

Hypolipidemika

Hypolipidemika jsou farmaka používaná k **léčbě hyperlipoproteinémií**.

Lipoproteiny

Lipidy jsou v krvi transportovány prostřednictvím makromolekulárních komplexů – **lipoproteinů** (pouze masné kyseliny s krátkým řetězcem jsou schopny vazby na albumin). Podle hustoty lze rozlišit několik druhů – **chylomikrony, VLDL, LDL, HDL a IDL**. Mají podobnou strukturu uspořádání – jádro je tvořeno hydrofóbními látkami tj. estery cholesterolu a triacylglyceroly (TAG), které jsou obaleny vrstvou neesterifikovaného cholesterolu, fosfolipidy a nosným proteinem (apoproteinem). Mezi sebou se liší množstvím a vzájemným poměrem TAG a cholesterolu a typem apoproteinu.

Chylomikrony

Jsou syntetizovány ve střevě. Jejich hlavní funkcí je transport TAG přijatých potravou. Cestou ductus thoracicus obcházejí játra a dostávají se přímo do systémové cirkulace. Jak postupují cirkulací jsou z nich ve tkáních za účasti lipoproteinové lipázy, uvolňovány TAG. Současně odevzdávají část svých apoproteinů HDL. Zbytky chylomikronů jsou vychytávány do jater.

VLDL (very low density lipoproteins)

Primárně syntetizovány v játrech transportují TAG do periferních tkání, kde jsou tyto prostřednictvím lipoproteinové lipázy uvolňovány (identický mechanismus jako u chylomikronů). Vzniklé volné masné kyseliny jsou buď ukládány v tukové tkáni, nebo metabolicky využity (myokard, kosterní svaly).

LDL (low density lipoproteins)

Vznikají v krevním řečišti z VLDL. Jejich hlavní součástí jsou estery cholesterolu tj. látky významné ve vzniku a rozvoji aterosklerózy. LDL jsou vychytávány ve tkáních (z fyziologického i patofyziologického hlediska jsou nejdůležitější játra – zde jsou metabolizovány a endotelie kde dochází k ukládání a rozvoji aterogeneze) v závislosti na přítomnosti specifického LDL receptoru. V játrech jsou estery hydrolyzovány na volný cholesterol, který je použit k syntéze membránových komponent nebo žlučových kyselin. Kromě tohoto zevního přívodu je v játrech cholesterol rovněž syntetizován de novo. V tomto procesu je důležitá HMG-CoA reduktáza (její aktivitu lze terapeuticky ovlivnit).

HDL (high density lipoproteins)

Vážou cholesterol, který je získáván extrakcí z periferních tkání. To vysvětluje příznivý vliv těchto částic na zpomalení aterogeneze.

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Lipoproteiny.*

Dyslipoproteinémie a jejich klasifikace

Jsou patofyziologické jednotky charakterizované změněným spektrem lipidů v systémové cirkulaci. Detekují se ze vzorku séra odebraného po 10-ti hodinovém hladovění. Z hlediska aterogeneze je důležité zejména posouzení hladin cholesterolu, LDL, HDL a vzájemného poměru LDL/HDL tzv. **aterogenní index**. Hladiny TAG by neměly přesáhnout 5–15 mg/l.

Při rozhodování o léčbě je výhodné rozlišovat zda se jedná o

- 1. primární hypertriglyceridemii;**
 - z diety nutno vyloučit alkohol, TAG, uhlohydráty, estrogeny; redukce hmotnosti, zvýšit přívod omega-3 nenasycených mastných kyselin;
 - medikamentózně: **fibráty, kyselina nikotínová;**
- 2. primární hypercholesterolémii;**
 - omezení přívodu cholesterolů, strava bohatá na vlákniny, komplexní cukry a nenasycené MK, redukce hmotnosti;
 - medikamentózně: **inhibitory PSCK9, inhibitory HMG-CoA reduktázy (statiny), iontoměniče, kyselina nikotínová;**
- 3. nedostatek HDL;**
 - často k němu dochází v přítomnosti vysokých hladin TAG, proto je nutno především normalizovat jejich množství; podání **kyseliny nikotínové** přímo zvyšuje hladiny HDL;
- 4. sekundární hyperlipoproteinémii;**
 - léčba příčiny + symptomaticky podle nálezu v krvi.

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Dyslipoproteinémie.*

Klasifikace hypolipidemik

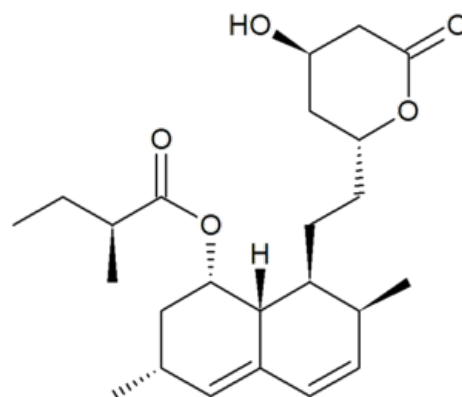
1. **Inhibitory PCSK9,**
2. **Statiny,**
3. **Fibráty,**
4. **Blokátory přenašeče sterolů,**
5. **Iontoměniče,**
6. **Kyselina nikotinová.**

Statiny

Statiny jsou **kompetitivní inhibitory HMG-CoA reduktázy**. HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A) reduktáza je enzym katalyzující hlavní krok v syntéze cholesterolu a to přeměnu HMG-CoA na kyselinu mevalonovou. HMG-CoA je při této bloádě posléze konvertován na koenzym A.

Inhibicí HMG-CoA-reduktázy je omezena intrahepatální syntéza cholesterolu, což vede ke zvýšení počtu LDL-receptorů na hepatocytech, zvýšenému vychytávání LDL játry a tím k poklesu krevního cholesterolu v oběhu. Hladina LDL cholesterolu tím klesá o 20 až 50 %, může dojít i k mírnému nárůstu hladin HDL.

Dalším účinkem statinů je inhibice proliferace buněk hladkého svalu ve stěně cév, zlepšení funkce endoteliálních buněk, stabilizace aterosklerotického plátu, má také antiagregační a protizánětlivé působení.



Chemický vzorec lovastatinu

Farmakokinetika

Ze střeva se vstřebává asi 30 % podané dávky, statiny jsou vychytávány játry, kde se i metabolizují a poté vylučují žlučí.

Statiny mají jak lipofilní (simvastatin, atorvastatin), tak hydrofilní zástupce (rosuvastatin). Některé jsou navíc substráty glykoproteinu P a CYP3A4, což s sebou přináší riziko lékových interakcí. Především to platí u lipofilních zástupců, které musí být v průběhu eliminace převedeny na hydrofilní sloučeniny.

Effekt statinů je dán koncentrací v místě účinku (hepatocytech). Jejich přenos do hepatocytů facilituje pumpa OATP1B1 (organic anion transporting polypeptid), která je polymorfní (afunkční až u 15 % populace), což pro pacienty představuje vyšší riziko nežádoucích účinků a nižší terapeutický efekt.

Více nežádoucích účinků, a navíc menší terapeutický efekt z důvodu nízké biologické dostupnosti a krátkého poločasu má např. simvastatin. Rosuvastatin naproti tomu patří mezi nejúčinnější statiny (hydrofilní, větší dostupnost, méně nežádoucích účinků, z 90 % se váže na plazmatické bílkoviny).

Indikace

Hlavní indikací léčby statiny je léčba hypercholesterolémie^[1], dále pak dosažení cílových hodnot LDL cholesterolu u rizikových pacientů s normocholesterolémií. Uplatňují se v terapii familiární hypercholesterolémie typu IIa. Při léčbě statiny lze dosáhnout až 40% snížení koncentrace LDL-cholesterolu (v kombinaci s iontoměniči až 60%). U pacientů po akutním koronárním syndromu je dle současných doporučení snaha snížit hladiny LDL alespoň o 50 % vstupních hodnot. U vysoce rizikových pacientů dokonce pod hodnoty 1,4 mmol/l.

Kontraindikace

Těhotenství, laktace, dětský věk, myopatie, alergie.

Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky se při léčbě statiny vyskytují až u 3 % pacientů. Některé z nich je možné řešit pouhým snížením dávky nebo změnou předepisovaného přípravku. Je ovšem nutné pacienty řádně edukovat a myslet na vzácné, ovšem potenciálně velmi závažné komplikace v podobě rhabdomyolýzy a následného selhání ledvin. V riziku jsou především pacienti s významnými lékovými interakcemi, které na úrovni CYP enzymů (verapamil, citrusové šťávy, některá ATB, antifungika), glykoproteinu P či OATP1B1 zvyšují expozici především lipofilních statinů.







Podle některých studií dochází při léčbě statiny ke snižování koncentrace koenzymu Q10 (cholesterol je prekurzor CoQ10), což může být faktor hrající roli při vzniku některých níže uvedených nežádoucích účinků (myopatie, rhabdomyolýza, neuropatie) – zřejmě vlivem poškození struktury membrán. Dosud je to předmětem zkoumání.

- Vzestup aktivity aminotransferáz (pravidelné kontroly) a kreatinkinázy;
- myalgie (není většinou důvodem k přerušení terapie, postačuje snížení dávky nebo změna statinu);
- myopatie kosterních svalů projevující se bolestmi, vysokou aktivitou kreatinkinázy a hyperkalémií; nutné přerušení terapie, jinak možnost přechodu v rhabdomyolýzu s myoglobinúrií a selháním ledvin – tyto stavy se raritně můžou vyskytnout v monoterapii, mnohem vyšší incidence je zaznamenána v kombinaci s inhibitory CYP3A4 (erytromycin, SSRI, azolová antimykotika, fibráty, cyklosporin), celková incidence je maximálně 10 případů na milion pacientů užívajících statiny;
- polyneuropatie – predilekčně na DKK ;

- tendinitidy, šlachové ruptury (t. Achillei, m. quadriceps, m. biceps femoris);
- poruchy spánku;
- katarakta;
- krvácení do CNS;
- zvýšené riziko DM.

Některé odborné společnosti doporučují vzhledem k výše uvedeným poznatkům při léčbě statiny substituovat koenzym Q10. Zejména při dlouhotrvající terapii, v případě výskytu NÚ nebo při zvýšeném riziku celulárního poškození.

Zástupci (dle vzrůstající hypolipidemické účinnosti)

- **pravastatin**  tbl. 10 a 20 mg,
- **lovastatin**  ,
- **fluvastatin**  (ve formě s prodlouženým účinkem),
- **simvastatin**  tbl. 10–40 mg,
- **atorvastatin**  tbl. 10, 20 a 40 mg,
- **rosuvastatin**  tbl. 10, 20 a 40 mg.^[1]

Fibráty

Fibráty jsou deriváty kyseliny fibrové. **Zvyšují aktivitu lipoproteinové lipázy a blokují lipolýzu** intracelulárně. Výsledkem je redukce kolujících VLDL (TAG). Lehce stoupá i množství HDL (pokles TAG uvolní kapacitu HDL pro vazbu esteru cholesterolu). Užívají se pro léčbu hypertriglyceridémie.

Mechanismus účinku

Účinně snižují TAG, ale nemají přesvědčivý doklad o snížení aterotrombotických příhod a mortality. Jde o nehomogenní lékovou skupinu, kdy jednotliví zástupci odlišnými způsoby ovlivňují aktivitu PPAR- α , β , δ . Studie s jedním zástupcem nelze aplikovat na fibrát jiný.

Obecně fibráty aktivují fylogeneticky starou odpověď organismu na hladovění aktivací peroxizomálních PPAR- α receptorů. Tím docílí transkripce a exprese mnoha genů zasahujících do metabolismu lipidů a glycidů (ovlivňují i metabolismus xenobiotik)→ lipolýza, pokles TAG, zvýšení koncentrace HDL.







Indikace

Hypertriglyceridémie, ideálně u diabetiků. Dále smíšená hyperlipidémie, kdy je léčba statiny kontraindikována nebo nedostatečná. Indikovány taktéž u nemocných s velmi vysokými TAG a rizikem pankreatitidy.


Nežádoucí účinky

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří například nauzea, zvracení a kožní vyrážky. Udává se i riziko cholelitiázy u fibrátů kromě fenofibrátu. Při renálním selhání a kombinaci se statiny popisují studie vyšší riziko myalgií a myopatií (až rhabdomyolýzy) z důvodu zpomalení eliminace statinů. Z lékových interakcí je taktéž významné zvýšení účinku warfarinu a snížení účinku klopidoogrelu.

Zástupci

- **fenofibrát**  – aktivuje i PPAR- γ , koncentraci HDL prakticky neovlivňuje, nejlépe popsáný efekt u diabetiků (ovšem nesnižuje mortalitu)
- **klofibrát**  ,
- **bezafibrát**  ,
- **gemfibrozil**  ,
- **ciprofibrát**  .
- **pemafibrát**  – nový, selektivní PPAR α modulátor, ve studiích ve srovnání s fenofibrátem vyšší účinnost a nižší incidence jaterních a ledvinových nežádoucích účinků.

Blokátory přenašeče sterolů

Ezetimib  je **inhibitor vstřebávání sterolů**. Používá se k **léčbě hypercholesterolémie**, a to obvykle v kombinaci se statiny, pokud léčba samotným statinem není dostatečně účinná.

Mechanismus účinku

Ezetimib patří do skupiny hypolipidemik. Blokuje přenašeč sterolů, protein Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) v kartáčovém lemu enterocytů (a epitelu žlučových cest), který je nezbytný pro absorpci cholesterolu a fytosterolů ve střevě (i v rámci enterohepatálního oběhu cholesterolu).

Farmakokinetika

Po podání se rychle vstřebává a glukuroniduje na aktivní metabolit. Má výraznou enterohepatální cirkulaci a biologický poločas 22 hodin. Z více než 90 % se váže na plazmatické bílkoviny.

Indikace

Ezetimib se podává **společně se statinem**:

- při primární hypercholesterolemii (nefamiliární nebo heterozygotní familiární) jako doplněk diety, pokud není dostatečná samotná léčba statinem;
- při homozygotní familiární hypercholesterolemii;

V **monoterapii** se používá:

- při primární hypercholesterolemii (nefamiliární nebo heterozygotní familiární) jako doplněk diety, pokud je léčba statinem kontraindikována nebo není tolerována;
- při homozygotní familiární sitosterolemii jako doplněk diety.

Nežádoucí účinky

Prakticky nejsou. Pokud se již vyskytnou, jde většinou pouze o bolesti hlavy a GIT obtíže. V kombinaci s fibráty je vyšší riziko cholelitiázy

Iontoměniče

Jsou nerozpustné makromolekulární **pryskyřice**, které ve střevním luminu **vážou žlučové kyseliny** (metabolity cholesterolu) a **brání jejich zpětnému vstřebávání**.

Za normálních okolností se asi 95 % vyloučených žlučových kyselin dostává zpátky do jater (enterohepatální cirkulace).

Snížený návrat po podání iontoměničů vede ke zvýšené syntéze žlučových kyselin z cholesterolu. Což se projeví zvýšeným vychytáváním LDL játry a mobilizací cholesterolu z tkání.

Nežádoucí účinky

- Zácpa, nadýmání (vhodné je proto doplnit stravu o jídla bohatá na vlákniny),
- vzácně malabsorpce vitamínu K,
- suchá olupující se kůže,
- může být porušeno vstřebávání některých léků (kardiotonika, tiazidová diuretika, warfarin, některá NSA – je vhodné podávat tato farmaka minimálně hodinu před aplikací iontoměniče).

Zástupci

- **Cholestyramin.**
- **Colestipol.**

Inhibitory PCSK9

Inhibitory PCSK9 jsou moderními hypolipidemiky. Fungují na principu **monoklonálních protilátek** či **siRNA**. Vyjma alergických reakcí nemá tato léčba prakticky žádné nežádoucí účinky.

Využití inhibice PCSK9 k terapii hyperlipidémie vyšlo z úvahy, že osoby s loss of function genetickou variantou proteinu PCSK9 měly nižší incidenci aterosklerózy. Obecně se rodina PCSK9 proteinů uplatňuje v metabolismu lipidů, sacharidů, ukládání triacylglycerolů do tukové tkáně, kontrole krevního tlaku a také na vývoji CNS.

 *Podrobnější informace o funkci PCSK9 naleznete na stránce Primární hypercholesterolemie.*

Mechanismus účinku

Inhibicí PCSK9 monoklonálními protilátkami nebo siRNA (ty tlumí syntézu konvertázy na řadu měsíců) docílíme **zvýšení nabídky receptorů LDL**. To vede ke **zvýšení degradace LDL v játrech a také ke snížení nabídky apoB100**. Ve výsledku tedy **dochází k poklesu LDL-C** (až o 60 %) a kromě toho i mírnému poklesu triacylglycerolů a vzestupu HDL. Výhodné je, že inhibitory PCSK9 nevedou ke snížení intracelulárního zásobování tkání cholesterolem a také, že zvyšují clearance velmi aterogenního Lp(a).

Farmakokinetika

Léčivo se aplikuje podkožně. Nástup účinku je rychlý a doba působení je dlouhá (biologický poločas až 20 dní).

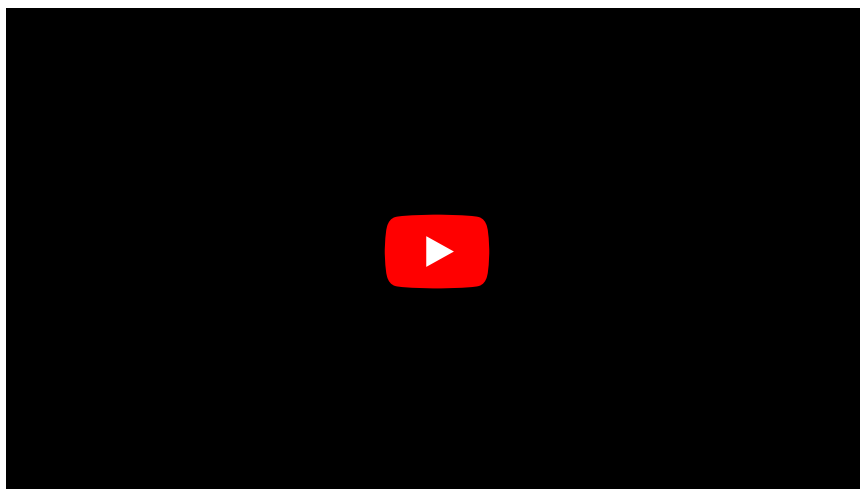
Indikace

Indikovány jsou v případě primární hypercholesterolémie a smíšené dyslipidémie (efekt aditivní k dalším hypolipidemikům).

Jsou podávány **v kombinaci** se statinem, resp. ezetimibem, u pacientů, u kterých **není dosaženo cílových LDL-C** ani při maximálních tolerovaných dávkách statinu, ezetimibu či statin netolerují. Nevýhodou jsou vysoké finanční náklady, proto jsou vyhrazeny pouze pro pacienty s velmi vysokým aterosklerotickým rizikem. Dominantně mluvíme tedy o pacientech s familiární hypercholesterolémií či s extrémními hodnotami LDL.

Zástupci

Alirocumab, evolocumab (obě monoklonální protilátky), **inklisiran** (siRNA).



Kys. nikotinová

Kyselina nikotinová (niacin, vitamín B3) a její deriváty se využívají k léčbě hyperlipidemií. **Inhibuje sekreci VLDL** z jater a **zvyšuje aktivitu periferní lipoproteinové lipázy**. Následně dojde ke snížení cirkulujících VLDL (tedy TAG) a následně i LDL (cholesterol). V tukové tkáni naopak snižuje uvolňování MK ze zásob **inhibicí intracelulární lipázy**, což dále sníží přívod TAG do jater i syntézu VLDL.

Nežádoucí účinky

- neškodná vazodilatace (zprostředkovaná uvolněním prostaglandinů) v kožním řečišti spojená se subjektivními pocity horka – lze zvládnout podáním acylpyrinu,
- u 1/5 léčených hyperurikémie,
- kožní vyrážky.

Odkazy

Související články

- Lipoproteiny
- Hypolipidemická léčba
- Obezita
- Poruchy lipidového metabolismu

Reference

1. HRADEC, Jaromír, Jan BULTAS a Michael ŽELÍZKO. Stabilní angina pectoris: Doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti. *Cor et Vasa*. 2010, roč. -, vol. 52, no. 9, s. 543-560, ISSN 1803-7712.

Zdroj

- MARTÍNKOVÁ, Jiřina, Stanislav MIČUDA a Jolana CERMANOVÁ. *Vybrané kapitoly z klinické farmakologie pro bakalářské studium : Terapie hyperlipidemie* [online]. ©2001. [cit. 2010-07-05]. <<https://www.lfhk.cuni.cz/farmakol/predn/bak/kapitoly/hypolipidemika-bak.doc/>>.