

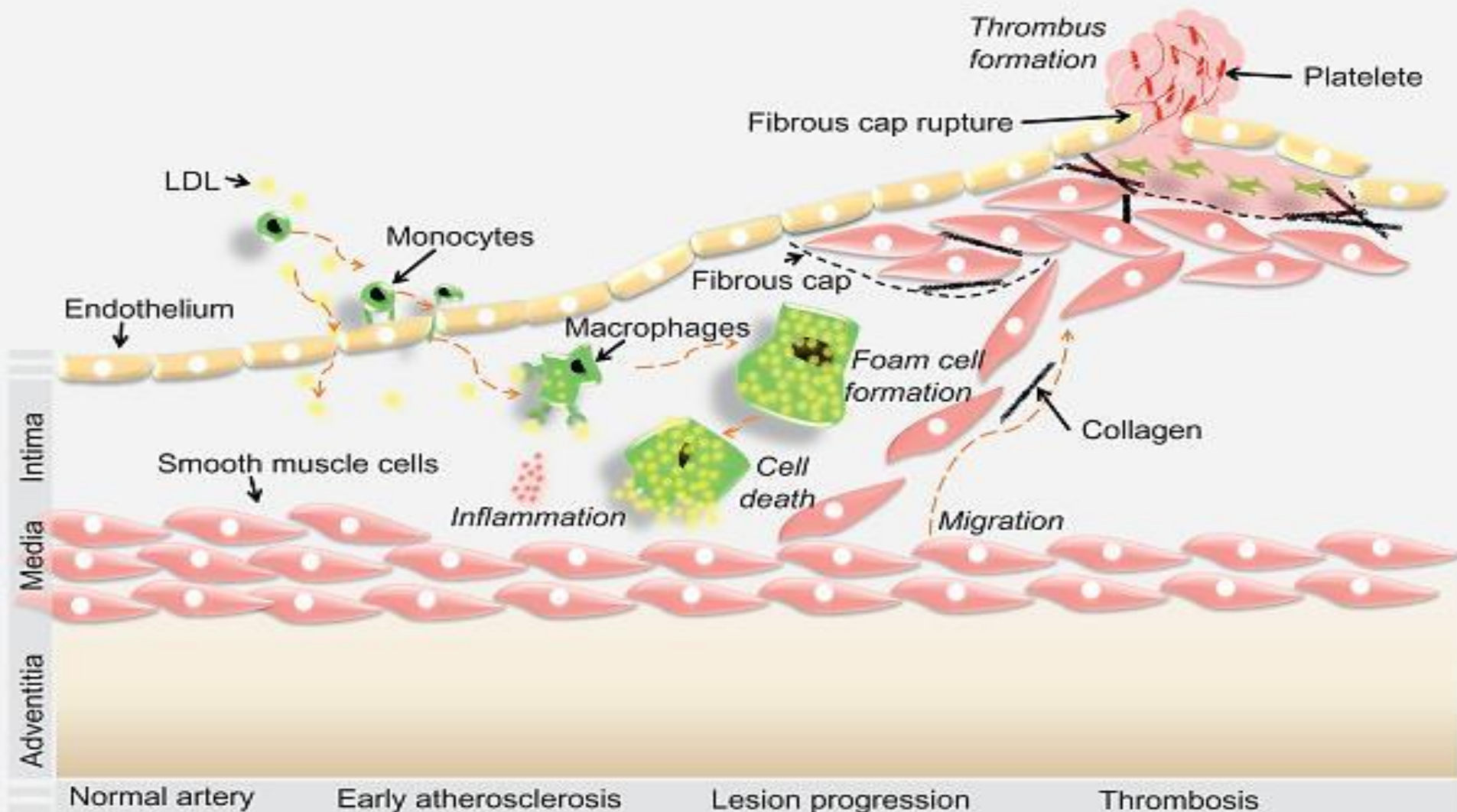
Farmakoterapija dislipidemija

Katedra za farmakologiju, toksikologiju i
kliničku farmakologiju

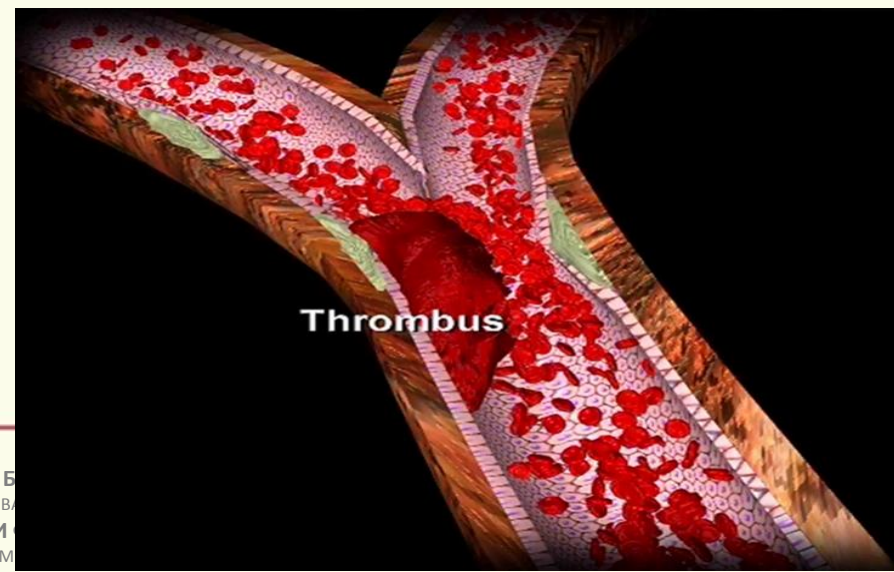
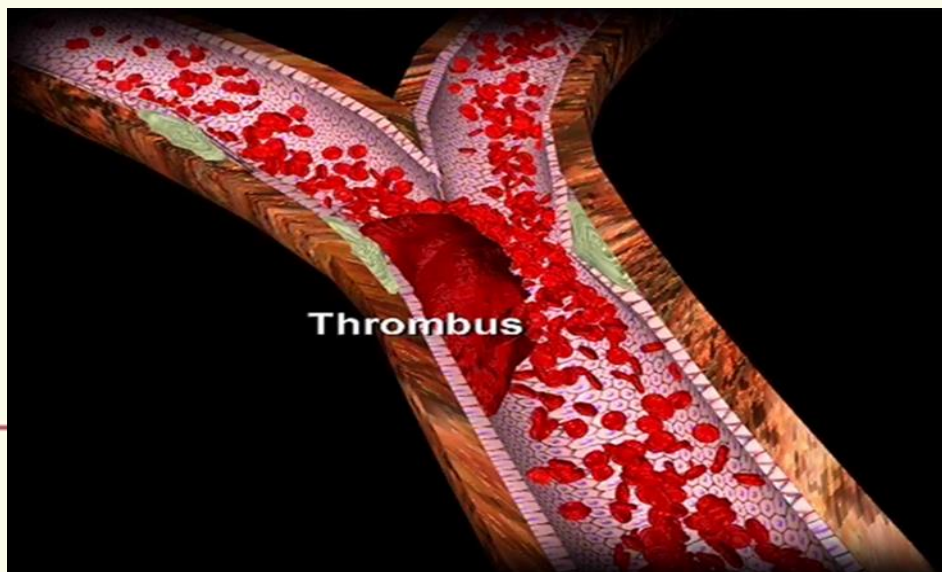
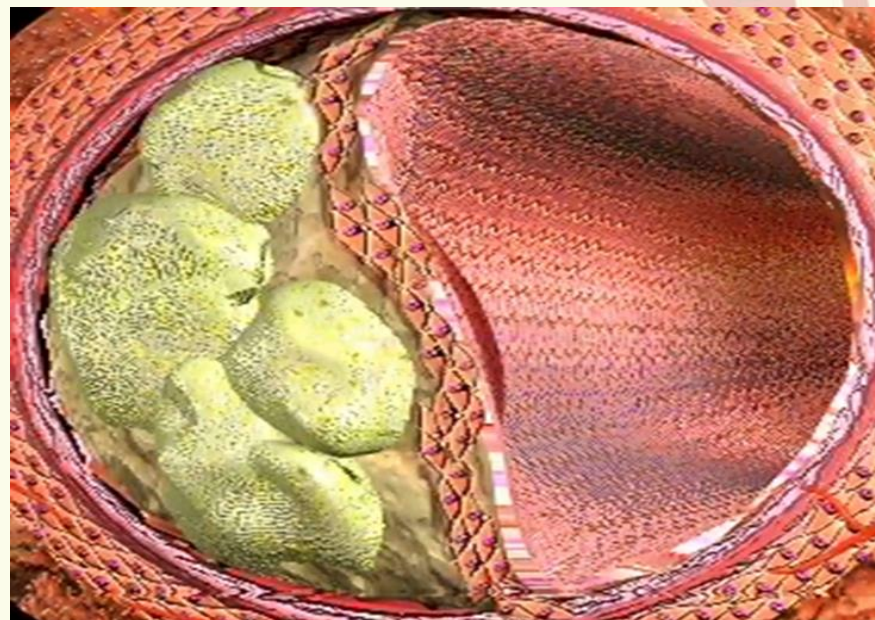
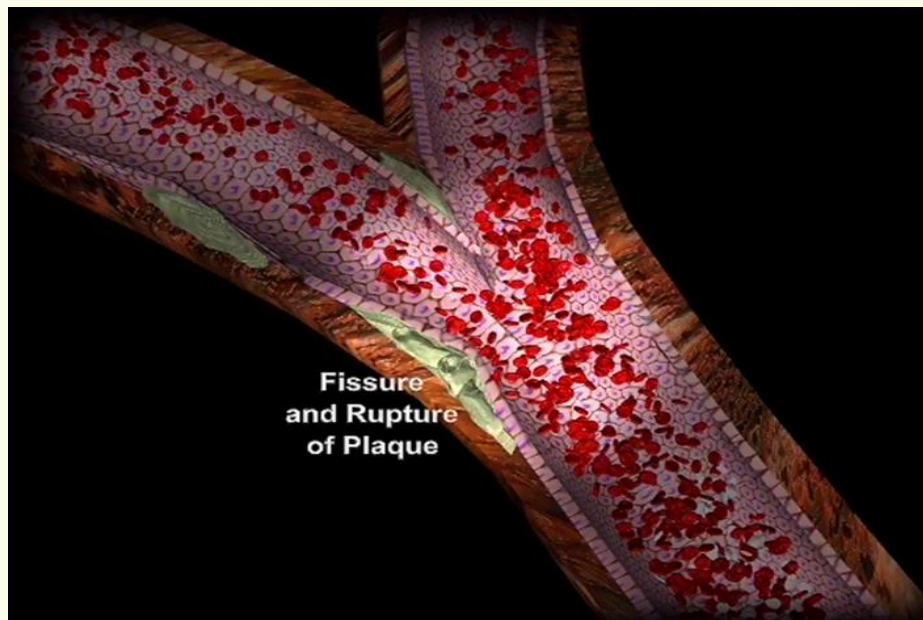
Etiopatogeneza ateroskleroze obuhvata

- LDL čestice prelaze u zid krvnog suda (subendotelno), a monocitimi/makrofagi stvaraju slobodne radikale 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. To vodi u oštećenje i disfunkciju endotela sa promijenjenom biosintezom NO i povećanom ekspresijom adhezionih molekula.
- Oslobađanje citokina i faktora rasta iz aktiviranih trombocita, makrofaga i endotelних ćelija izaziva inflamatorni fibroproliferativni odgovor i vodi stvaranju fibrozne kape, koja oblaže jezgro bogato lipidima.
- Cijela struktura je ateromatozni plak.
- Ruptura plaka (fibrozne kape) pruža osnovu za trombozu.

Aterogeneza



Komplikacija ateroskleroze



Lipoproteini



- Funkcija - U PLAZMI TRANSPORTUJU LIPIDE do tkiva za potrošnju energije, deponovanje lipida, stvaranje steroidnih hormona i žučnih kiselina.
- Sastav - 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 KRVU 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

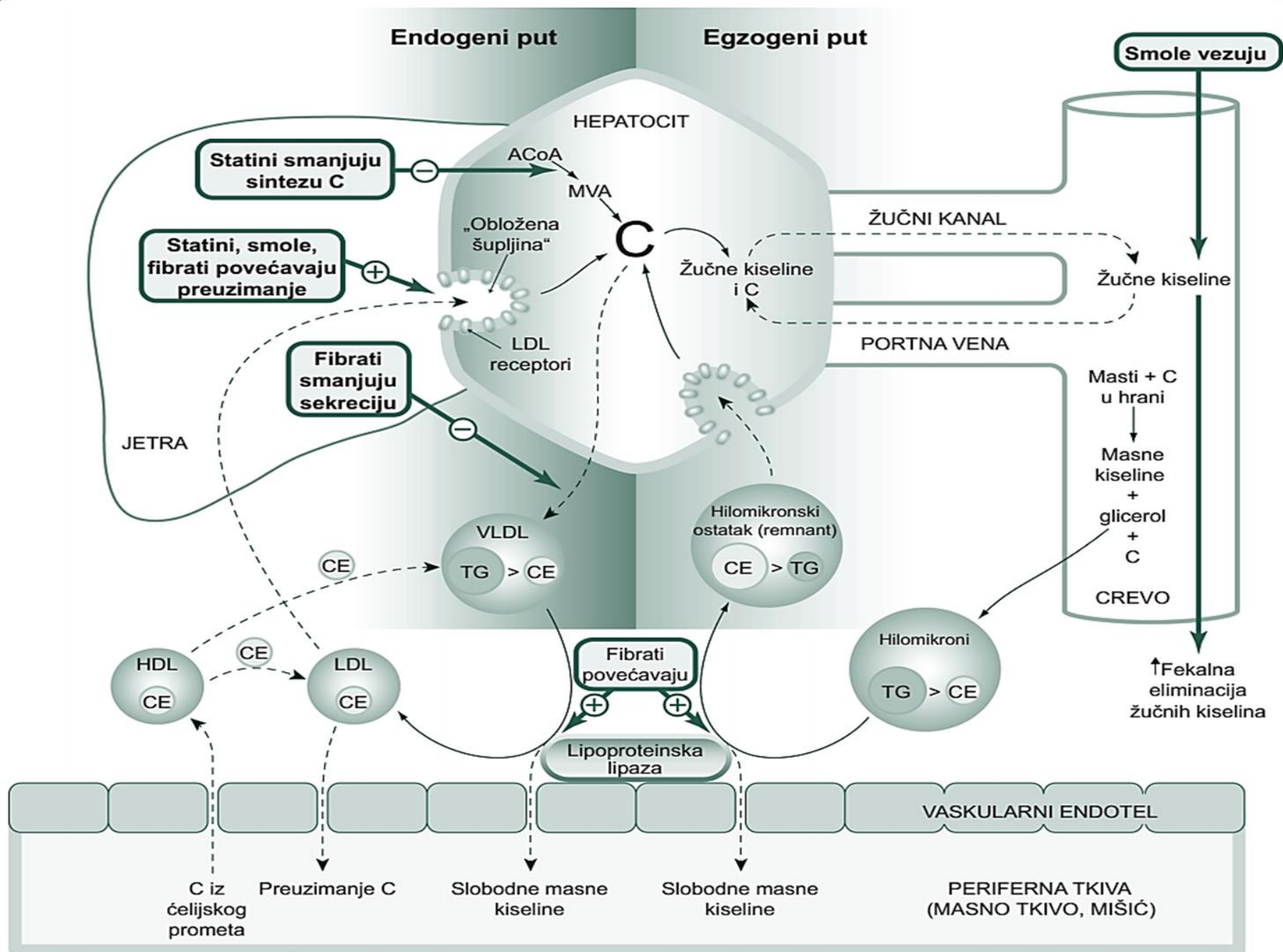


- Holesterol i trigliceridi apsorbirani iz ileuma transportuju se kao hilomikroni u limfi, a potom krvlju do kapilara u mišićima i masnog tkiva. Tu se razlažu pod uticajem lipoproteinske lipaze, oslobađajući slobodne masne kiseline i glicerol, koje prihvataju tkiva.
- Hilomikronski ostaci odlaze u jetru, vezuju se za receptore na hepatocitima i u njih ulaze endocitozom.
- Oslobodjeni 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.



Metabolizam lipoproteina

- Najznačajniji su LDL receptori na membranama ćelije jetre i drugih tkiva!
- Mehanizam dejstva receptora:
 - 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!

Klasifikacija dislipidemija:

PRIMARNA

- Uticaj ishrane i genetike (često, ali ne uvijek, poligenski).
- Šest fenotipova (Frederiksenova klasifikacija):

Tabela 19.2 Frederickson/SZO klasifikacija hiperlipoproteinemija

Tip	Povećani lipoproteini	Holesterol	Trigliceridi	Rizik od ateroskleroze	Lekovi u terapiji poremećaja
I	Hilomikroni	+	+++	NP	Bez lekova
IIa	LDL	++	NP	Visok	Inhibitor HMG-CoA reduktaze ± smola
IIb	LDL + VLDL	++	++	Visok	Fibrati, inhibitor HMG-CoA reduktaze, nikotinska kiselina
III	βVLDL	++	++	Umeren	Fibrati
IV	VLDL	+	++	Umeren	Fibrati
V	Hilomikroni + VLDL	+	++	NP	Bez lekova

HMG-CoA, 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A; LDL, lipoprotein male gustine; VLDL, lipoprotein veoma male gustine; βVLDL, kvalitativno poremećena forma VLDL, identifikovana prema rezultatu elektroforeze; +, povećana koncentracija; NP, nema povećanja

Dislipidemija

SEKUNDARNA

POSLJEDICA:

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

TERAPIJA sekundarne DISLIPIDEMIJE zahtijeva i TERAPIJU OSNOVNOG OBOLJENJA

Dijagnoza dislipidemija

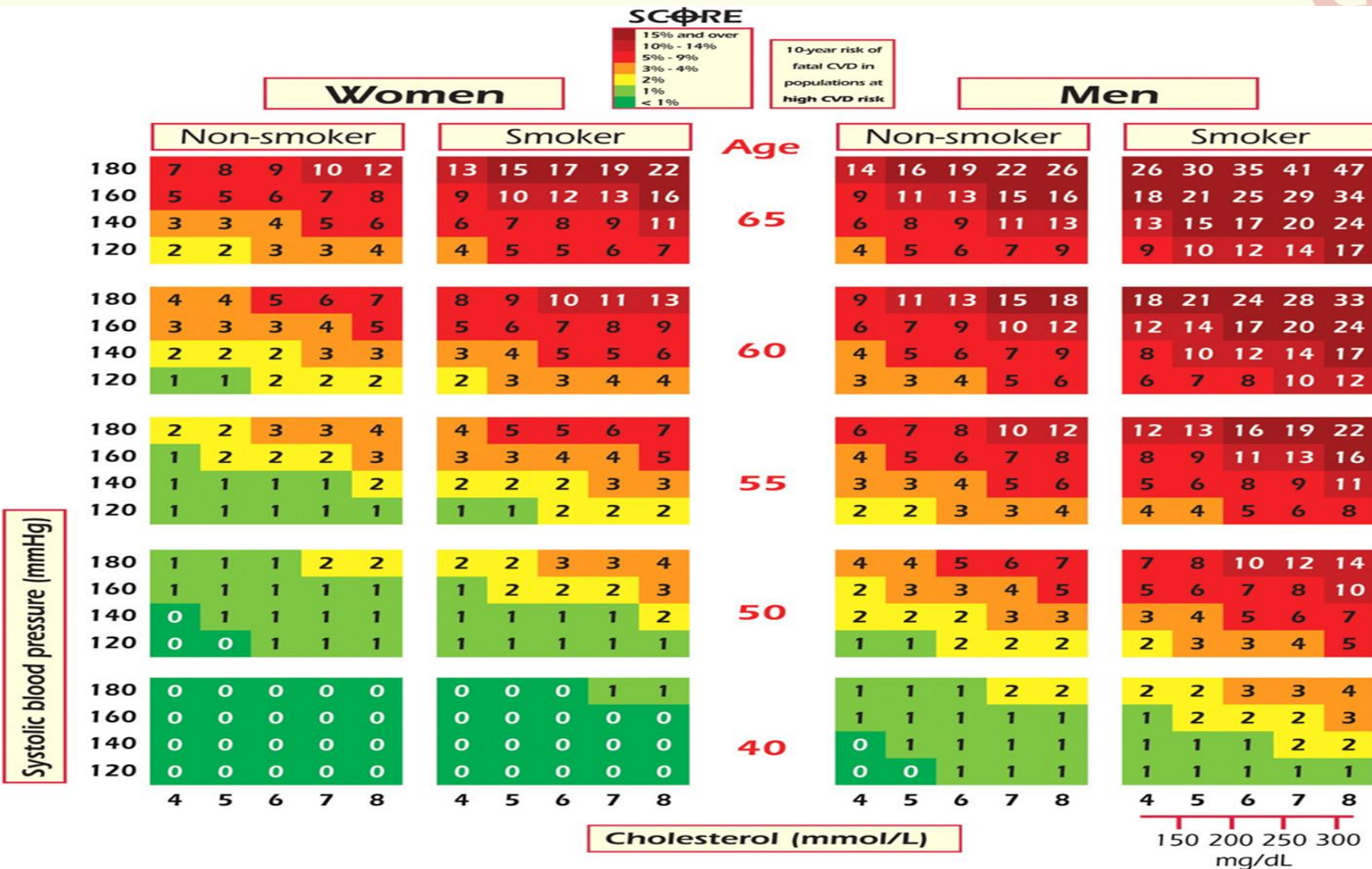
- Istorija bolesti
- Fizikalni pregled
 1. Indeks tjelesne mase (BMI)
 2. Arterijski krvni pritisak (TA)
 3. Auskultacija srca i pulsacije perifernih krvnih sudova
 4. Lipidski depoziti- ksantomi (u Ahilovim tetivama) i ksantelazme (oko očiju, slika)
- Laboratorijske pretrage (LDL, HDL, UH, TG), ostale biohemijske i endokrinološke pretrage.
- Danas je prepruka analiza Lp(A) i ApoB (procjena KVS rizika)



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 liječenje.**
- 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.**

Mjerenje lipida za procjenu rizika od kardiovaskularnih bolesti (KVB)



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.
- Smanjenje dnevnog unosa holesterola za 100 mg smanjuje ukupan serumski holesterol za 0,06-0,07 mmol/l.
- 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)
- Arterijski krvni pritisak (TA) - <140/90 mmHg
- Diabetes mellitus tip 2 (DM)-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 (1.7-2.3 mmol/l poželjne 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
- **ApoB** (ne radi se rutinski) - < 65, 80 ili 100 mg/dL, kod pacijenata sa vrlo visokim, visokim ili srednjim KV rizikom

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
- **Za usmeni ispit iz Kliničke farmakologije ponoviti farmakologiju lijekova u liječenju dislipidemije (mehanizam djelovanja, farmakokinetika, indikacije, neželjene reakcije i interakcije) iz knjige Farmakologija, Varagić Milošević.**
- **Liječenje u skladu sa Smjernicama za dijagnostiku i liječenje dislipidemija, 2019, European Society of Cardiology (ESC).**

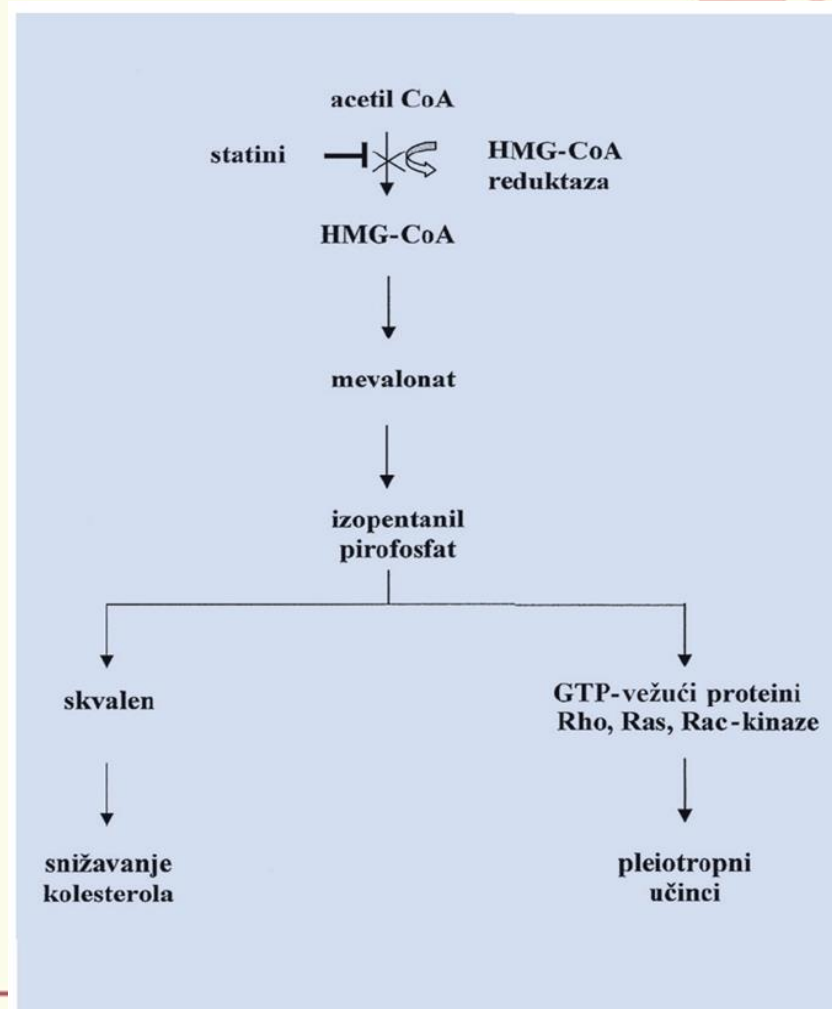


Statini-mehanizam djelovanja

- Inhibicija HMG-CoA reduktaze, ključnog 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 (30-50%)
- Umjereno povećanje HDL (1-10%)
- Sniženje nivoa triglicerida (10-20%)
- Sniženje aterogenog ApoB (10-20%)
- Terapijski odgovor (nakon uvođenja lijeka ili promjene doze) se provjerava nakon 6-8 sedmica (statini počinju djelovati odmah, ali je potrebno vrijeme da se LDL preuzme u jetru).

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



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.
- Statini – preporuka uzimati uveče, jer je sinteza holesterola intenzivnija noću.
- Atorvastatin i rosuvastatin-najduže poluvrijeme eliminacije (duže od 18h, mogu se davati u bilo koje vrijeme tokom dana).

Farmakokinetički parametri statina

	LOVASTATIN	SIMVASTATIN	PRAVAVSTATIN	FLUVASTATIN	ATORVASTATIN	ROSUVASTATIN
Doziranje	10 - 80 mg	5 - 80 mg ★	5 - 40 mg	20 - 80 mg	10 - 80 mg ★	5 - 40 mg ★
Bioraspoloživost	5%	5%	18%	25%	12%	20%
t _{MAX} (h)	2 - 4 h	1 - 3 h	1,0 - 1,5 h	0,6 - 1,0 h	1 - 2 h	5 h
t _{1/2} (h)	2,5 - 3,5 h	1,9 - 3,0 h	1,8 - 3,0 h	3 h	14 - 15 h ★	19 h ★
Vezanje na proteine plazme	> 95%	> 95%	40-55%	> 98%	> 98%	88%
Izlučivanje jetrom	> 70%	80%	66%	68%	> 70%	72%
Izlučivanje bubregom	< 13%	< 13%	20%	< 6%	< 3%	28%
CYP metabolizam izoenzimi	3A4 +	3A4 + ★	-	2C9 +	3A4 + ★	2C9 +

Nigović B, Fabijanić P, **Bačić V**. Statini. Farmaceutski glasnik 2007;63: 317-332



Statini-farmakokinetika

Najmanji potencijal za interakcije –
ROSUVASTATIN, PRAVASTATIN.
PITAVASTATIN (najnoviji).

- Lipofilni statini (atorva-, simvastatin) lakše prolaze kroz ćelijske membrane sprečavajući sintezu holesterola u velikom broju „ne-jetrenih“ ćelija
- Rosuvastatin je relativno hidrofilan i ima visok stepen selektivnosti za ćelije jetre u poređenju sa ne-jetrim ćelijama.
- Selektivnost za jetrene ćelije može poboljšati kliničku koristi u tretmanu dislipidemije, a smanjiti potencijal za neželjene reakcije.

Statini	Glavni CYP 450 izoenzimski sistem
Rosuvastatin	CYP2C9 and CYP2C19 (minimalno)
Simvastatin	CYP3A4
Atorvastatin	CYP3A4
Pravastatin	None

Komparacija djelovanja statina na različite lipidne frakcije – nakon 4-6 nedelja

	LOVA STATIN	SIMVA STATIN	PRAVA STATIN	FLUVA STATIN	ATORVA STATIN	ROSUVA STATIN
Sniženje LDL olesterola (%)*	34	41	34	24	50	63
Porast HDL olesterola (%)*	9	12	12	8	6	10
Sniženje triglicerida (%)*	16	18	24	10	29	28

* mjereno kod pacijenata s hiperkolesterolemijom nakon uzimanja dnevne doze 40 mg pojedinog statina

M. Schachter, Fundamental & Clinical Pharmacology 19 (2004) 117-125.



Indikacije

- Sekundarna prevencija kardiovaskularnih bolesti (KVB)

Kod simptomatske ateroskleroze
(ishemijska bolest srca, TIA, stanje nakon AIM, moždanog udara)

- Primarna prevencija KVB
- Visoke vrijednosti holesterola i drugi faktori rizika (SCORE tablice)
- Dijabetes mellitus (kod pacijenata sa visokim i vrlo visokim KV rizikom, sa i bez povišenih vrijednosti lipoproteina)

Neželjene reakcije

- Hepatotoksičnost
- Miotoksičnost (skeletni mišići)
- NRL posljedica interakcija lijekova, supstrata CYP3A4.



Statini-miotoksične neželjene reakcije



- Intenzitet – blaga slabost do otežanih pokreta.
- Učestaliji kod starijih, pacijenata slabije neuromuskularne građe, hipo – i hipertireoidizam, kod alkoholičara ili pri teškom fizičkom opterećenju.
- Zahvaćeni proksimalni mišići ekstremiteta (ramena, lumbalni, mišići male karlice i butina).
- Klinički: bolovi, otežano ustajanje iz sjedećeg položaja, penjanje uz stepenice, podizanje ruku ili opšta mišićna slabost.
- Rabdomioliza i miozitis su rijetki i obično se javljaju zbog interakcija sa lijekovima koji inhibišu njihov metabolizam (npr eritromicin).
- Mogu se javiti nakon 1. sedmice, ali i nakon nekoliko godina terapije.
- Najteže oštećenje je rabdomioliza (mišićni simptomi, mioglobinurija i akutna bubrežna insuficijencija), CK > 10x od GGN, čak i 40x.

Pojam	Definicija
miopatija	bilo koja bolest mišića
mialgija	bolnost ili slabost mišića bez povećanja vrijednosti CK
miozitis	mišićni simptomi praćeni povećanjem CK
rabdomioliza	mišićni simptomi praćeni značajnim povećanjem CK (najčešće >10 puta od gornje granice normalnih vrijednosti) i kompromitiranjem funkcije bubrega (porast vrijednosti serumskog kreatinina, pojava smeđeg urina i mioglobinurija)



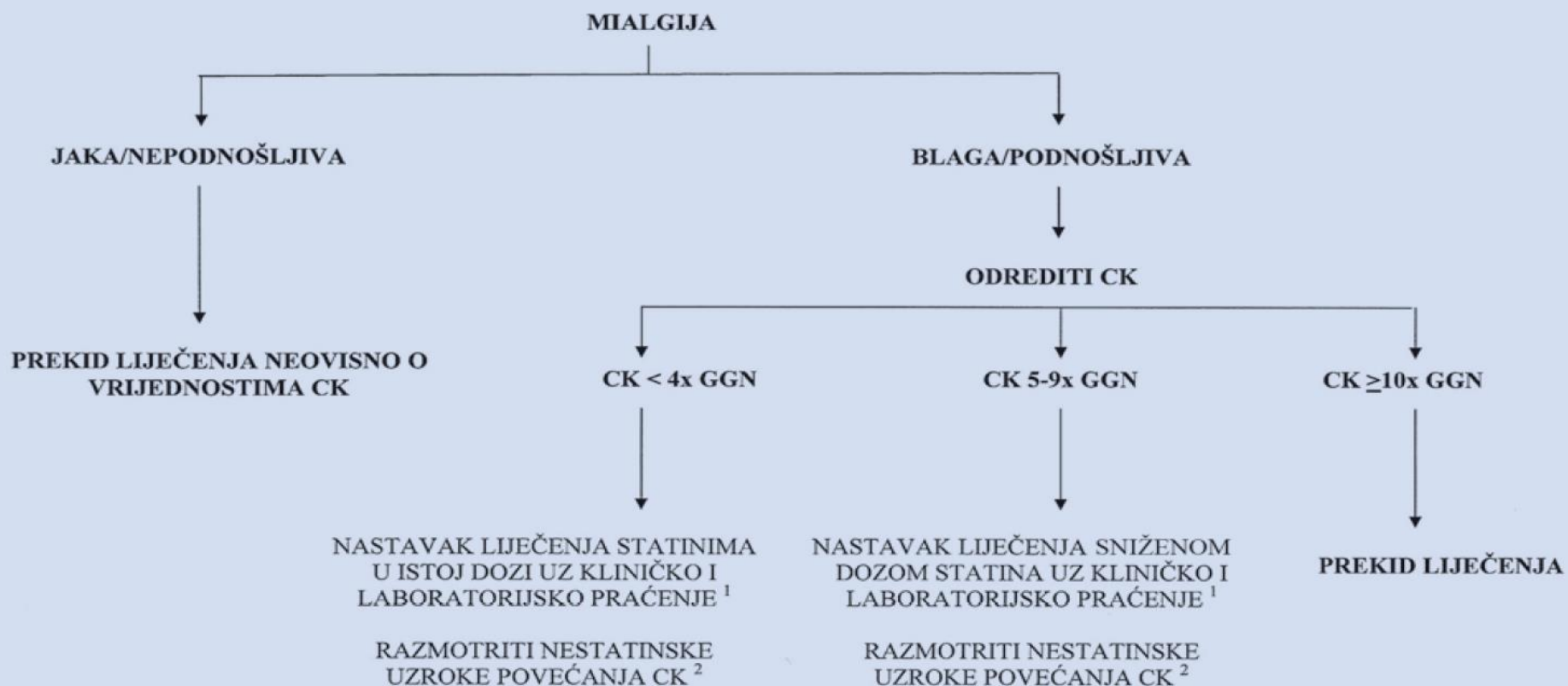
Statini-miotoksične neželjene reakcije



- Rutinski nije opravdano određivati kreatin fosfokinazu (CK) u cilju otkrivanja mogućih miopatija kod asimptomatskih pacijenata koji primijenjuju statine .
- CK se određuje prije početka primjene statina.
- **Klinički značajno povećanje CK - (više od 10x gornje referentne granice) – prekid primjene statina.**
- Porast CK do 4-5x može uzrokovati *intenzivna tjelesna aktivnost ili hipotireoidizmom*.
- **Preporuka CK monitoring pacijenata sa podatkom o statinskoj miopatiji kod bližeg srodnika, kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega , kod istovremene primjene lijekova koji inhibišu metabolizam statina.**
- Razmotriti prekid primjene statina kod pojave jake mialgije, nezavisno od CK.
- **Često se na početku terapije javlja prolazno povećanje vrijednosti ALT i CK. Preporuka-kontrola svakih 4-12 nedjelja.**
- **Ako postoji stalni porast jetrenih enzima i CK preko 3x, prekid terapije!**
- Prevencija ovih NRL - primjena statina sa manjim “miopatskim potencijalom”, npr. atorvastatin (10 mg) ili rosuvastatin (5 do 20 mg). Zbog dugog t/2 u plazmi ovi se statini mogu davati svaki drugi dan ili 1-3 puta sedmično)

Algoritam za procjenu i liječenje miotoksičnih neželjenih reakcija

GGN – gornja granica normalne vrijednosti laboratorijskog nalaza



¹ odrediti CK nakon 6 tjedana, potom nakon 12 tjedana

² hipotireoza, tjelesna aktivnost, alkoholizam, trauma, primjena antipsihotika, amfetamina ili kokaina, idiopatsko povećanje CK, metaboličke ili upalne miopatije, neuropatije i radikulopatije

Hepatotoksičnost izazvana statinima



- Klinička slika: od blagog porasta transaminaza do akutne insuficijencije jetre.
- Blago asimptomatsko povećanje transaminaza ($ALT < 3$ puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti -GGN). Najčešće nastaje tokom prvih 12 sedmica liječenja. Preporuka : nastavak primjene statina, provjera ALT nakon 4-6 sedmica.
- Blagi porast ALT se često spontano oporavlja uprkost nastavku primjene lijeka.
- Klinički značajno povećanje transaminaza (**ALT > 3** x od GGN, u dva mjerenja), zahtijeva prekid liječenja, statinima *naročito ako ga prati povećanje bilirubina i ikterus*.
- Preporuka za prevenciju hepatotoksičnosti i nastavak terapije (pogledati algoritam): primjena hidrofilnih i sigurnijih statina, npr. rosuvastatin.
- Kontrola transaminaza prije početka terapije statinima, nakon 8-12 sedmica. Kasnije prema kliničkoj procjeni.

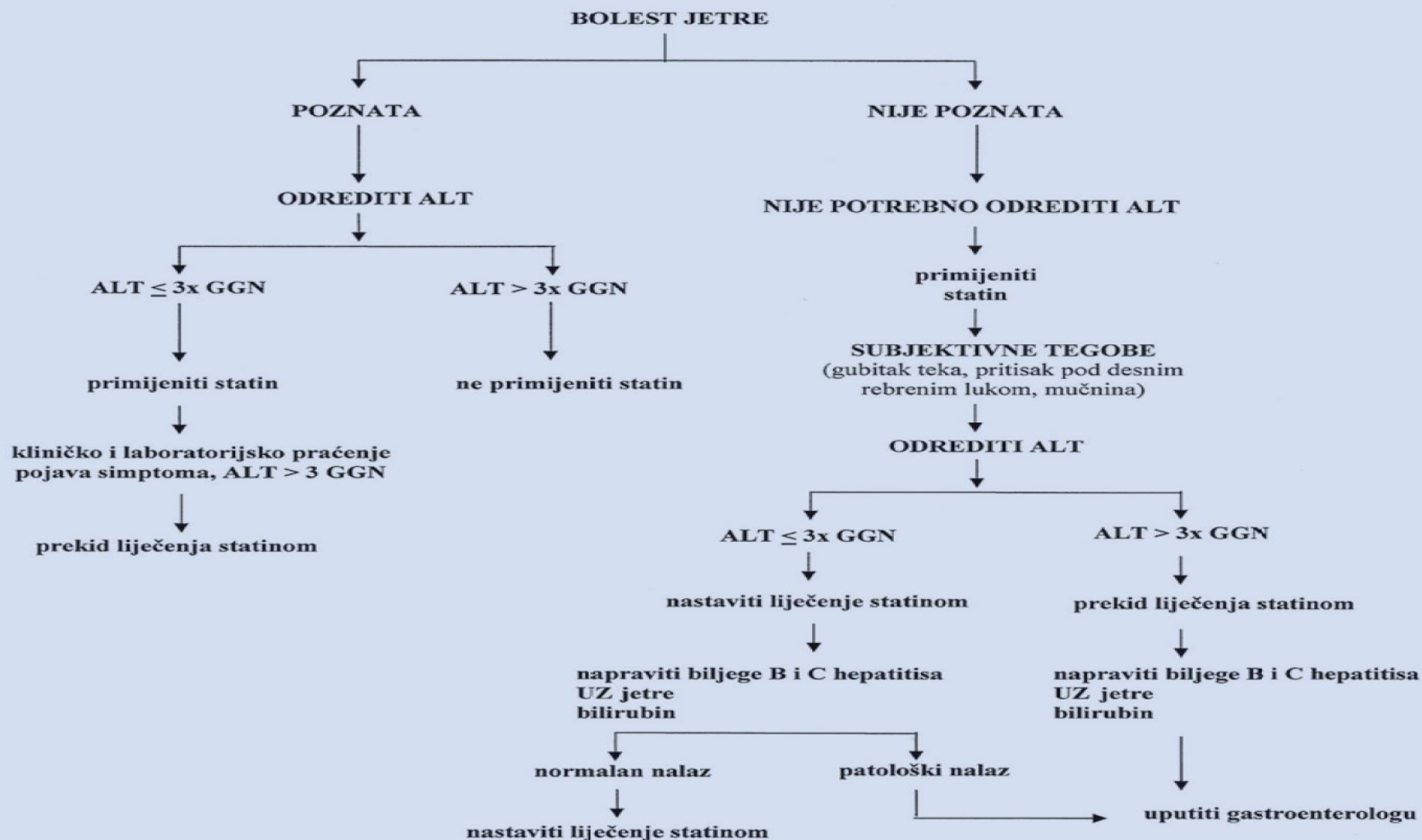
Interakcije statina (1)

- Učestalost i klinička manifestacija zavise od farmakokinetičkih karakteristika statina i lijekova koji se daju istovremeno.
- Najčešće nastaju u fazi I metabolizma preko P450 CYP3A4.
- Posljedice interakcija mogu biti od velikog kliničkog značaja, a najznačajnije nastaju usljed povećanje koncentracije statina u plazmi (inhibicija metabolizma statina) .
- Javljaju se češće kod pacijenata starije životne dobi, kod žena, a postoje izvjesni farmakogenetski faktori koji doprinose učestalosti interakcija. Pojavi interakcija doprinosi i dugotrajna primjena ovih lijekova, komorbiditeti i drugi lijekovi.

Interakcije statina (2)

- **FIBRATI** – gemfibrozil povećava koncentraciju statina i rizik od rabdomiolize. Preporuka: ne primijenjivati ih istovremeno ili kombinacija sa novijim fibratima (cipro-, feno-, bezofibrat).
- **IMUNOSUPRESIVI (CIKLOSPORIN)** - povećavaju koncentraciju statina i rizik od rabdomiolize. Preporuka: ne primijenjivati istovremeno ili smanjiti dozu statina. Monitoring CK.
- **VARFARIN i drugi derivati kumarina (antikoagulansi)** – statini inhibišu metabolizam varfarina i vezivanje za proteine plazme. Rizik: povećana sklonost krvarenju. Preporuka: kontrola PV i INR. Neki statini (atorvastatin) su sigurniji.
- **KLOPIDOGREL** – statini inhibišu aktivacije klopidogrela u jetri, moguć slabiji terapijski antiagregacioni efekat klopidogrela. Preporuka: pratiti pacijenta.
- Ostali lijekovi i hrana koji inhibišu metabolizam statina preko CYP3A4 i povećavaju njihovu koncentraciju u plazmi, a time i rizik NRL: **derivati azola (fluko-, itra-, posakonazol), makrolidni antibiotici (eritromicin, klaritromicin, telitromicin), anti-HIV, verapamil, amiodaron i sok od grejpfurta).**
- **Kod sumnje na moguće interakcije koristiti terapijski shemu kojom se izbjegava ili skraćuje istovremena primjena lijekova, koriste niže doze statina ili oni sa manjim potencijalom za interakcije.**

Algoritam za procjenu hepatotoksičnosti i nastavak liječenja statinima



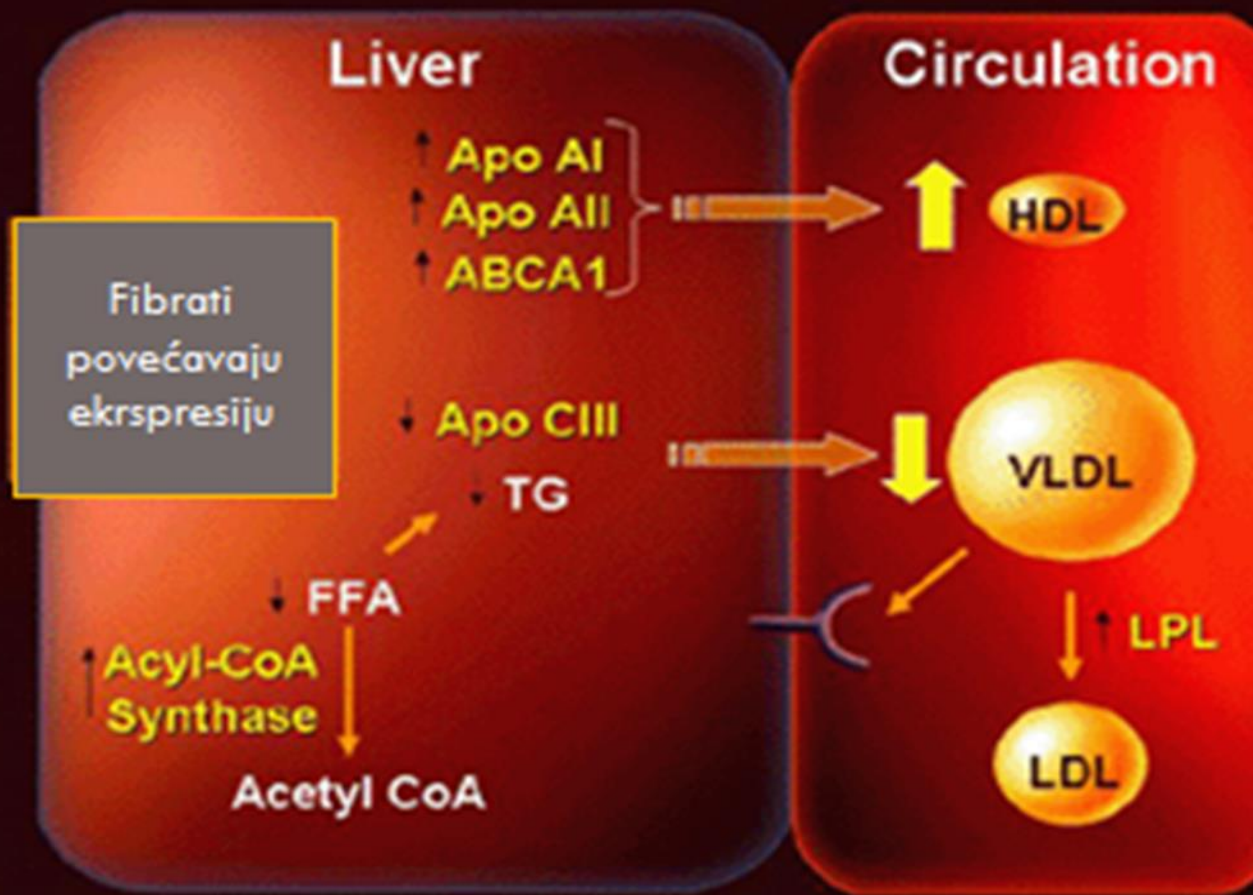
Slika 6. Prijedlog postupanja u slučaju sumnje na statinsku hepatopatiju

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 (do 50%), sa umjerenim smanjenjem LDL (10-20%) i umjerenim povećanjem HDL (10-20%)
- Pleiotropni efekti fibrata: snižava fibrinogen u plazmi, poboljšavaju toleranciju na glukozu, smanjuju inflamaciju vaskularnih glatkih mišića (CRP, TNF α , PAI-1, apoprotein A-1, faktor VII)
- **Predstavnici: gemfibrozil, fenofibrat, klofibrat, bezafibrat, ciprofibrat.**
- **Indikacije:** Lijekovi izbora kod kombinovane dislipidemije (tj. povećani trigliceridi i holesterol u serumu, npr. kod gojaznih i dijabetes tip II), hiperlipoproteinemija tip II, porodična kombinovana hiperlipoproteinemija (visok VLDL i nizak HDL).
- Fenofibrat je urikozurik (racionalna primjena kad je povišena mokraćna kiselina udružena sa kombinovanom dislipidemijom).

Fibrates:

Metabolički efekti



Metabolički efekti

- ↑ sinteza HDL
- ↓ sintezu TG i VLDL
- Umjeren efekat na LDL (↑ preuzimanje u jetru)
- aktiviraju LPL i katabolizam hilomikrona i VLDL.
- ↓ lipolizu u masnom tkivu

Fibrati



- Interakcije sa statinima. Preporuka naizmjenična primjena statina i fibrata.

NAJČEŠĆA NEŽELJENA DEJSTVA FIBRATA

Gastrointestinalne tegobe : mučnina, abdominalna bol i dijareja

Osipi po koži

RIJETKA NEŽELJENA DJESTVA

Žučni kamenac (klofibrat, gemfibrozil)

TEŠKA NEŽELJENA DEJSTVA

Miozitis

Rabdomioliza

mioglobinurija i akutna bubrežna insuficijencija

**OPREZ! INTERAKCIJA GEMFIBROZILA SA LIPOSOLUBILNIM STATINIMA
POVEĆAVA RIZIK ZA RABDOMIOLIZU!**

Inhibitori resorpcije 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
- Predstavници: **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 resorpcije holesterola (2)

EZETIMIB

- Sprečava apsorpciju holesterola iz duodenuma, blokirajući transportni protein (NPC1L1) u četkastoј strani enterocita, bez uticaja na apsorpciju liposolubilnih vitamina, triglicerida ili žučnih kiselina. Sprečavanjem apsorpcije, smanjuje holesterol koji dospijeva 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
- NRL: blage; dijareja, bol u stomaku, glavobolja, ospa.
- Dodaje se statinu u uobičajenoј dozi od 10 mg/dan, kada odgovor nije adekvatan i primijenjuje kod hiperholesterolemije gdje su statini kontraindikovani (fiksne kombinacije).

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 hepatičku sekreciju VLDL, uz posljedično smanjenje TG i LDL, a povećanje HDL.
- Rijetko kao monoterapija, uglavnom kao kombinovana, zbog neželjnih reakcija.
- NRL: crvenilo lica, palpitacije, GIT tegobe (u 50% pacijenata), i predstavljaju razlog čestog prekida terapije.

Derivati ribljeg ulja

- Omega-3 masne kiseline (eikozapentaenska-EPA i dokosaheksaenoinjska 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
- NRL: blage; GIT tegobe, ali antitrombotički efekat može povećati sklonost ka krvarenju ako se daju zajedno sa apirinom ili klopidoogrelom

Novi lijekovi u liječenju displipidemija



PCSK9 (*Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) 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** (monoklonska antitijela) se uglavnom kombinuju sa statinima, jer terapija statinima povećava cirkulišuće PCSK9 serumske nivoe.
- Primjena – s.c, svake 2 ili 4 sedmice.

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,



Preporuke za liječenje dislipidemija



- Postizanje ciljnih vrijednosti LDL – maksimalne doze statina. Ukoliko se ne postiže sa statinima (nakon 8 -12 sedmica), uvesti kombinaciju sa ezetimibom il PCSK9 inhibitorima.
- Postizanje ciljnih vrijednosti TG – prvi izbor statini. Ukoliko se ne postiže ciljna vrijednost, uvesti kombinaciju sa fibratima (bezo-, cirpo-, fenofibrat).
- Primjena statina kod pacijenata do 75 godina je ista kao kod mlađih. Kod starijih od 75 godina, statini u primarnoj prevenciji samo na osnovu procjene KV rizika. U teškoj renalnoj insuficijenciji primijeniti niže doze statina.
- Statini su indikovani kod pacijenata sa DM tip 1 i 2 koji su visokom ili vrlo visokom riziku, perifernom arterijskom bolešću, nakon akutnog koronarnog sindroma, u toku PCI, nakon moždanog udara i TIA. Evaluacija terapijskog odgovora nakon 4-6 sedmica. Kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom (stepen 3-5) a koji nisu na hemodijalizi, statini sa ili bez ezetimiba se mogu primijeniti.





Hvala na pažnji



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

