

Farmakoterapija dislipidemija

Vesna Vujić-Aleksić, dr med.

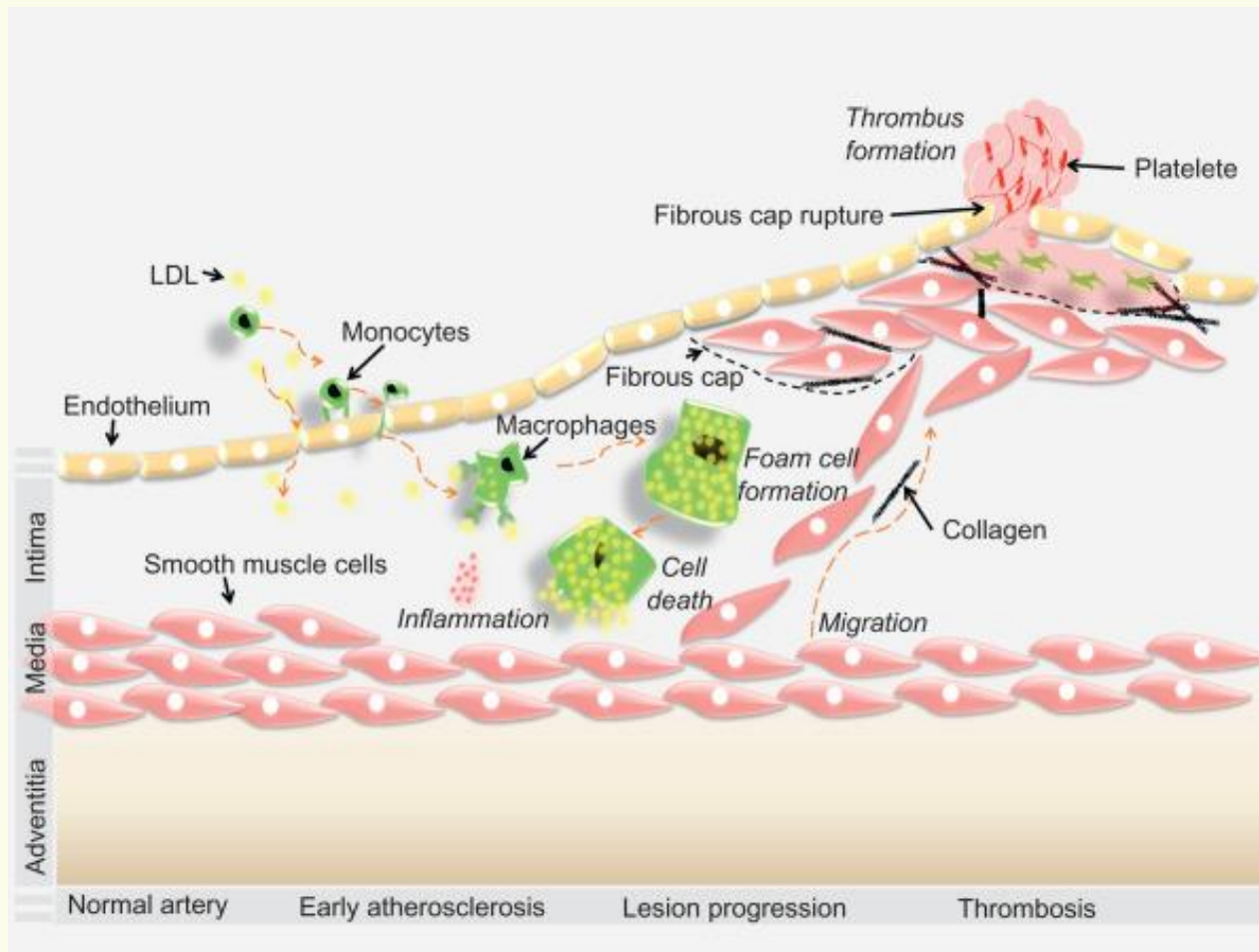
Katedra za farmakologiju, toksikologiju i
kliničku farmakologiju



Aterogeneza obuhvata:

- Disfunkciju endotela sa promijenjenom biosintezom NO.
- Oštećenje disfunkcionalnog endotela, usljed čega dolazi do ekspresije adhezionih molekula.
- LDL čestice se pomjeraju u zid krvnog suda, u endotelnim ćelijama i monocitima/makrofagima stvaraju se slobodni radikali koji oksiduju LDL (oxLDL), što dovodi do lipidne peroksidacije.
- oxLDL preuzima makrofage, te nastaju „pjenušave ćelije“. Aktiviraju se makrofagi i oslobađaju proinflamatorni citokini.
- Subendotelna akumulacija pjenušavih ćelija i T limfocita formira masne pruge.
- Oslobađanje citokina i faktora rasta iz aktiviranih trombocita, makrofaga i endotelnih ćelija izaziva inflamatorni fibroproliferativni odgovor i vodi stvaranju fibrozne kape, koja oblaže jezgro bogato lipidima. Cijela struktura je ateromatozni plak.
- Ruptura plaka koja pruža osnovu za trombozu.

Aterogeneza



Lipoproteini

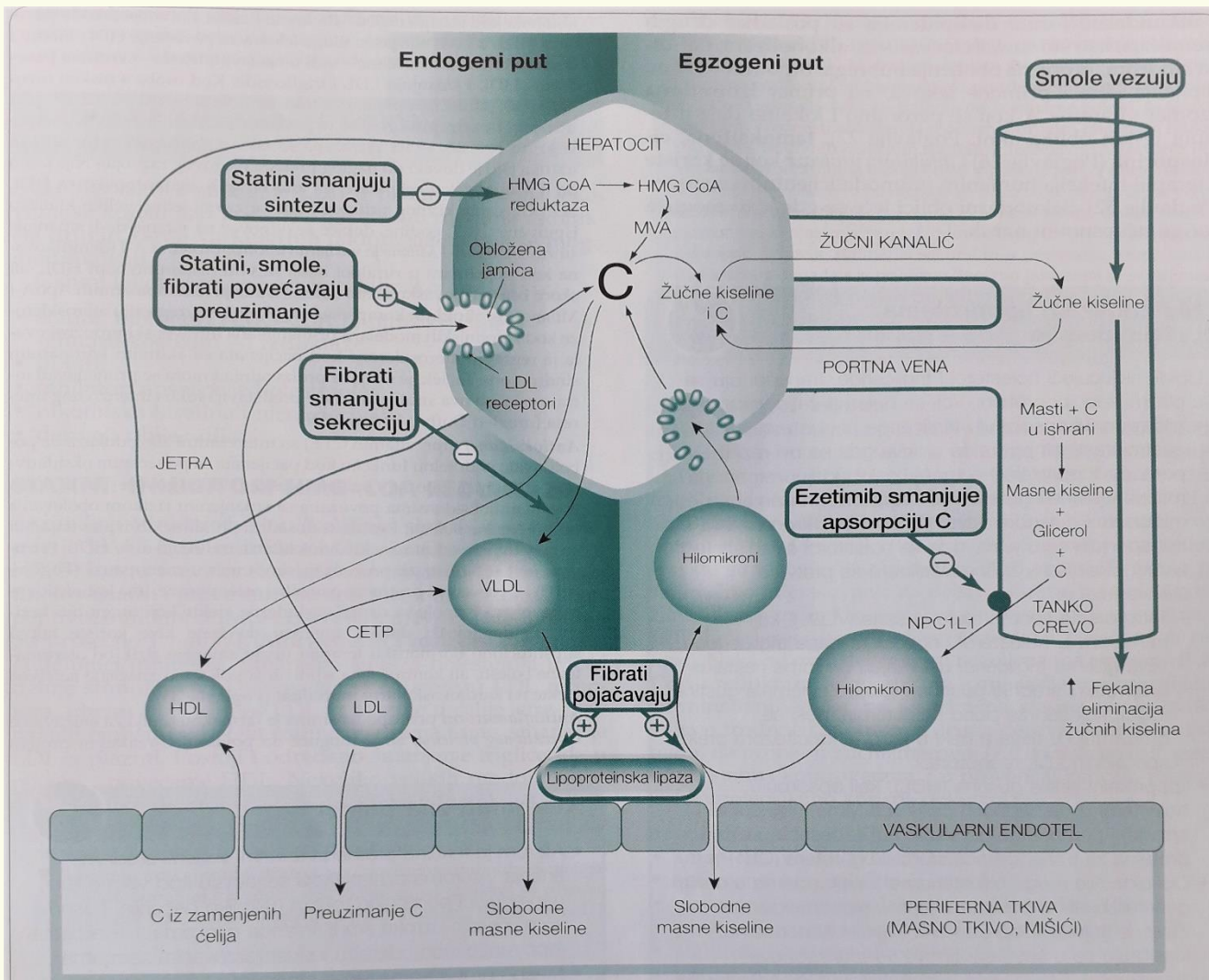
- U PLAZMI TRANSPORTUJU LIPIDE do tkiva za potrošnju energije, deponovanje lipida, stvaranje steroidnih hormona i žučnih kiselina.
- KOMPLEKSI LIPIDA I PROTEINA. Sastoje se od esterifikovanog i neesterifikovanog holesterola, triglicerida, fosfolipida i proteinskih komponenti koje se ponašaju kao strukturne komponente (apolipoproteina), liganada za vezivanje za ćelijske receptore, te enzimskih aktivatora i inhibitora.
- U KRVI SE NALAZI 6 VRSTA (koje sadrže različite apolipoproteine):
 1. hilomikroni (apoB-48)
 2. lipoproteini veoma male gustine-VLDL (apoB-100)
 3. lipoproteini intermedijarne gustine-IDL (apoB-100)
 4. lipoproteini male gustine-LDL (apoB-100)
 5. lipoproteini velike gustine-HDL (apoA1)
 6. lipoproteini-Lp(a) (apo(a))

Transport holesterola-egzogeni put

Holesterol i trigliceridi apsorbirani iz ileuma transportuju se kao hilomikroni u limfi, a potom krvlju do kapilara u mišićima i masnom tkivu. Tu se razlažu pod uticajem lipoproteinske lipaze, oslobađajući slobodne masne kiseline i glicerol, koje prihvataju tkiva. Hilomikronski ostaci odlaze do jetre, vezuju se za receptore na hepatocitima i u njih ulaze endocitozom. Oslobođeni holesterol se deponuje u hepatocitima, oksiduje do žučnih kiselina, izlučuje neizmijenjen u žuči ili ulazi u endogeni put (*vidjeti shematski dijagram preuzet iz Rang i Dale. Farmakologija, na sljedećem slajdu*)

Transport holesterola-endogeni put

- Holesterol i novosintetisani trigliceridi transportuju se iz jetre kao VLDL čestice do mišićnog i masnog tkiva, gdje se trigliceridi hidrolizuju do masnih kiselina i glicerola i ulaze u tkiva. Tokom ovog procesa nastaju LDL čestice, koje su izvor holesterola za ugradnju u ćelijske membrane i za sintezu steroida, ali i ključni element aterogeneze. Ćelije preuzimaju LDL čestice endocitozom putem LDL receptora koji prepoznaju apoB-100. Holesterol se iz tkiva može vratiti u plazmu u sastavu HDL čestica (obrnuti transport holesterola) (*vidjeti shematski dijagram preuzet iz Rang i Dale. Farmakologija, na sljedećem slajdu*)
- Lp(a) sadrži apo(a) strukturno sličan plazminogenu i takmiči se sa plazminogenom za njegov receptor na endotelnim ćelijama. Vezivanje Lp(a) rezultira smanjenom proizvodnjom plazmina i usporavanjem fibrinolize, a na taj način je olakšana tromboza.



Slika 23.1 Shematski dijagram transporta holesterola u tkivima, sa mestima delovanja najvažnijih lekova koji utiču na metabolizam lipoproteina. C, cholesterol/holesterol; CETP, cholesteryl ester transport protein / transportni protein holesteril estra; HDL, high-density lipoprotein / lipoprotein velike gustine; HMG-CoA reduktaza, 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktaza; LDL, low-density lipoprotein/lipoprotein male gustine; MVA, mevalonat; NPC1L1, nosač holesterola u četkastoj ivici enterocita; VLDL, very-low-density lipoprotein / lipoprotein vrlo male gustine.

Metabolizam lipoproteina



- Najznačajniji su LDL receptori na membranama ćelije jetre i drugih tkiva!
- Mehanizam dejstva
 1. Ograničavaju nastanak LDL čestica i uklanjaju njihove prekursore (LDL Lp)
 2. Razgrađuju LDL čestice povećanim preuzimanjem u ćelije putem endocitoze.
- Smanjenje koncentracije holesterola u ćelijama jetre dovodi do povećanja sinteze holesterola i broja LDL receptora i obrnuto-povratna sprega!
- Ljudi sa visokim holesterolom u krvi imaju malo LDL receptora!

Dislipidemija-primarna

- Uticaj ishrane i genetike (često, ali ne uvijek, poligeniski).
- Šest fenotipova (Frederiksenova klasifikacija):
 1. **I** (↑ hilomikroni; holesterol +; TG +++; nema rizika od ateroskleroze; nema farmakoterapije)
 2. **Ila** (↑ LDL; holesterol ++; TG nema; rizik od ateroskleroze visok; th: statin±ezetimib)
 3. **Ilb** (↑ LDL+VLDL; holesterol ++; TG ++; rizik od ateroskleroze visok; th: fibrati, statin, nikotinska kiselina)
 4. **III** (↑ IDL; holesterol ++; TG ++; rizik od ateroskleroze umjeren; th: fibrati)
 5. **IV** (↑ VLDL; holesterol +; TG ++; rizik od ateroskleroze umjeren; th: fibrati)
 6. **V** (↑ hilomikroni+VLDL; holesterol +; TG ++; nema rizika od ateroskleroze; th: fibrati, niacin, riblje ulje i statin, kombinacije)

Dislipidemija-sekundarna

POSLJEDICA:

- Diabetes mellitusa
- Alkoholizma
- Nefrotskog sindroma
- Hroničnih oboljenja bubrega
- Hipotireoidizma
- Oboljenja jetre
- Primjena lijekova (izotretionin, tamoksifen, ciklosporin, inhibitori proteaza)

TERAPIJA DISLIPIDEMIJE-TERAPIJA OSNOVNOG OBOLJENJA

Dijagnoza dislipidemija

- Istorija bolesti
- Fizikalni pregled
 1. BMI
 2. TA
 3. Auskultacija srca i periferne pulsacije
 4. Lipidski depoziti- ksantomi (u Ahilovim tetivama) i ksantelazme (oko očiju)
- Laboratorijske pretrage (LDL, HDL, UH, TG)



Mjerenje lipida za procjenu rizika od kardiovaskularnih bolesti (KVB)



- Plazmatski nivoi LDL-a su mjera mase holesterola koju nose LDL čestice i procjena koncentracije cirkulišućih LDL čestica.
- **Mjerenje LDL je preporučeno kao primarni metod analize lipida za skrining, dijagnozu i menadžment.**
- Sniženje LDL u plazmi smanjuje rizik od aterosklerotske KVB proporcionalno sa postignutim apsolutnim sniženjem LDL.
- Mjerenje HDL je preporučeno za dodatnu procjenu rizika koristeći online SCORE sistem.
- **Mjerenje ukupnog holesterola u plazmi je neophodno za izračunavanje 10-godišnjeg rizika od razvoja fatalnih kardiovaskularnih bolesti (SCORE tablice)**
- **Mjerenje triglicerida je preporučeno kao dio rutinske analize lipida.**

Plan liječenja-promjena životnog stila

- Prestanak pušenja, smanjenje unosa alkohola
- Dijeta sa malo zasićenih masti sa fokusom na proizvode od cijelog zrna žitarica, povrće, voće i ribu.
- Fizička aktivnost-vježbanje 3,5-7h semično ili 30 do 60 minuta svakog dana (aerobna i anerobna aktivnost do 75% maksimalne srčane frekvencije dostignute na kraju testa fizičkog opterećenja)
- BMI-20-25 kg/m² i obim struka <94 cm (muškarci), <80 cm (žene)
- Krvni pritisak- <140/90 mmHg
- Diabetes-HbA1c<7%

Plan liječenja-ciljne vrijednosti lipida

- LDL

Kod pacijenata sa veoma visokim rizikom u primarnoj ili sekundarnoj prevenciji <1,4 mmol/l

Kod pacijenata sa visokim rizikom <1,8 mmol/l

Kod pacijenata sa umjerenim rizikom <2,6 mmol/l

Kod pacijenata sa niskim rizikom <3,0 mmol/l

- TG-nema ciljne vrijednosti, ali <1.7 mmol/l ukazuje na niži rizik, a više vrijednosti da treba tragati za drugim faktorima rizika
- HDL >1 tj 1.2 mmol/l

Farmakoterapija dislipidemije



- STATINI-inhibitori HMG-CoA (3-hidroksi-3metil-glutaril-koenzim A) reduktaze
- FIBRATI
- INHIBITORI APSORPCIJE HOLESTEROLA
- NIKOTINSKA KISELINA I NJENI DERIVATI
- DERIVATI RIBLJEG ULJA
- NOVI LIJEKOVI

Statini-dejstva

Inhibitori HMG-CoA reduktaze, enzima koji određuje količinu sintetisanog holesterola. Smanjena sinteza holesterola u jetri djeluje stimulatивно (*up-regulation*) na sintezu LDL receptora, ubrzavajući klirens LDL iz plazme u ćelije jetre. Shodno tome, efekti statina su:

- Inhibicija sinteze LDL holesterola i smanjenje broja LDL partikula (30-40%)
- Umjereno povećanje HDL (1-10%)
- Sniženje nivoa triglicerida (10-30%)

Statini-pleiotropna (nelipidska) dejstva

- poboljšanje endotelne funkcije,
- smanjenje vaskularne inflamacije,
- smanjenje agregabilnosti trombocita,
- povećanje neovaskularizacije ishemijskog tkiva,
- stabilizacija aterosklerotskog plaka,
- antitrombotičko djelovanje,
- podsticaj fibrinolize,
- inhibicija migracije germinativnih ćelija tokom razvoja (kontraindikovani u trudnoći!)
- imunosupresija
- zaštita od sepse

Statini-farmakokinetika



- Bioraspoloživost mala (5-24%), izražen efekat prvog prolaska kroz jetru-prednost zbog ciljnog mjesta dejstva i malog prelaska u cirkulaciju
- Visoko vezani za proteine plazme (korisno, jer ne može štetno djelovati na ćelijske membrane u perifernim tkivima)
- Metabolizam u jetri (CYP 450-interakcije, osim pravastatina, rosuvastatina i pitastatina)
- Eliminacija: žučni putevi, jedino pravastatin urinom
- Simvastatin i lovastatin-prolijekovi, metabolišu se u jetri u aktivan oblik
- Atorvastatin i rosuvastatin-najduže poluvrijeme eliminacije

Statini-neželjena dejstva



- Rabdomioliza i miozitis su rijetki i obično se javljaju zbog interakcija sa lijekovima koji inhibišu njihov metabolizam (npr eritromicin).
- Miozitis učestaliji kod pacijenata slabije neuromuskularne građe ili sa nekorigovanim hipertireoidizmom.
- Karakteriše ih bol u ramenima i vratu- potvrda sa 10x većim vrijednostima CPK.
- Često se prolazno na početku terapije javlja prolazno povećanje vrijednosti ALT i CPK- kontrola svakih 6-12 nedjelja.
- Ako postoji stalni porast jetrenih enzima i CPK preko 3x, prekid terapije!

Fibrati

- Agonisti receptora koje aktiviraju proliferatori peroksizoma (PPAR α), povećavaju transkripciju gena za lipoproteinsku lipazu, te povećavaju preuzimanje LDL u jetri
- Uzrokuju izrazito sniženje VLDL holesterola u cirkulaciji, pa samim tim i triglicerida, sa umjerenim smanjenjem LDL (10%) i umjerenim povećanjem HDL (10%)
- Gemfibrozil, fenofibrat, klofibrat, bezafibrat, ciprofibrat
- Lijekovi izbora kod kombinovane dislipidemije (tj. povećani trigliceridi i holesterol u serumu-gojazni i dijabetes tip II).
- Fenofibrat urikozurik (korisno kad je urikozurija povezana sa kombinovanom dislipidemijom)
- NDL: uglavnom blaga (od strane GIT-a, kožna ospa), ali može se javiti miopatija, povećanje jetrenih enzima, holelitijaza i rabdomioliza.

Inhibitori sinteze holesterola (1)



DERIVATI ŽUČNIH KISELINA (REZINI, ANJONSKE SMOLE)

- Djeluju tako što adsorbuju žučne kiseline u tankom crijevu, sprečavaju njihovu reapsorpciju i enterohepatičnu recirkulaciju. Jetra, zbog manjka žuči, stvara je od holesterola u jetri, povećavajući zahtjeve za holesterolom u jetri i povećavajući broj LDL receptora.
- Smanjuju LDL i blago povećavaju HDL
- Holestiramin, holestipol, holesevelam
- Sigurni lijekovi koji se jedini sa sigurnošću mogu davati djeci starijoj od 2 godine, trudnicama i dojiljama.
- Utiču na resorpciju nekih lijekova npr. digoksin, tiroksin, varfarin, tiazidni diuretici-uzimati najmanje 1 h prije ili 4 h poslije jela.

Inhibitori sinteze holesterola (2)



EZETIMIB

- Sprečava apsorpciju holesterola iz duodenuma, blokirajući transportni protein (NPC1L1) u četkastoj strani enterocita, bez uticaja na apsorpciju liposolubilnih vitamina, triglicerida ili žučnih kiselina. Sprečavanjem apsorpcije, smanjuje holesterol koji dopijeva u jetru, na šta jetra reaguje povećanjem LDL receptora, što opet povećava klirens LDL iz krvi.
- Brza apsorpcija i obimno metabolisanje u aktivni metabolit (ezetimib glukuronid)
- Poluvrijeme eliminacije 22h, prelazi u majčino mlijeko
- NDL: blage; dijareja, bol u stomaku, glavobolja, ospa.
- Dodaje se statinu kada odgovor nije adekvatan i primjenjuje kod hiperholesterolemije gdje su statini kontraindikovani

Nikotinska kiselina

- Vitamin, neophodna za mnoge važne metaboličke procese, a u visokim dozama se koristi kao hipolipemik.
- Mjesta djelovanja jetra i masno tkivo.
- Pretvara se u nikotinamid koji sprečava hepatsku sekreciju VLDL, uz posljedično smanjenje TG i LDL, a povećanje HDL.
- Rijetko kao monoterapija, uglavnom kao kombinovana, zbog neželjnih dejstava.
- NDL: crvenilo lica, palpitacije, GIT tegobe (u 50% pacijenata).

Derivati ribljeg ulja

- Omega-3 masne kiseline (eikozapentaenska-EPA i dokosaheksaenoinska kiselina-DHEA) smanjuju koncentraciju triglicerida u plazmi, ali povećavaju holesterol.
- Mehanizam djelovanja nepoznat, ali, bar u određenoj mjeri, povezan sa njihovom sposobnošću da interaguju sa PPAR α .
- Doza neophodna da snizi TG >2 g/dan
- NDL: blage; GIT tegobe, ali antitrombotički efekat može povećati sklonost ka krvarenju ako se daju zajedno sa apirinom ili klopidogrelom

Novi lijekovi



PCSK9 INHIBITORI

- Inhibiraju PCSK9 protein, koji smanjuje ekspresiju LDL receptora. PCSK9 inhibitori (monoklonska antitijela-parenteralna primjena) vežu PCSK9, koji se onda ne može vezati za LDL receptor, te dolazi do povećane ekspresije LDL receptora i smanjenja LDL u plazmi.
- Alirokumab, evolokumab uglavnom u kombinaciji sa statinima, jer terapija statinima povećava cirkulišuće PCSK9 serumske nivoe.

MIPOMERSEN

- Lijek koji mijenja apoB, odobren za terapiju homozigotne familijarne hiperholesterolemije, kao dodatak dijeti i drugim hipolipemicima; parenteralna primjena

LOMITAPID

- Inhibitor molekula mikrozomalnog proteina za prenos triglicerida, odobren za terapiju homozigotne familijarne hiperholesterolemije,



Hvala na pažnji



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
UNIVERSITY OF BANJA LUKA
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
FACULTY OF MEDICINE

