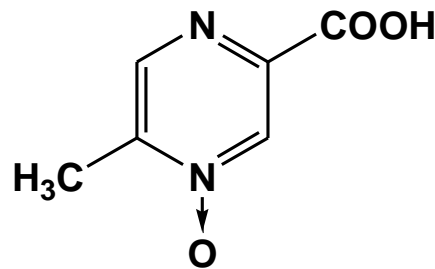
Účinky: v **nižších** dávkách účinkuje periferně a cerebrálně dilatačně a ve **vyšších** hypolipidemicky.

Niceritrol - účinky jsou podobné, vazodilatační efekt je méně výrazný.



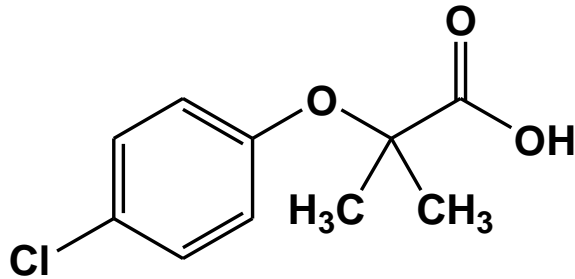
Acipimox

- blokuje lipolýzu v tukových tkáních,
- brzdí **syntézu** VLDL a tím **plazmatickou** hladinu VLDL i LDL.

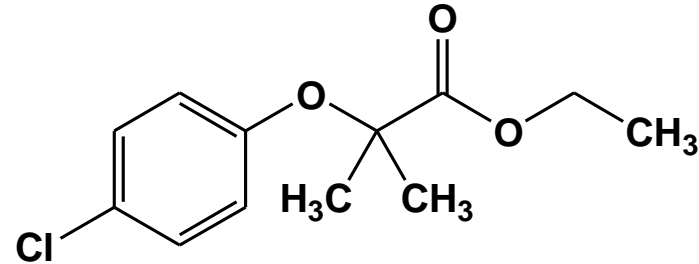


MÚ: stejně jako niacin působí acipimox na niacinový receptor 1 a inhibuje enzym triglycerid lipázu .

KYSELINY FIBROVÉ A JEJICH DERIVÁTY



Kyselina fibrová



Klofibrát

- Fibráty **redukují** hladinu na TG bohaté VLDL (**o 30-40%**) (inhibují produkci VLDL játry),
- **zvyšují** aktivitu lipoproteinové lipasy,
- a **zvyšují** odstraňování VLDL z oběhu (zvyšují oxidaci mastných kyselin ve svalech a játrech).

Mechanismus účinku

1) Hypotriglyceridemický efekt

- **inhibice** biosyntézy těchto lipidů v játrech
- a **stimulace** syntézy alfa-glycerolfosfátdehydrogenasy - **snižuje** tvorbu **alfa-glycerolfosfátu** **prekurzoru** syntézy triglyceridů.

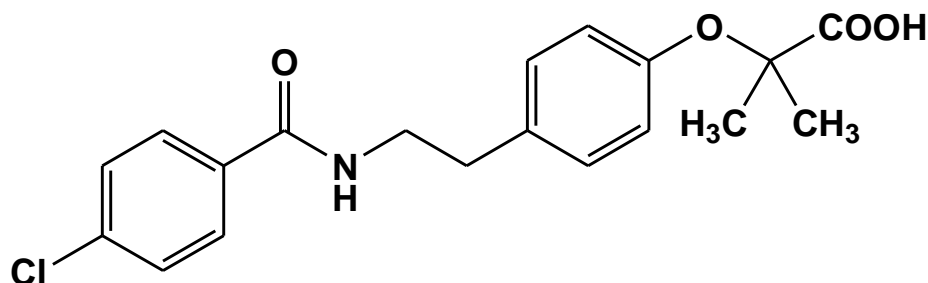
2) Hypocholesterolemický efekt

- inhibice jaterní HMG-CoA-reduktasy

Nežádoucí účinky:

- riziko **vzniku** žlučových kamenů (zvýšení obsahu **CH** ve žluči - cholelitiáza),
- v kombinaci se statiny zvyšují **riziko** myozitidy (svalové onemocnění se známkami zánětu),
- **riziko** při současném použití antikoagulancií - dávka musí být snížena (**snižují** syntézu vitamin K-dependentních faktorů např. fibrinogen),
- a jsou **kontraindikovány** v graviditě, při laktaci a při těžkém poškození jater a ledvin.

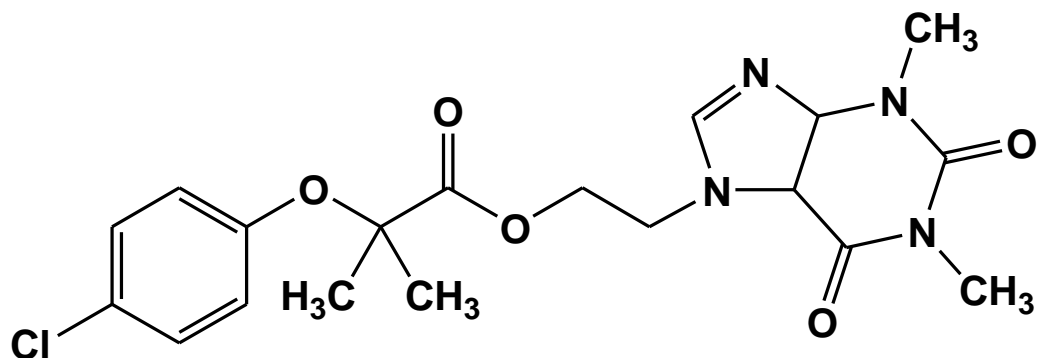
Bezafibrát



Účinky: u **všech** druhů hyperlipidemie - **snižuje** hladinu triglyceridů i cholesterolu.

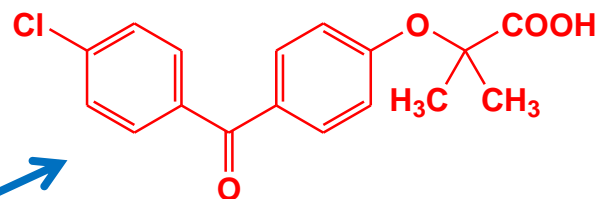
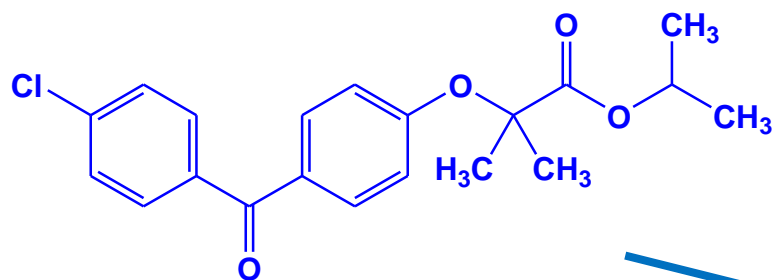
NÚ: poruchy GIT, **potencuje** účinky kumarinových antikoagulancií a u diabetiků účinky sulfonylmočovinnů a inzulinu.

Etofylklofibrát

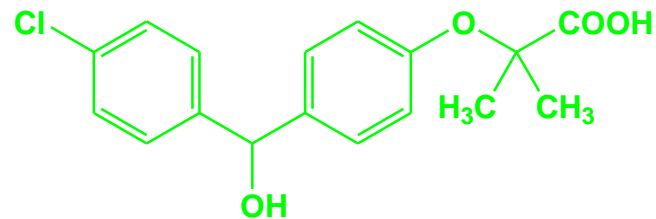


Snižuje hladinu TG i CH, účinkuje i jako antiagregans trombocytů
tj. antitromboticky

Fenofibrát - účinek nastupuje za 2 dny a dosahuje **maxima** za 3 měsíce, **zvyšuje** účinek **kumarinových** antikoagulancií.

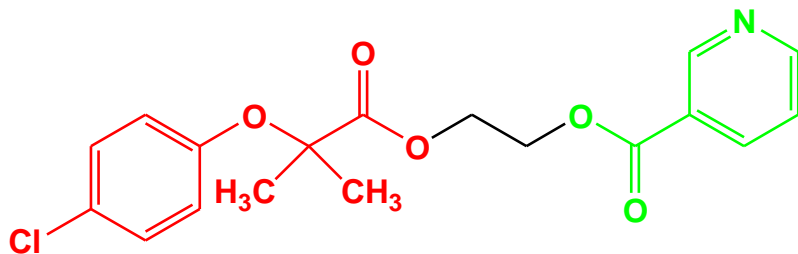


kyselina fenofibrová 3X účinnější

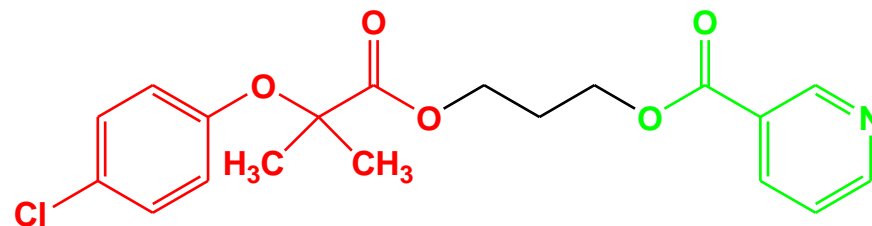


Hybridní sloučeniny - zdvojení molekul

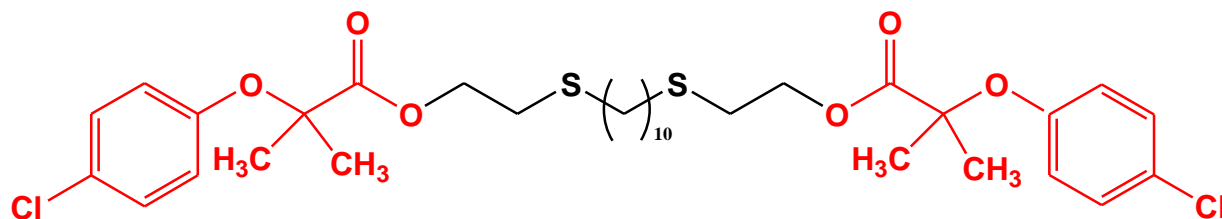
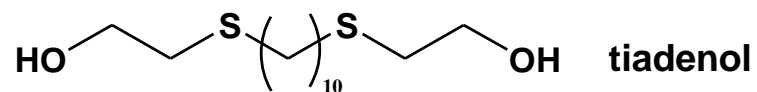
Etofibrát



Ronifibrát

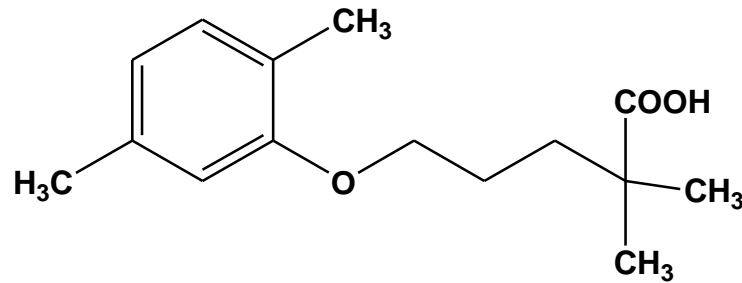


Tiafibrát

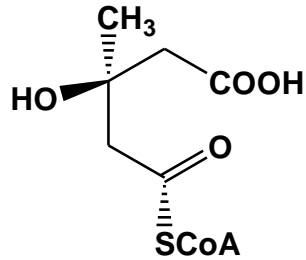


Gemfibrozil

Účinek: reguluje narušený metabolismus triglyceridů, ale též celkového VLDL- a LDL-cholesterolu.

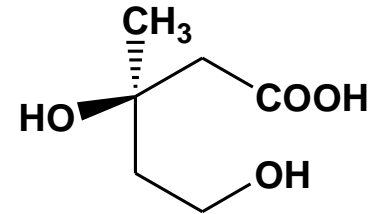


Inhibitory cholesterogeneze

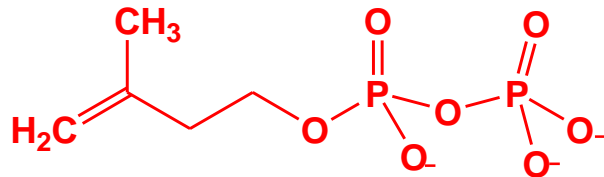


HMG-CoA

HMG-CoA-reduktasa

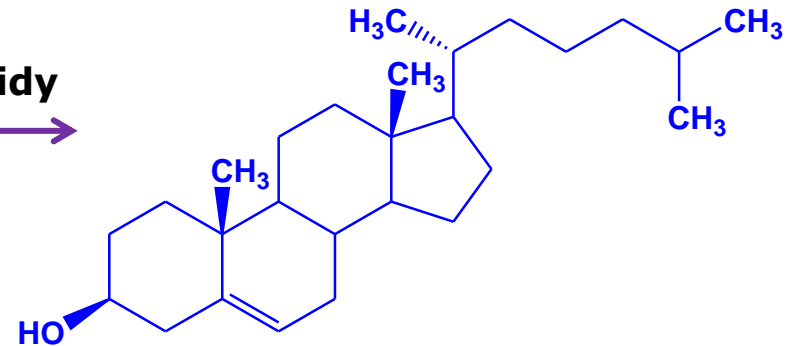


mevalonová kyselina



isopentenyl-difosfátu- „aktivní isopren“

terpenoidy



cholesterol

Vastatiny - inhibitory HMG-CoA-reduktasy -nejúčinnější hypcholesterolemika

Mechanismus účinku

- **Kompetitivní** inhibitory klíčového enzymu v biosyntéze cholesterolu - **HMG-CoA reduktasy**.
- **Snižují** buněčnou koncentraci cholesterolu.

Následky

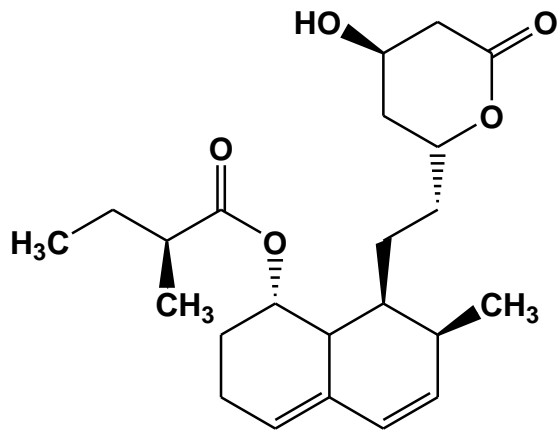
- Dochází ke **zvýšené** syntéze **jaterních** LDL-receptorů, čímž dochází k **rychlejšímu** odstraňování LDL-cholesterolu z oběhu.

Klinické použití

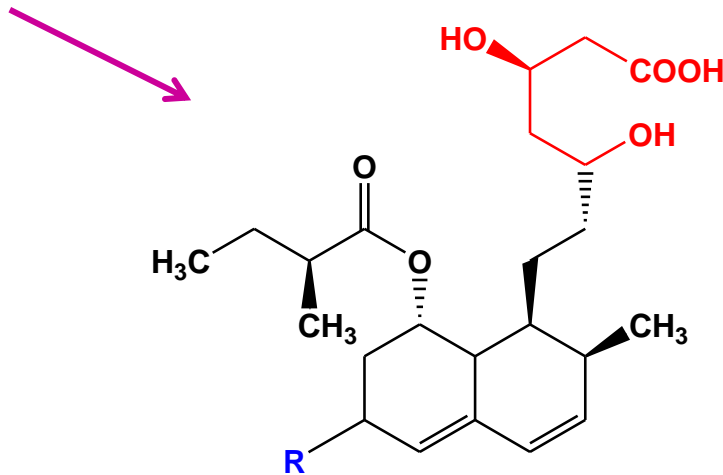
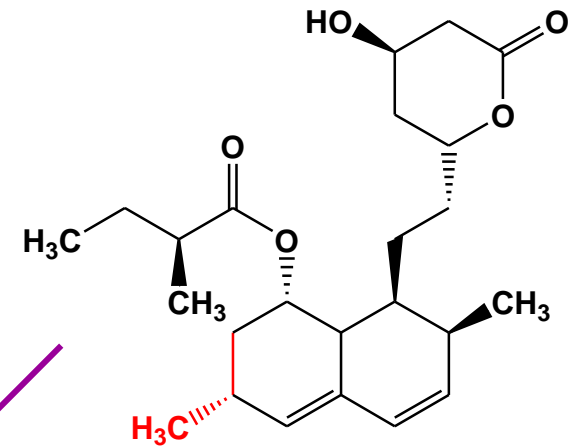
- Používají se pro léčbu **hypercholesterolémie** způsobené zvýšením plazmatických koncentrací **LDL-cholesterolu**.

Vastatiny (dříve statiny)

mevastatin (syn.kompaktin,
Penicilium citricum)



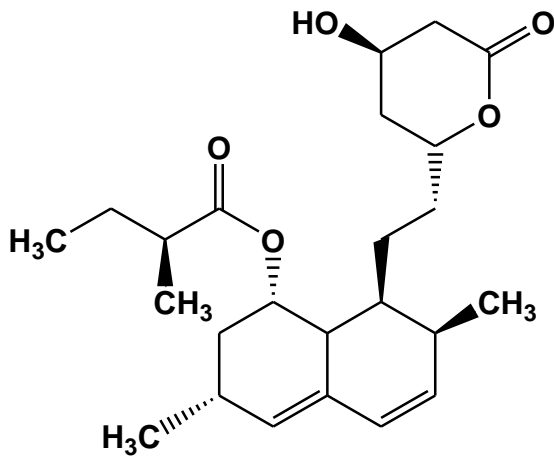
lovastatin (syn.mevinolin,
Aspergillus terreus, 1989)



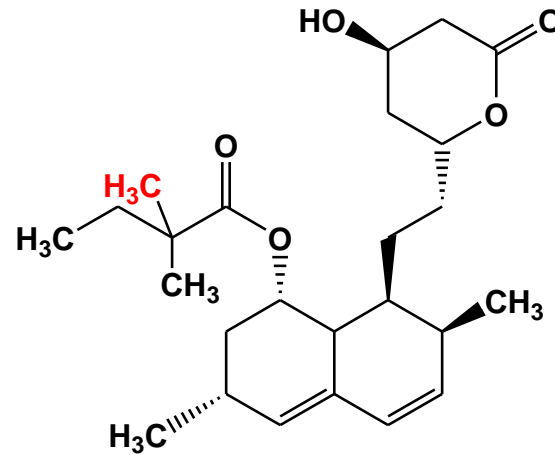
aktivní forma

I. generace – biologické produkty plísní a semisyntetické deriváty

Lovastatin (první preparát)



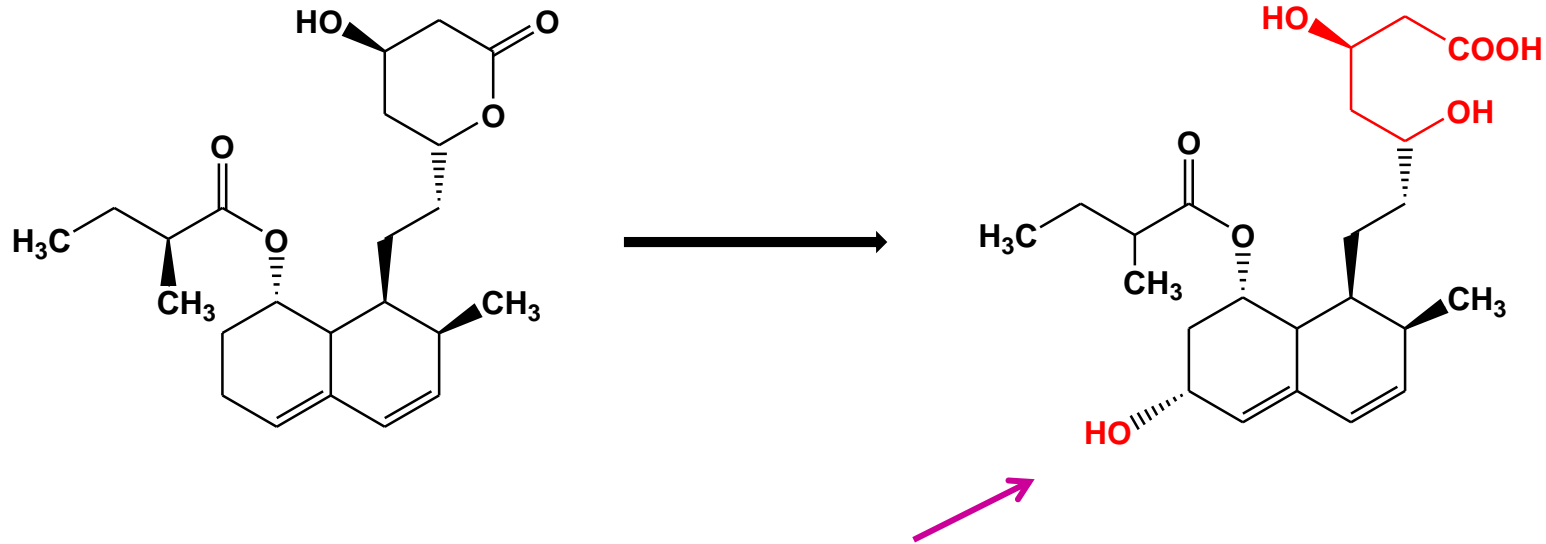
Simvastatin



Klinické použití: **snižuje** hladinu **celkového** i LDL-cholesterolu u primární hypercholesterolemie (IIa a IIb).

Vedlejší projevy: bolesti hlavy, poruchy zažívacího traktu.

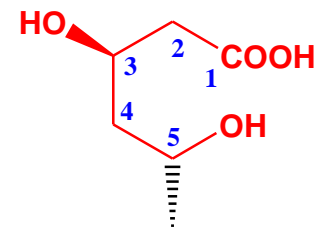
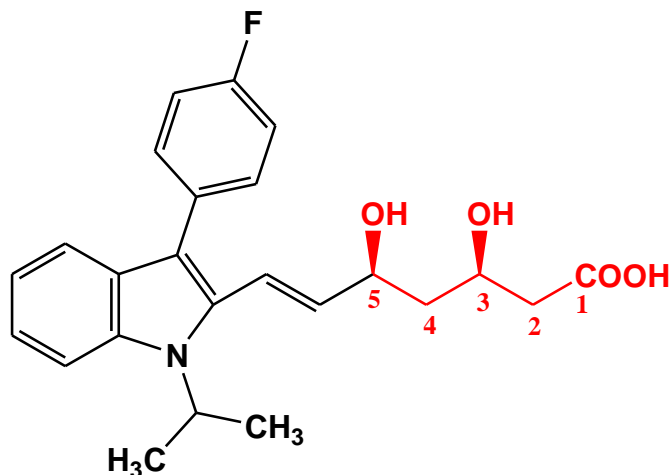
Pravastatin - je dobře rozpustný ve vodě, fermentačně
připravený z **mevastatinu**



- **karboxylová** skupina vytváří Na sůl

2. generace - syntetické racemáty

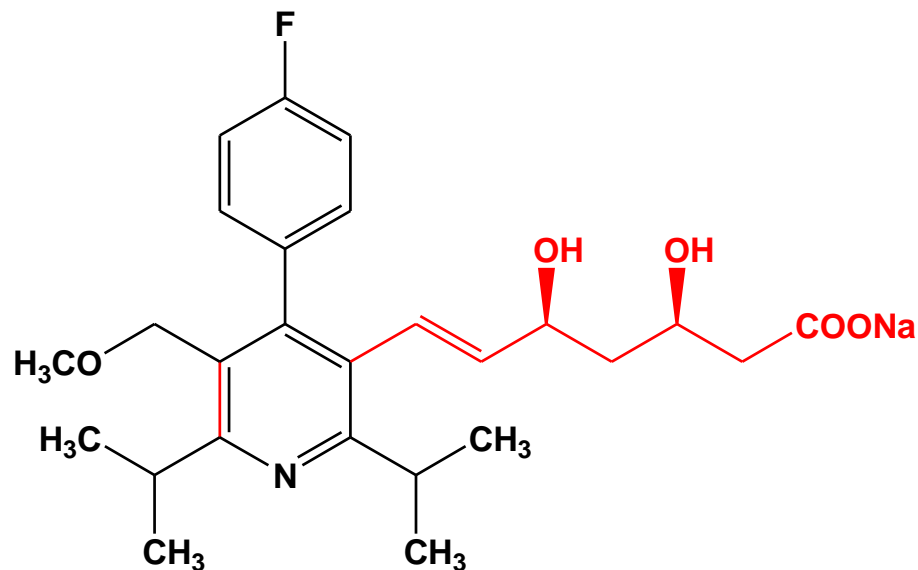
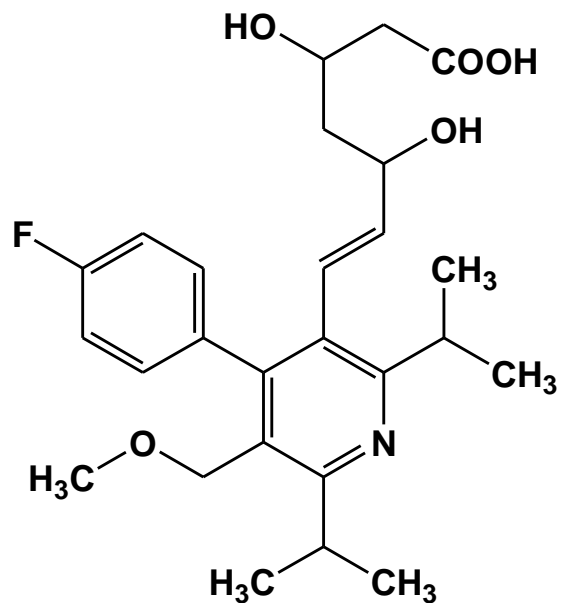
Fluvastatin - karboxy skupina vytváří Na sůl, používá se racemát
(3*R*,5*S*-izomer je farmakologicky účinnější)



Indikace: hypercholesterolemie, u nichž se dietou nedosahuje
uspokojivých výsledků

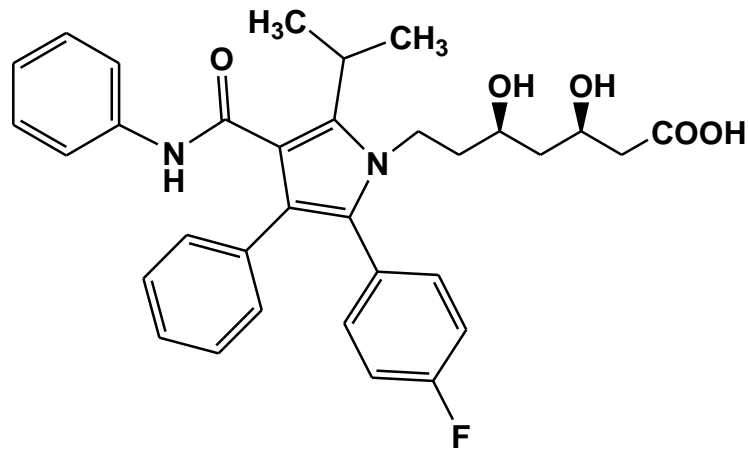
3. generace – syntetické čisté enantiomery

Cerivastatin - v aktivitě převyšuje **ostatní** vastatiny, hladinu cholesterolu snižuje dávkami o **řád** nižšími.



NÚ: rhabdomyolytický efekt (akutní rozpad buněk kosterního svalu, úmrtí 50 pacientů) - **stažen** celosvětově z trhu (2001)

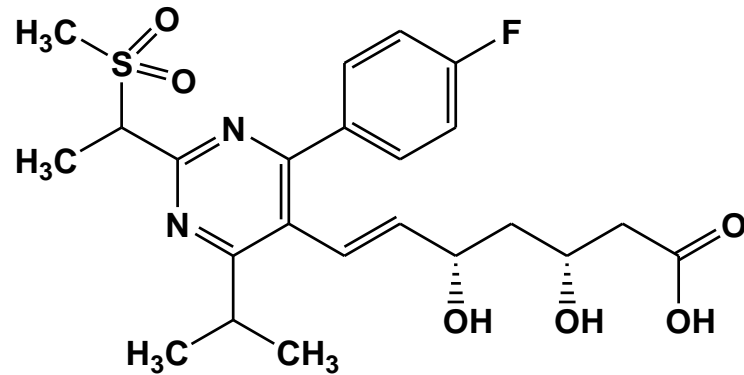
Atorvastatin - v současnosti **nejvíce** používán - 1997



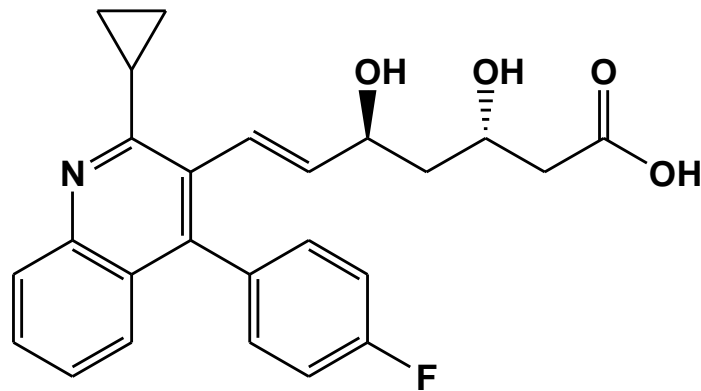
3R, 5R

Indikace: léčba smíšené hyperlipidemie

Rosuvastatin – používá se Ca sůl.



Pitavastatin



INHIBITORY RESORPCE ŽLUČOVÝCH KYSELIN (ŽK)

MÚ:

- aniontové iontoměniče - **vychytávají** ŽK v zažívacím traktu a **zabraňují** jejich **zpětnému** vstřebávání v **tenkém** střevě (**95% žluče se vrací enterohepatálním oběhem do jícna**)
- dochází k **přerušeni** jejich enterohepatálního oběhu a zvýšenému vylučování stolicí,
- v játrech se **spotřebuje** **zvýšené** množství CH pro novotvorbu ŽK,
- **zvýší se** hustota LDL-receptoru v membránách hepatocytů - **zvýší se** extrakce CH z krve,

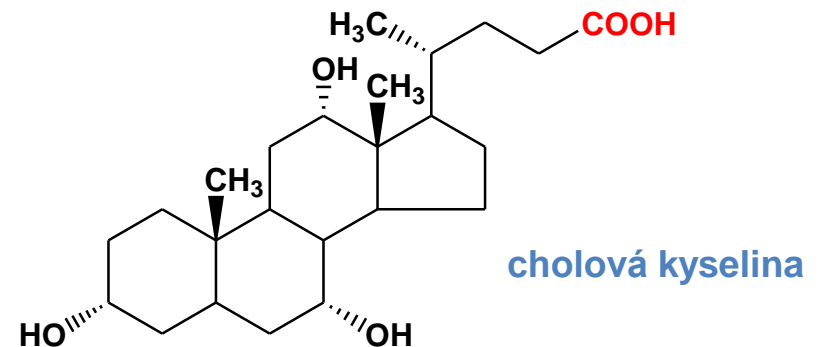
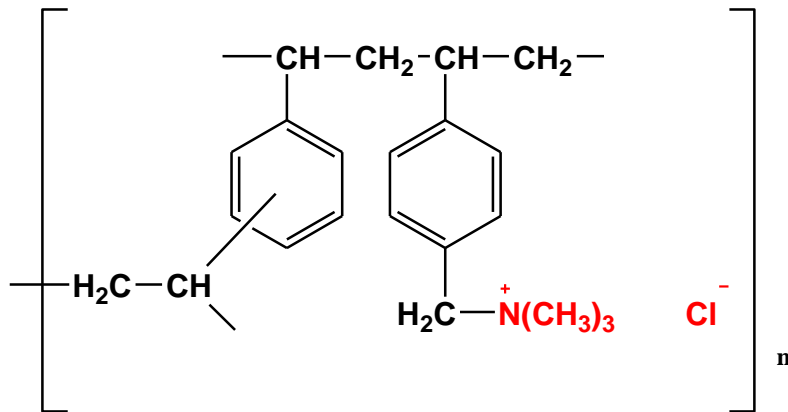
NU: poruší se resorpce tuků a vitaminů ze střeva - je závislá na žlučových kyselinách.

kolestyramin - bazická pryskyřice

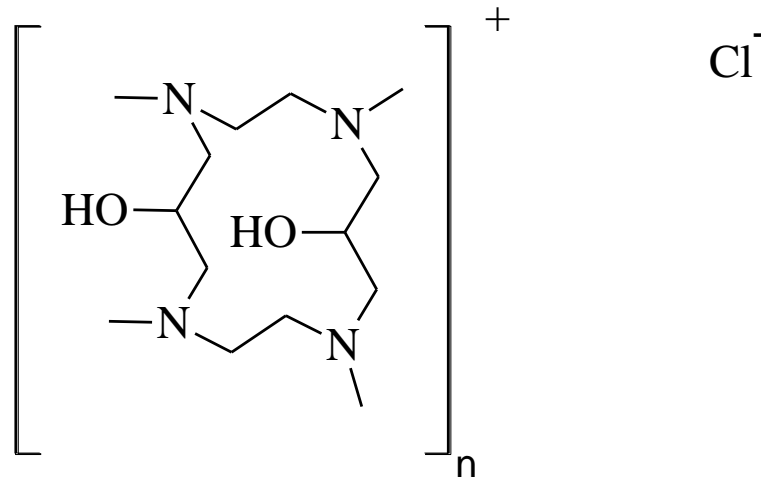
- Dávky 15-30 g denně **snižují** hladinu **CH** o 25-35%, hladinu **TG** neovlivňuje.

NÚ:

- **špatná** snášenlivost, stavy žaludeční **nevolnosti** a zácpa,
- **nedostatečné** vstřebávání vitaminů rozpustných v tucích a
- léčiv typu **organických** kyselin nebo kyselého charakteru.

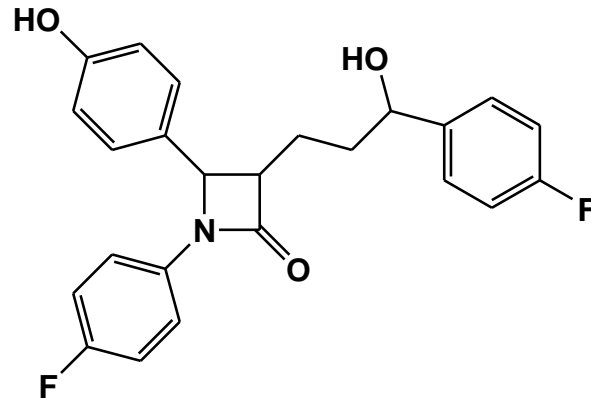


Kolestipol - dávky 15-30 g, snižuje hladinu cholesterolu a LDL- cholesterolu, účinek za 1 měsíc.



Blokátory přenášedce sterolů

Ezetimib



MU: **blokuje** protein Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), který je nezbytný pro **absorpci** cholesterolu a fytosterolů ve střevě.

Indikace

- **Se statinem:**

při primární hypercholesterolemii jako doplněk diety, pokud není **dostatečná** samotná léčba statinem

- **V monoterapii:**

při primární hypercholesterolemii jako doplněk diety, pokud je léčba statinem **kontraindikována** nebo není tolerována

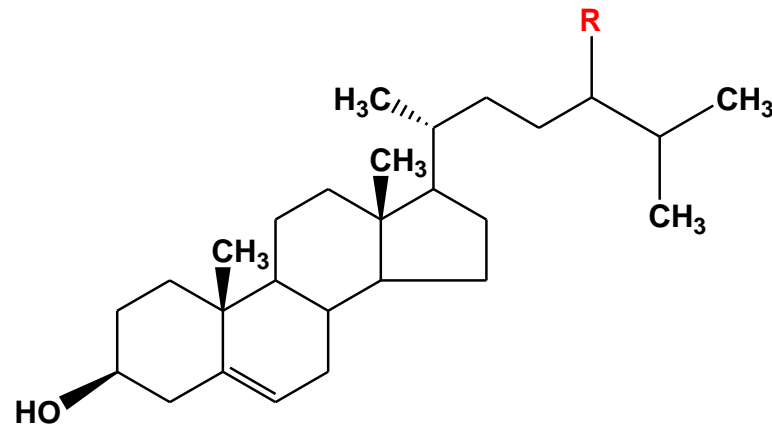
HYPOLIPIDEMIKA JINÝCH STRUKTUR

Přírodní látky a jejich deriváty

β -sitosterol - **blokuje** vstřebávání cholesterolu epitelem střevní sliznice, není vhodný pro monoterapii, jako doplněk terapie jinými hypolipidemiky.

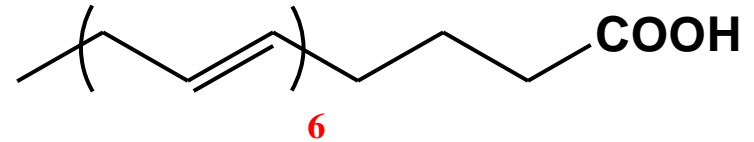
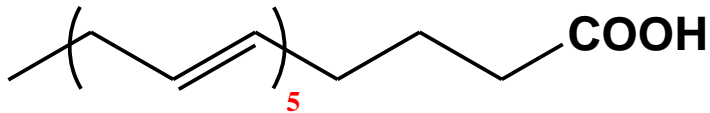
R = H **cholesterol**

R = CH₂CH₃ **β -sitosterol**



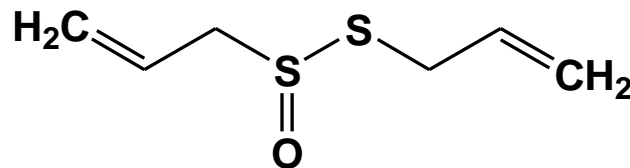
Další indikace : záněty močových cest, poruchy močení a BHP

Ikosapent a Dokonexent - z rybích tuků (losos, sled' aj.) izolované vyšší polyenové kyseliny.



Účinky: snižují hladinu triglyceridů (VLDL), méně cholesterolu

Allicin - obsahová látka česneku (*Alium sativum*)- snižuje hladinu lipidů, antisklerotický a antibiotický účinek.

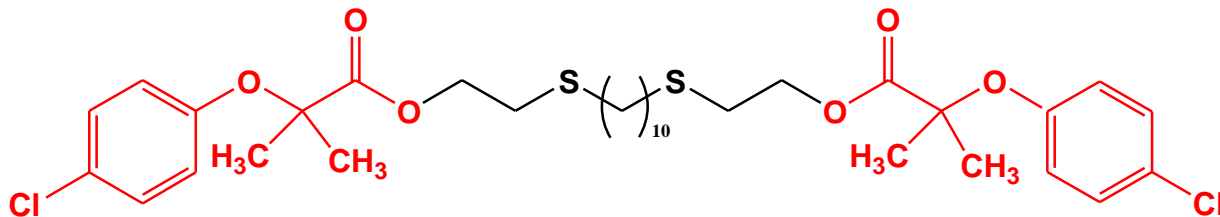


Syntetická hypolipidemika

Tiadenol – inhibitor biosyntézy CH, je indikován u hypercholesterolemii.



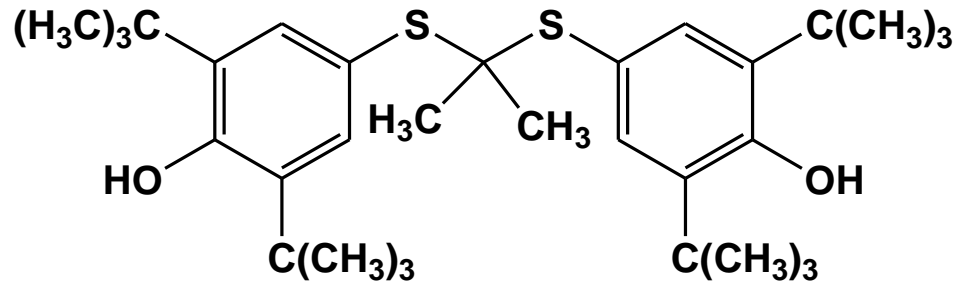
Tiafibrát



Syntetická hypolipidemika

Probukol

- má výraznou **antioxidační** aktivitu, je hypocholesterolemikum



Indikace: je indikován u pacientů s **primární** hypercholesterolemií, u nichž snížení hladiny LDL-cholesterolu není dosažitelné jiným způsobem.