

HYPOLIPIDEMIKA

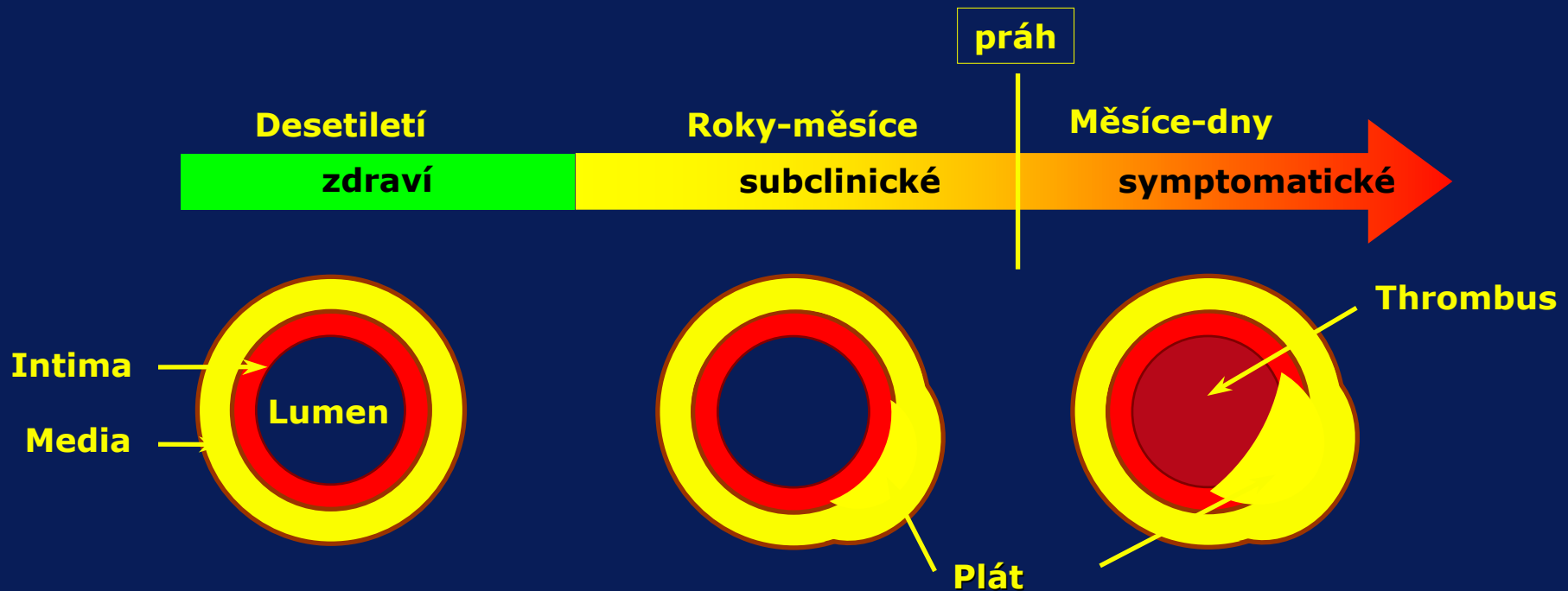
ŠVIHOVEC

Ischemická choroba srdeční

Komplexní léčba

- a) **zástava progresu atherogeneze**
 - stabilizace plátu
 - eliminace endotheliální dysfunkce
- b) **zabránění arteriální thrombotické okluze**
 - (případně rychlé obnovení průtoku)
- c) **snížení ischemie myokardu**
 - zlepšení průtoku ischemickou oblastí myokardu
 - snížení metabolických nároků myokard
 - optimalizace využití energie v myokardu
- d) **prevence arytmií**
- e) **prevence remodelace myokardu a rozvoj srdečního selhání**

Nové pojetí



- Nestabilní angina
- Nestabilní plát bez zúžení
- Obtížná diagnóza
- Častý IM s náhlou smrtí
- Jednoduché předcházet

Pathogenese atherosklerotického plátu

Poškození endotelu



Ochranná odpověď vyústí v produkci buněčných adhezivních molekul



Monocyty a T lymfocyty se přichytí na přilnavý povrch endotheliálních buněk



Buňky migrují přes stěnu arterií do subendotheliálního prostoru



Macrofágy vychytávají oxidovaný LDL-C



Vznik pěnových buněk bohatých na lipidy

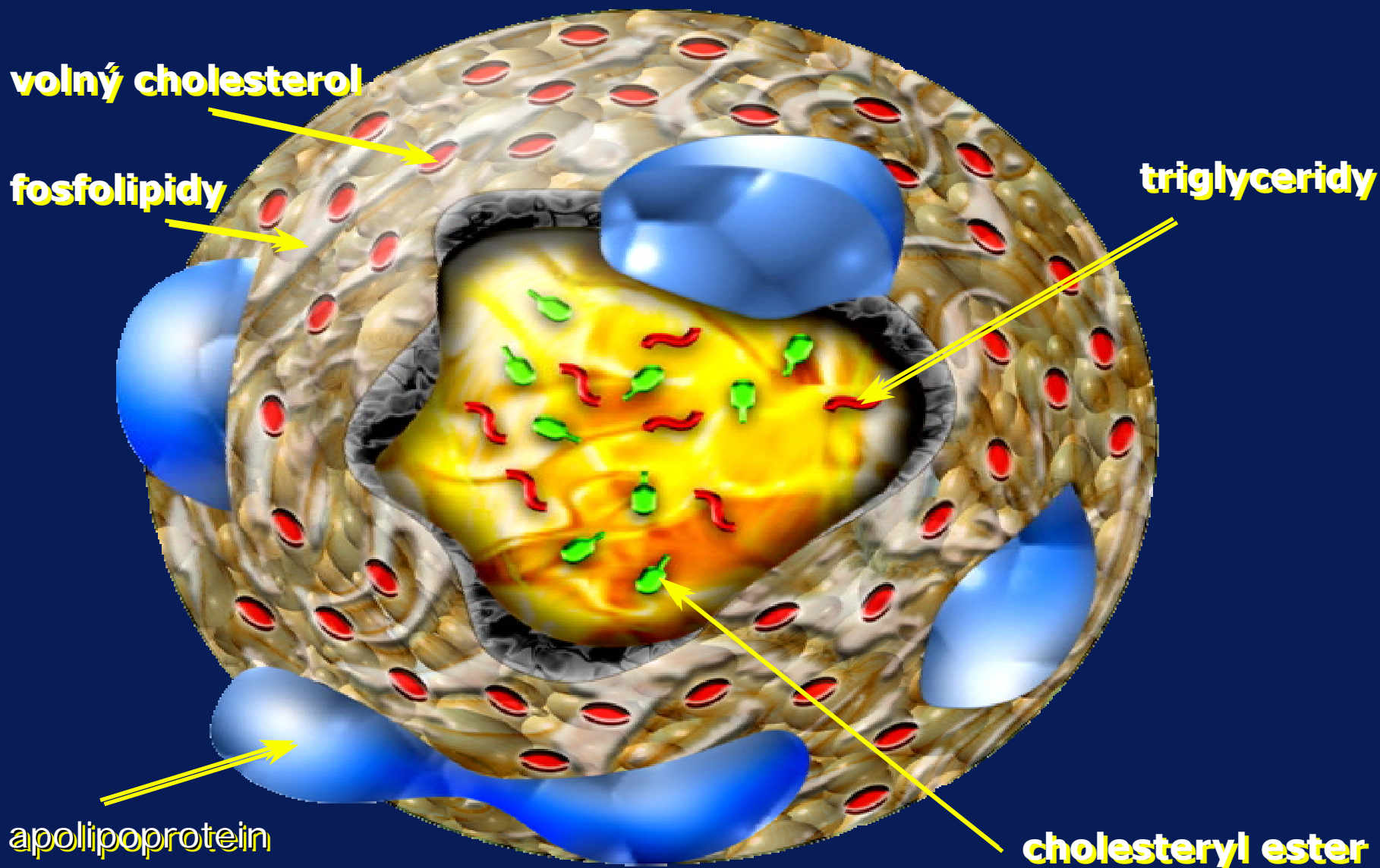


Vznik lipidických pruhů a plátů

Stabilizace atherosklerotického plátu

- a) upravení endotheliální dysfunkce (hypolipidemika, ACEI, estrogeny ?, prostanoidy, arginin, blokátory kalciového kanálu)
- b) stabilizace atherosklerotického plátu – měkký nucleus (dieta, hypolipidemika -statiny)

STRUKTURA LIPOPROTEINU



LIPOPROTEINY

SKUPINA	PRŮMĚR nm	LIPIDY	APOLIPO- PROTEINY
CHYLO- MIKRONY	80 - 500	DIETNÍ	apoB, apoA-I, apoA-II, apoA-IV, apoC-II, III, apoE
VLDL	30 - 80	ENDOGENNÍ TRIGLYCERIDY	apoB, apoE, apoC-II,III
IDL	25 - 35	CHOLESTEROL TRIGLYCERIDY	apoB, apoE, apoC-II,III
LDL	18 - 25	CHOLESTEROL	apoB
HDL	5 - 12	CHOLESTEROL FOSFOLIPIDY	apoA-I,II, apoC-II,III

Typy lipoproteinových částic

- **Lipoproteiny bohaté na triglyceridy**
 - Chylomikrony
 - Lipoproteiny o velmi nízké denzitě (VLDL)
- **Lipoprotein bohaté na cholesterol**
 - Lipoproteiny o nízké denzitě (LDL)
 - Lipoproteiny o vysoké denzitě (HDL)

LDL cholesterol

- Silně spojen s rozvojem atherosklerózy a kardiovaskulárních příhod
- 10% zvýšení koncentrace vede přibližně k 20% zvýšení rizika kardiovaskulární příhody
- Většina cholesterolu v plazmě je ve formě LDL částic
- Menší densní LDL jsou více atherogenní než velké densní částice
- Riziko spojené s LDL-C je zvyšováno dalšími rizikovými faktory:
 - Nízká koncentrace HDL-C
 - kouření
 - hypertenze
 - diabetes

HDL cholesterol

- HDL-C má protektivní účinek or risk of atherosclerosis hemoragických příhod
- Epidemiologické studie ukázaly že čím nižší je hladina HDL-C , tím vyšší je riziko rozvoje atherosklerózy a hemoragických příhod
 - Snížená hladina (1 mmol/l) zvýšené riziko
- HDL-C má je obvykle nízký když jsou vysoké triglyceridy
- HDL-C je snížen u kuřáků, obézních a bez fyzické aktivity
- ApoA-I je hlavní apolipoprotein v HDL a zvýšený apoA-I je spojen s redukcí CV rizika

Triglyceridy

- Mohou být spojeny se zvýšeným CV rizikem
- Spojení se zvýšením hemoragických příhod je komplexní
 - Může být přímý účinek malých TG-rich lipoproteinů nebo
 - Může být spojen s:
 - Nízkou hladinou HDL
 - Vysoce atherogenní formou LDL-C
 - Hyperinsulinémií a insulinovou rezistancí
 - Prokoagulační stavy
 - Hypertenzí
 - Abdominální obezitou

Apolipoproteiny

- **Proteinová složka lipoproteinů**
- **ApoB hladina je používána pro stanovení počtu LDL částic a zvýšeného CV rizika**
- **ApoA-I – hlavní apolipoprotein v HDL a je spojen se snížením CV rizika**
- **Funkce apolipoproteinů zahrnuje:**
 - **Urychlení transportu lipidů**
 - **Aktivací 3 enzymů podílejících se na metabolismu lipidů**
 - **lecitin cholesterol acyltransferáza (LCAT)**
 - **lipoproteinová lipáza (LPL)**
 - **hepatální triglyceridová lipáza (HTGL)**
 - **Vazbu na povrchové buněčné receptory**

Klasifikace dyslipidemií:

klasifikace podle Fredrickson (WHO)

Fenotyp	Zvýšení	Serový cholesterol	Serové triglyceridy	Atherogenicita	Prevalence
I	Chylomicrons	průměr ↑	↑↑↑↑↑	None seen	výjimečná
IIa	LDL	↑↑	průměr	+++	běžná
IIb	LDL and VLDL	↑↑	↑↑	+++	běžná
III	IDL	↑↑	↑↑↑	+++	střední
IV	VLDL	průměr až ↑	↑↑	+	běžná
V	VLDL a chylomicrony	průměr až ↑	↑↑↑↑↑	+	výjimečná

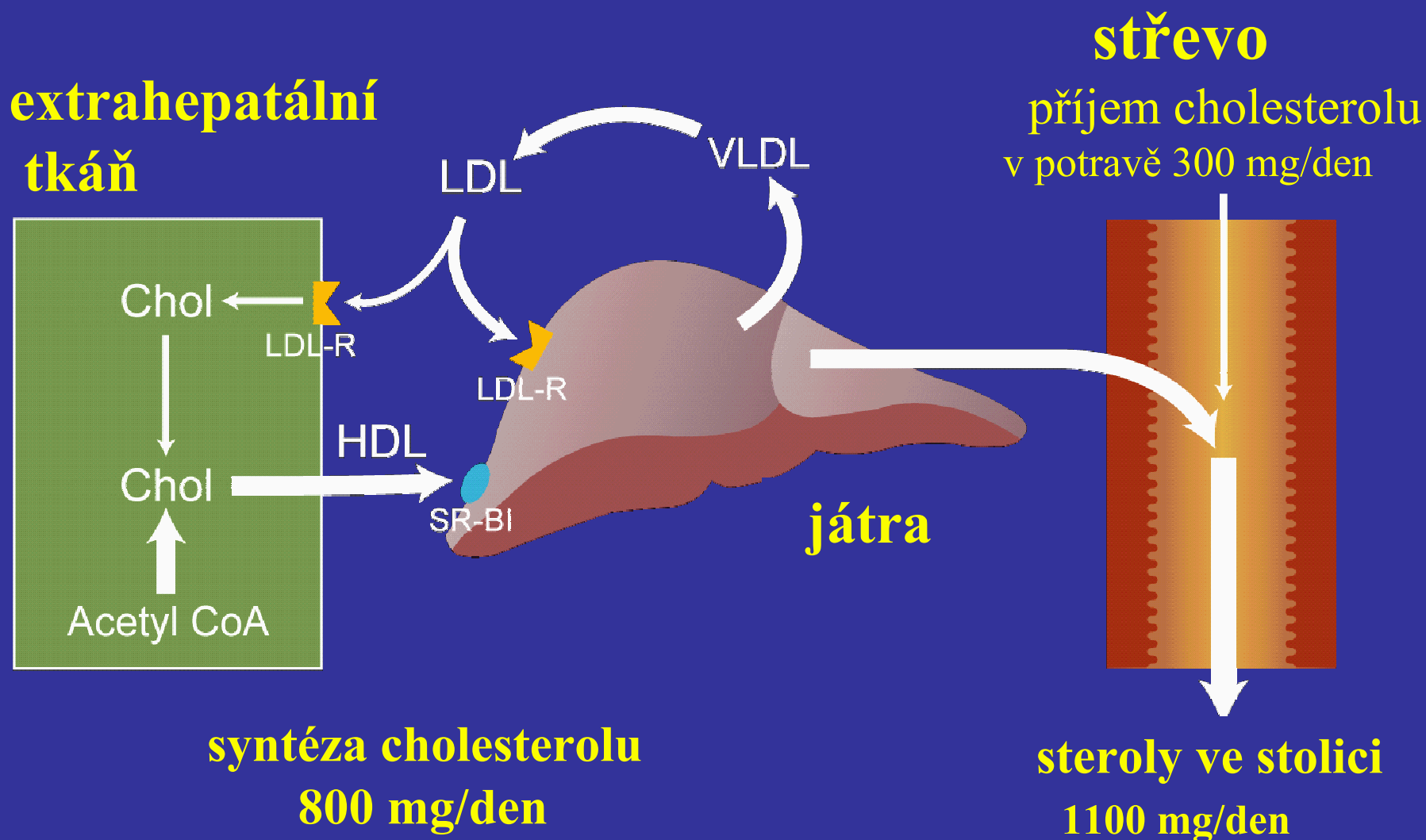
LDL – low-density lipoprotein; IDL – intermediate-density lipoprotein; VLDL – very low-density lipoprotein.

(High-density lipoprotein (HDL) cholesterol není do klasifikace zahrnut.)

HYPERLIPOPROTEINEMIE

- Izolovaná hypercholesterolemie
- Izolovaná hypertriacylglycerolemie
- Kombinovaná hyperlipidemie

Příjem, syntéza a vylučování cholesterolu



Familiární hypercholesterolémie (FH)

- Nejčastější genetická porucha v Evropě a US
- Vyvolána mutací LDL receptoru
- Zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění
- Dva typy FH:
 - Heterozygotní FH
 - jeden gen pro LDL-receptor je postižen affected
 - Postihuje 1 z 500 lidí
 - Celkový cholesterol TC 9.0-14.0 mmol/l v dospělosti
 - Homozygotní FH
 - oba geny pro LDL-receptory jsou postiženy
 - vzácná – postihuje přibližně 1 z 1,000,000 lidí
 - Celkový cholesterol TC 15.0-30.0 mmol/l v dospělosti

HYPOLIPIDEMIKA

ROZDĚLENÍ

1. OVLIVNĚNÍ PŘEDEVŠÍM TRIGLYCERIDŮ A CHOLESTEROLU

- FIBRÁTY
- DERIVÁTY KYS. NIKOTINOVÉ

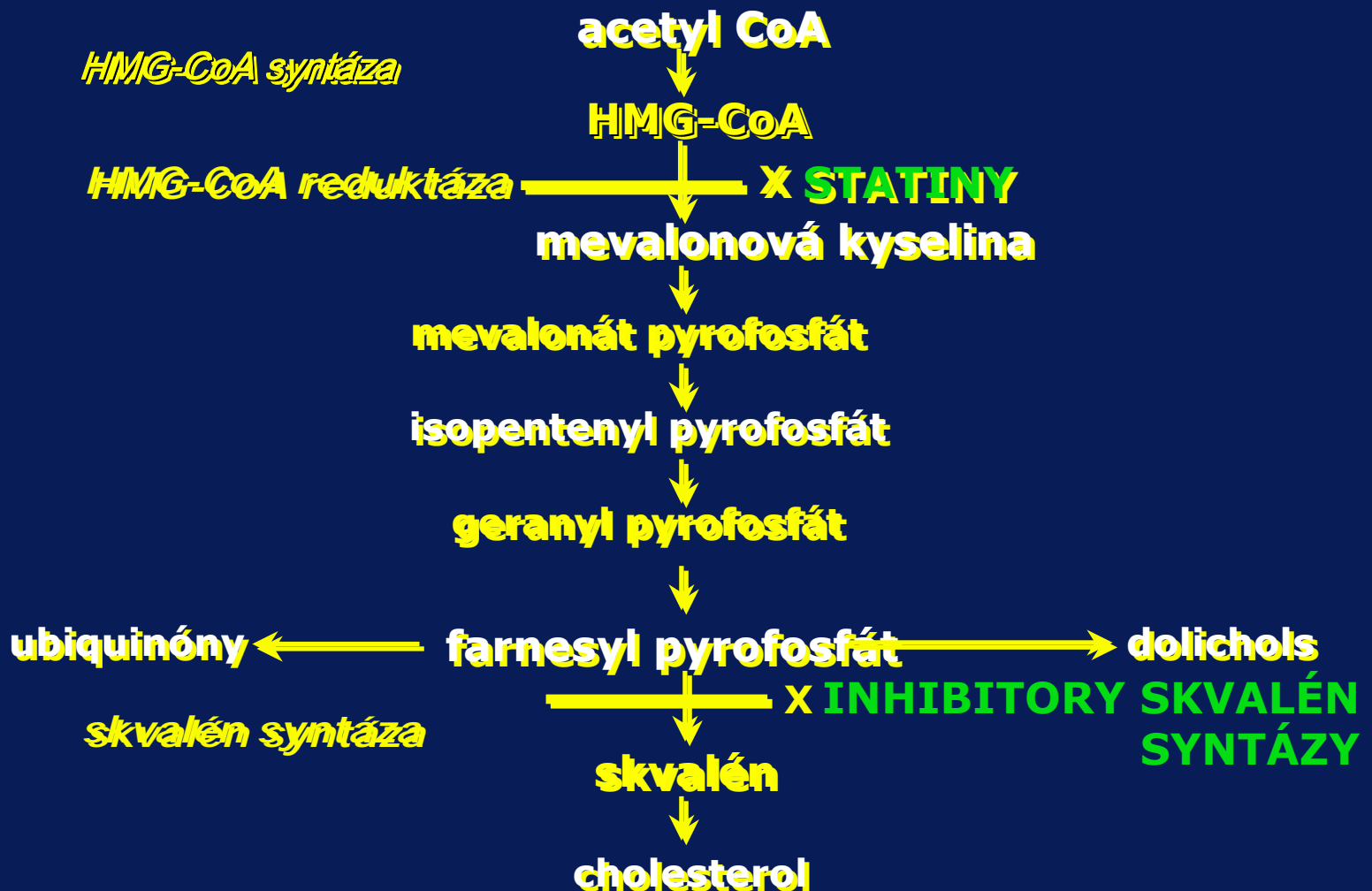
2. OVLIVNĚNÍ PŘEDEVŠÍM CHOLESTEROLU

- STATINY
- PRYSKYŘICE

3. DOPLŇKOVÉ LÁTKY

- PROBUCOL
- POLYENOVÉ MASTNÉ KYSELINY
- ŽLUČOVÉ KYSELINY
- ESENCIÁLNÍ FOSFOLIPIDY
- HEPARINOIDY A HEPARIN
- ROSTLINNÉ STEROLY

Mechanismus účinku statinů a inhibitorů skvalén syntázy



INHIBITORY HYDROXY- METHYLGLUTARYL-KOENZYM A REDUKTÁZY

INHIBITORY HMG-CoA REDUKTÁZY
STATINY (VASTATINY)

1. MEVASTATIN
2. LOVASTATIN
3. SIMVASTATIN
4. PRAVASTATIN
5. FLUVASTATIN
6. ATORVASTATIN
7. CERIVASTATIN

STATINY

MEVASTATIN	1976 (COMPACTIN)	<i>Penicillium sp.</i>
LOVASTATIN	1987 (NEVINOMYCIN)	<i>Aspergillus sp.</i> metabolit
SIMVASTATIN	1989 syntetický	metabolit
PRAVASTATIN	1993 syntetický	aktivní
FLUVASTATIN	1995 syntetický	aktivní
ATORVASTATIN	1996 syntetický	aktivní
ROSUVASTATIN	2004 syntetický	aktivní

STATINY

MECHANISMUS ÚČINKU

- KOMPETITIVNÍ INHIBICE HMG CoA
- SNÍŽENÁ SYNTÉZA CHOLESTEROLU
- ZVÝŠENÁ EXPRESE LDL RECEPTORU (IDL, VLDL)
- INHIBICE SYNTÉZY apo B (VLDL)
- SNÍŽENÍ OBSAHU STEROLU V BUŇCE (SRE)

KONTRAREGULACE - EXPERIMENTÁLNĚ

- ZVÝŠENÍ MNOŽSTVÍ HMG CoA
- POSTUPNÉ ZVÝŠENÍ SYNTÉZY CHOLESTEROLU
- MIMOJATERNÍ SYNTÉZA CHOLESTEROLU

Inhibitory HM-CoA reductase (statiny)

První linie

atorvastatin (10-80 mg, **10 mg**)

simvastatin (10-80 mg, **20-40 mg**)

lovastatin (20-80 mg, **40 mg**)

pravastatin (20-40 mg, **80 mg**)

fluvastatin (20-80 mg, **80 mg**)

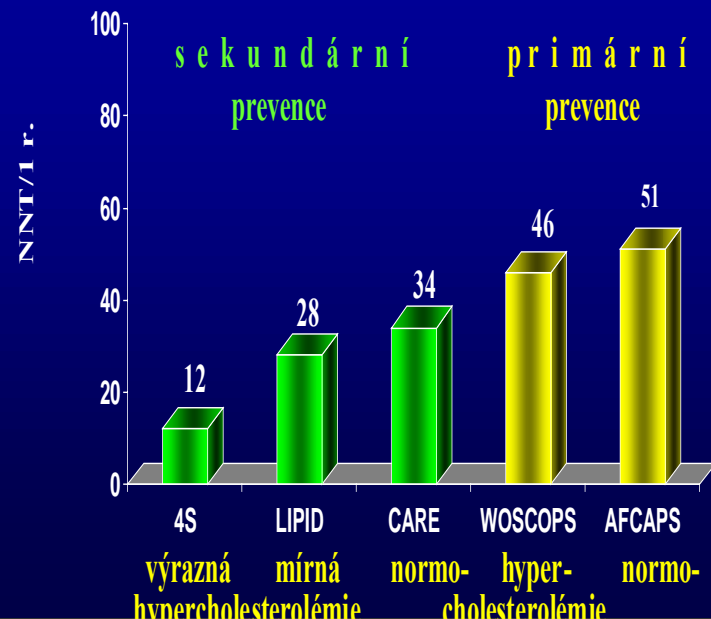
„superstatiny“:

rosuvastatin (5-80 mg, **5 mg**)

pitavastatin (clin. trials)

• Účinné v primární i sekundární kardiologické prevenci

Efekt hypolipidémické léčby na pokles celk. mortality v primární a v sekundární prevenci v závislosti na cholesterolémii
(analýza number need to treat/1 rok)



STATINY

KINETICKÉ PARAMETRY

	ABSORPCE	FIRST-PASS	VAZBA	AKTIVNÍ
LOVASTATIN	30%	VYSOKÝ	95%	METABOLIT
SIMVASTATIN	85%	VYSOKÝ	95%	METABOLIT
PRAVASTATIN	34% (17%)	VYSOKÝ	50%	LÁTKA
FLUVASTATIN	90%	VYSOKÝ	98%	LÁTKA
ATORVASTATIN	80%	VYSOKÝ	80%	LÁTKA
CERIVASTATIN	60%	VYSOKÝ	99%	LÁTKA

STATINY

KINETICKÉ PARAMETRY

	VRCHOL	EXKRECE	T 1/2	ÚČINEK
LOVASTATIN	2-4 hod.	JÁTRA	3 hod.	4-6 týdnů
SIMVASTATIN	1-2 hod.	JÁTRA	2-3 hod.	4-6 týdnů
PRAVASTATIN	1-1,5 hod.	JÁTRA 30% LEDVINY	1,5-2,5 hod.	4 týdny
FLUVASTATIN	0,6-1 hod.	JÁTRA	0,5-1 hod.	3-4 týdny
ATORVASTATIN	1-2 hod.	JÁTRA	13-24 hod.	2 týdny
CERIVASTATIN	2-3 hod.	JÁTRA	1,5-3 hod.	2 týdny

STATINY

KLINICKÝ ÚČINEK

↓ LDL CHOLESTEROLU 25 - 45%
ZÁVISLOST NA DÁVCE

KOMBINAČNÍ TERAPIE

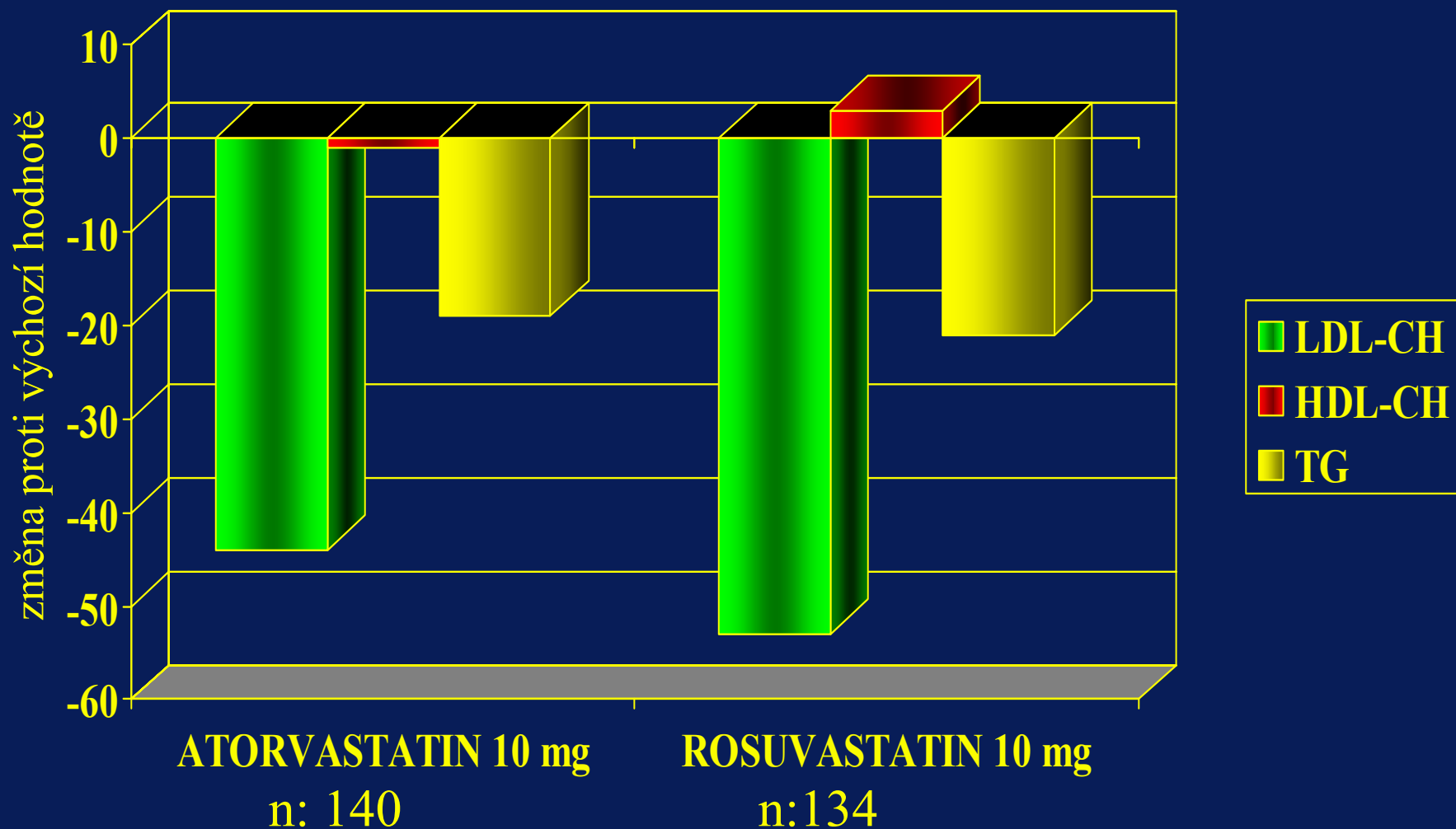
PRYSKYŘICE - DALŠÍ SNÍŽENÍ 20 - 25%

KYSELINA NIKOTINOVÁ - DALŠÍ SNÍŽENÍ
15 - 20%

TROJKOMBINACE - DALŠÍ SNÍŽENÍ DO 70%

FIBRÁTY - Fluvastatin

Srovnání účinku atorvastatinu a rosuvastatinu na jednotlivé frakce lipidů po roce léčby



Nežádoucí účinky a kontraindikace statinů

- jaterní enzymy (monitorování ALT)
- myopatie: myalgie (1%), rhabdomyolysis (vzácná)
- kreatin-kináza (CK) monitorování - vzestup 5-10x
- diarrhoea (zejména simvastatin, lovastatin)
- bolest hlavy
- žlučové kameny
- **Kontraindikace:**
- Jaterní onemocnění (poškození), těhotenství, laktace

STATINY

INTERAKCE

- CYKLOSPORIN
- ERYTHROMYCIN
- KYS. NIKOTINOVÁ, FIBRÁTY ?
- POTENCIACE KUMARINU

STATINY

- *extralipidický účinek: protizánětlivý, protideštičkový, antiproliferativní*

➤ **simvastatin a lovastatin:** nízká cena



- první volba



- metabolizovány CYP 3A4

➤ **pravastatin a fluvastatin** – nemetabolizováni CYP 3A4, fibráty v kombinaci

➤ **atorvastatin** – účinnější, hypertriglyceridemie, nízká toxicita

➤ **rosuvastatin** nový, nejúčinnější

➤ **Pitavastatin** – pouze v Japonsku

FIBRÁTY

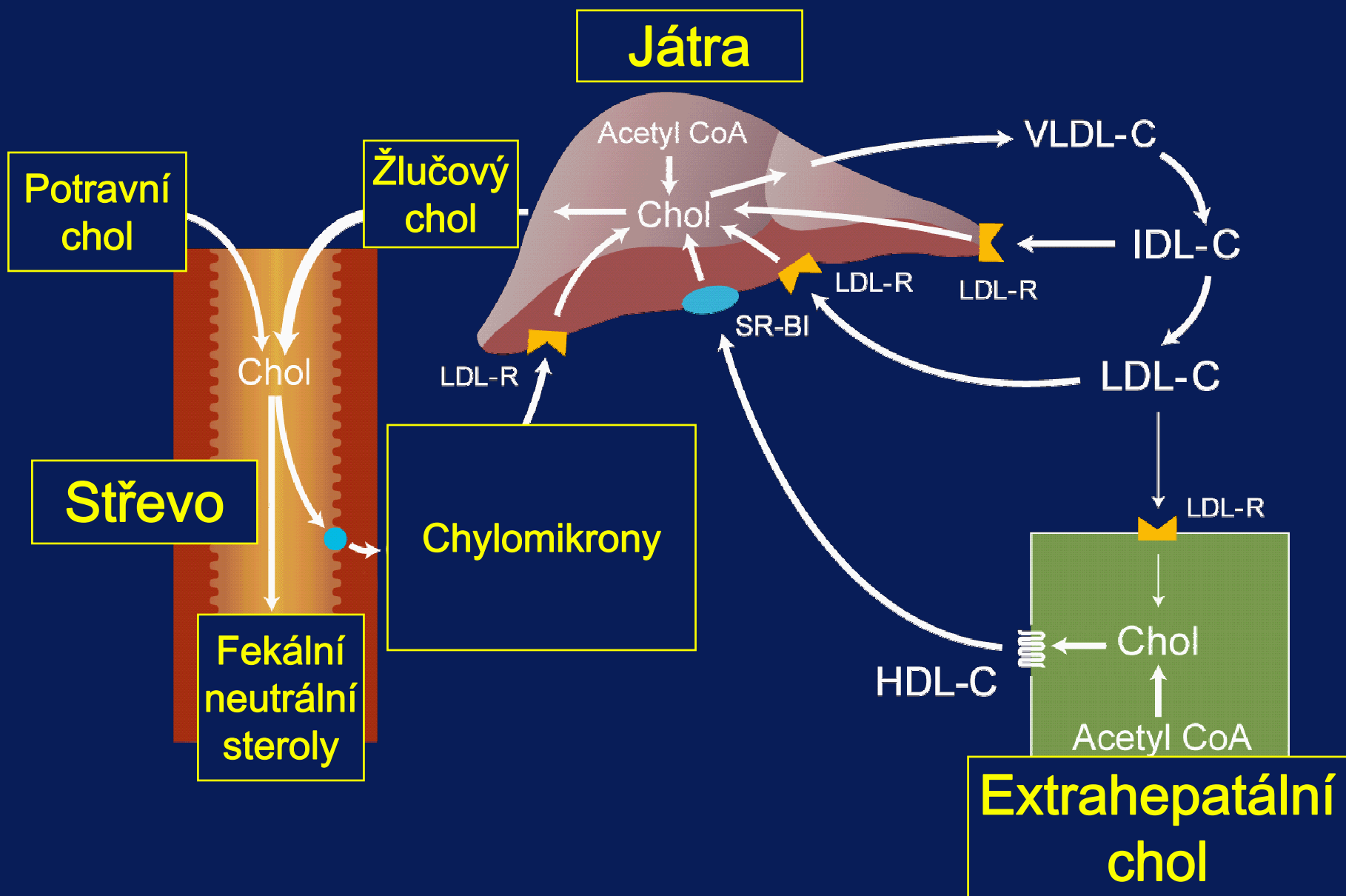
FIBRÁTY

- Specifická stimulace genové exprese receptorů
 - – regulation of lipid metabolism (peroxysome proliferation activation receptor PPAR- α)
- PPAR- α : genová exprese pro apolipoproteiny A-I, A-II, C-III, lipoproteinovou lipázu a β -oxidaci mastných kyselin
- (zvýšený metabolismus mastných kyselin β -oxidací)
- fibráty - zvýšení HDL-cholesterolu (10-15%)
- (cholesterolový transport z tkání do jater)
- - triglyceridy pokles (30-50%)
- - malý účinek na LDL cholesterol

INDIKACE:

- Nízký HDL , hypertriglyceridemia,
- Smíšené dyslipidemie

Přehled transportu cholesterolu



FIBRÁTY

- CLOFIBRÁT (1967 USA - 1978)
- GEMFIBROZIL (1981)
- FENOFIBRÁT (1947 - 1993)
- BEZAFIBRÁT (1977 - 1988)
- CIPROFIBRÁT (1970 - 1989)

FIBRÁTY

FARMAKOKINETIKA

	T_{max}	T 1/2	VYLUČOVÁNÍ	VAZBA
FENOFIBRÁT	4-6 hod.	20-24 hod.	MOČ	↑ 95%
CIPROFIBRÁT	1-2 hod.	40-80 hod.	MOČ	↑ 95%
GEMFIBROZIL	1-2 hod.	1,4 hod.	MOČ 10%	99%
BEZAFIBRÁT	2 hod.	2 hod.	MOČ	95%

FIBRÁTY

INTERAKCE

- ANTIKOAGULANCIA
- FENYLBUTAZON
- ANTIDIABETIKA

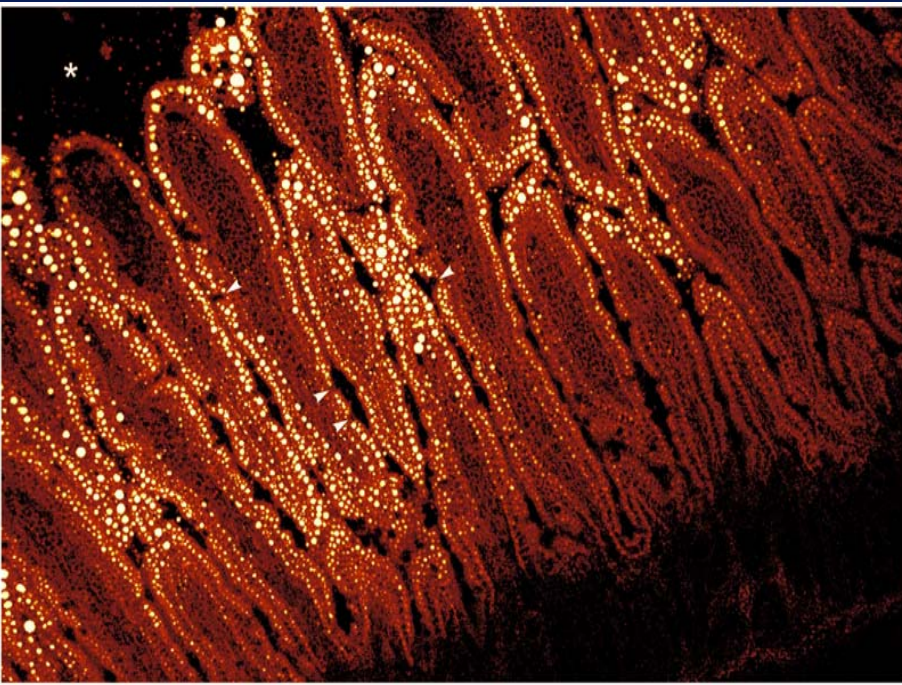
FIBRÁTY KOMBINACE

FIBRÁTY + PRYSKYŘICE
ÚČINNÉ, SNÍŽENÍ RESORPCE

FIBRÁTY + STATINY
(MYOPATHIE)

FIBRÁTY + NIACIN

Ezetimib je lokalizován v místě resorbce cholesterolu ve střevě



Vychytávání fluorescekujícího analogu cholesterolu u křečků v tenkém střevě

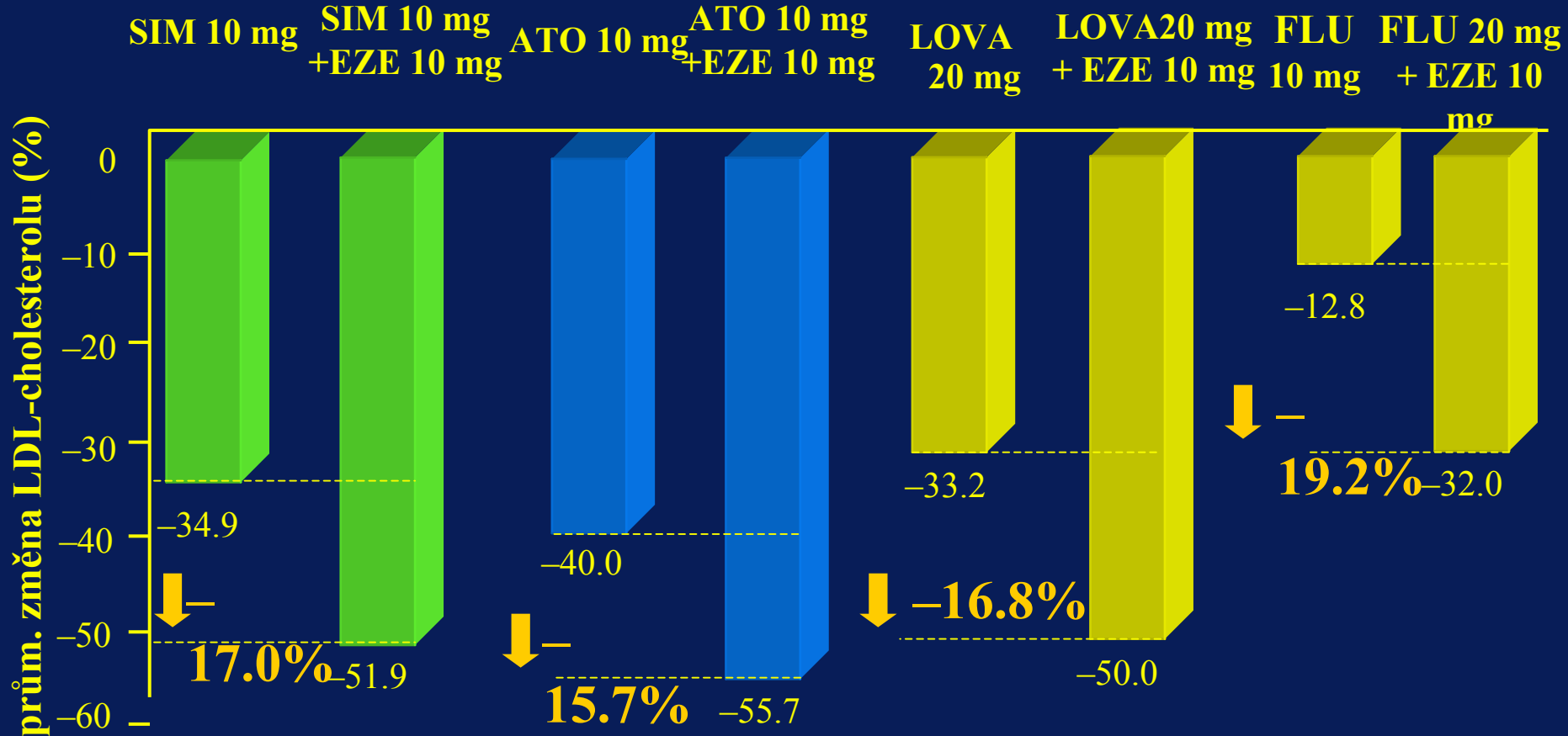


125 I-Gluc-Ezetimib podaný I.V. se lokalizuje ve sliznici střeva

Ezetimib – farmakologie

- Ezetimib (EZE) je silný inhibitor střevní absorpce cholesterolu, ale není ovlivněna absorpce TG, žlučových kyselin ani vitaminů rozpustných v tucích
- EZE je lokalizován na povrchu enterocytů kde inhibuje pravděpodobný transportér
- Neovlivňuje CYP 3A4- a nemá klinicky významné interakce (zahrnující dextrometorphan, tolbutamid, midazolam, warfarin, digoxin, kontraceptiva, cimetidin)

Snížení LDL-cholesterolu přidáním ezetimibu k různým statinům



PRYSKYŘICE

Inhibice resorbce žlučových kyselin

Pryskyřice (RESINS)-

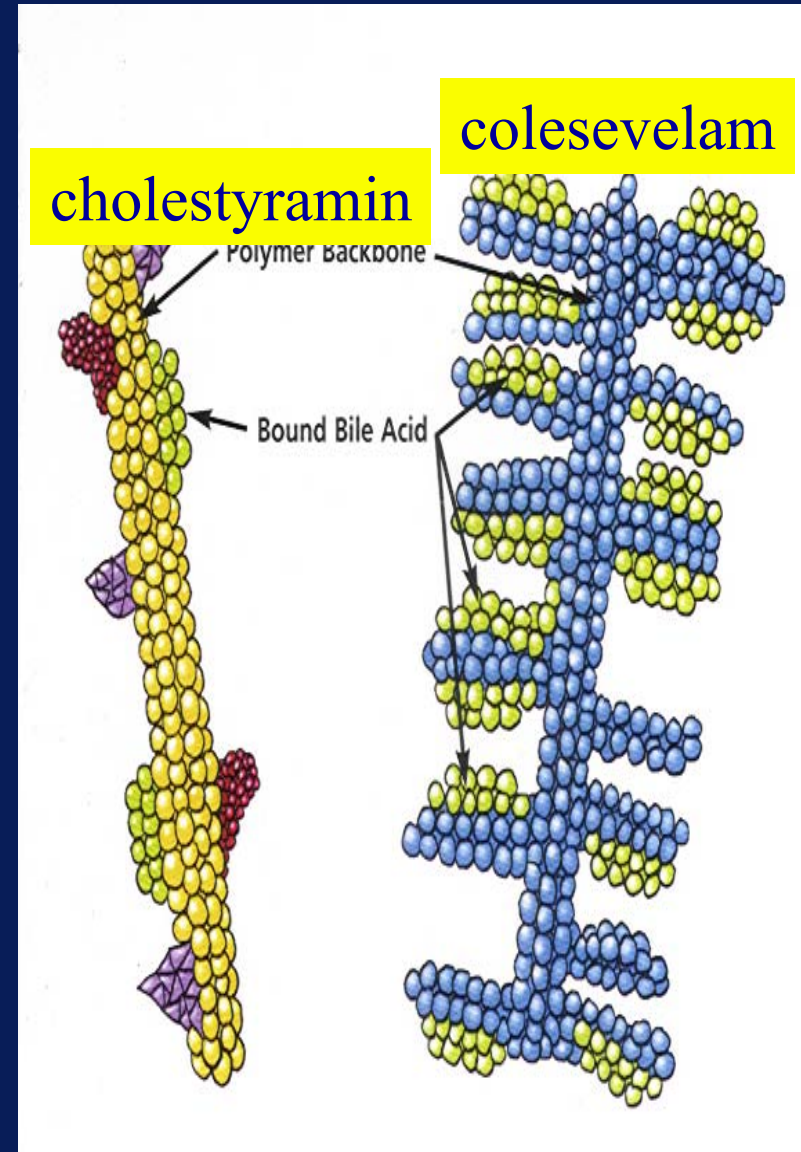
↙ *cholestyramin, colestipol*

↙ *- kombinace se statiny*

↙ *- pokles LDL o 20%*

↙ *colesevelam – účinnější,
neblokuje reabsorpci
jiných lipofylních
sloučenin*

↙ *(není registrován v ČR)*



PRYSKYŘICE

MOŽNÉ KOMBINACE

- STATINY 20 - 25%
- KYSELINA NIKOTINOVÁ 15%

NÚL

- POUZE GIT
 - CHUŤOVÉ OBTÍŽE
 - ZÁCPA
- ABSORPCE
 - THYROXIN
 - DIGITALIS
 - ANTIKOAGULANCIA
 - PROPRANOLOL
 - ANTIBIOTIKA

TETRACYKLINY

- FUROSEMID
- HYPOLIPIDEMIKA

GEMFIBROZIL

PRYSKYŘICE

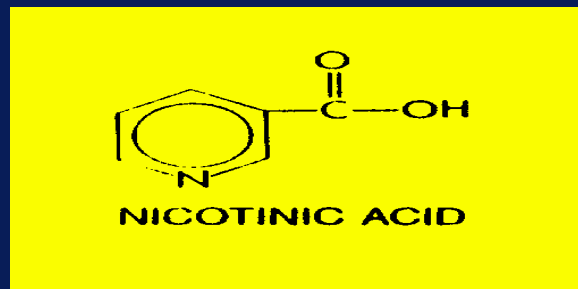
Nežádoucí účinky

- POUZE GIT
 - CHUŤOVÉ OBTÍŽE
 - ZÁCPA
- ABSORPCE
 - THYROXIN
 - DIGITALIS
 - ANTIKOAGULANCIA
 - PROPRANOLOL
 - ANTIBIOTIKA
 - TETRACYKLINY
 - FUROSEMID
 - HYPOLIPIDEMIKA
 - GEMFIBROZIL
 - PRAVASTATIN
 - FLUVASTATIN
- VYSOKÉ DÁVKY 2 - 16g

KYSELINA NIKOTINOVÁ

POUŽITÍ OD 1955

1975 - SNÍŽENÍ OPAKOVANÉHO INFARKTU,
MORTALITY



PYRIDIN CARBOXYLOVÁ

KYSELINA

ROZPUSTNÁ VE VODĚ

KYSELINA NIKOTINOVÁ

MECHANISMUS ÚČINKU

- ZVÝŠENÁ CLEARANCE VLDL
 - ZVÝŠENÍ LIPOPROTEINOVÉ LIPÁZY
- SNÍŽENÍ LDL
 - SNÍŽENÍ VLDL
 - ZVÝŠENÁ CLEARANCE LDL
- PREKURSORŮ
 - SNÍŽENÍ CHOLESTEROLU V BUŇCE
- ZVÝŠENÍ HDL
 - NENÍ PLNĚ VYSVĚTLENO
 - ↓CLEARANCE apo A-I
 - ↓SYNTÉZA apo A-I
- NENÍ OVLIVNĚNA
 - SYNTÉZA CHOLESTEROLU

KYSELINA NIKOTINOVÁ

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

VYSOKÁ FREKVENCE - AŽ 80%

- FLUSH - HORNÍ ČÁST TĚLA (PROSTAGLANDINY)
POSTUPNĚ KLESÁ
- GIT OBTÍŽE - DYSPEPSIE
 - PRŮJMY
 - ZVRACENÍ
 - ZHORŠENÍ VŘEDU
- SUCHOST KŮŽE
- PORUCHY JATERNÍCH FUNKCÍ (DÁVKA, RETARD. PŘÍPRAVKY)
 - TRANSAMINÁZY
 - ŽLOUTENKA
- SNÍŽENÍ GLUKOSOVÉ TOLERANCE
- ZVÝŠENÍ KYSELINY MOČOVÉ
- PORUCHY VISU

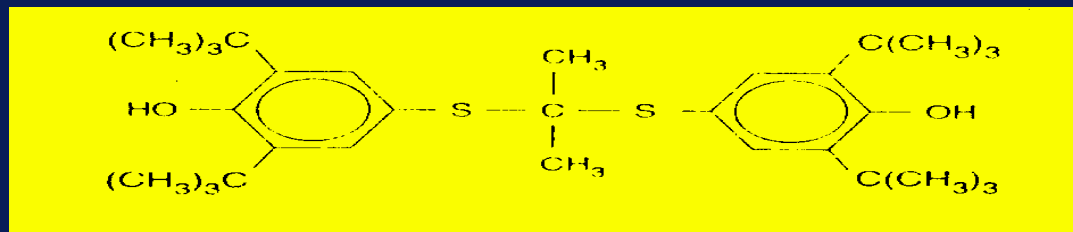
OSTATNÍ HYPOLIPIDEMIKA

DOPLŇKOVÉ LÁTKY

DOPLŇKOVÉ LÁTKY

PROBUCOL

PŮVODNĚ PRŮMYSLOVÝ ANTIOXIDANT
TAKÉ HYPOLIPIDEMIKUM - 1978 (1986)



VÝRAZNĚ HYDROFOBNÍ
HYPOLIPIDEMIKUM DRUHÉ ŘADY (TŘETÍ)

PROBUCOL

MECHANISMUS PŮSOBENÍ

- SNÍŽENÍ CHOLESTEROLU BEZ OVLIVNĚNÍ TRIGLYCERIDŮ
- VARIABILNÍ ZMĚNY LDL
 - ↑ CLEARANCE LDL RECEPTOROVĚ NEZÁVISLÝ
- STABILNÍ POKLES HDL (20-30%)
- ÚČINEK U REZISTENTNÍCH PACIENTŮ
 - HOMOZYGOTNÍ HYPERCHOLESTEROLEMIE
- SNÍŽENÍ apo A-I
- ZVÝŠENÍ CETP (CHOLESTEROL TRANSFER PROTEIN)
- VYSOCE ÚČINNÝ ANTIOXIDANT
 - INHIBICE ATEROSKLERÓZY ??
 - PRVOTNÍ FÁZE (OVLIVNĚNÍ MAKROFÁGŮ)

ŽLUČOVÉ KYSELINY

KYSELINA CHENODEOXYCHOLOVÁ KYSELINA URSODEOXYCHOLOVÁ

- BLOKÁDA HMG CoA REDUKTÁZY
- SNÍŽENÍ SYNTÉZY CHOLESTEROLU
- OMEZENÍ ABSORPCE CHOLESTEROLU ZE STŘEVA
- ALE ZVÝŠENÍ LDL
- POTENCIACE STATINŮ

ESENCIÁLNÍ FOSFOLIPIDY (EPL)

ESTERY KYSELINY CHOLINFOSFOREČNÉ
NENASYCENÉ MASTNÉ KYSELINY

- KYSELINA LINOLOVÁ
- KYSELINA LINOLENOVÁ

- AKTIVACE LIPÁZY (LIPOPROTEINOVÉ I HEPATICKÉ)
- AKTIVACE LECITIN-CHOLESTEROL ACYLTRANSFERÁZY
- SNÍŽENÍ TRIGLYCERIDŮ
- ZVÝŠENÍ HDL
- SNÍŽENÍ CHOLESTEROLU V LDL
- SNÍŽENÍ AGREGACE DESTIČEK

HEPARIN

HEPARINOIDY

- ZVÝŠENÍ AKTIVITY LIPOPROTEINOVÉ LIPÁZY
- OVLIVNĚNÍ LIPIDŮ KRÁTKODOBÉ

HEPARINOIDY

- OCHRANA ENDOTELU
- ANTIATERIOSKLEROTICKÝ ÚČINEK

ROSTLINNÉ STEROLY - FYTOFARMAKA

- BETA SITOSTEROL

- BETA SITOSTANOL

PODOBNÉ CHOLESTEROLU

ÚČINEK

- INTERFERENCE S RESORPCÍ CHOLESTEROLU I TRIGLYCERIDŮ
- OVLIVNĚNÍ ENDOGENNÍHO CHOLESTEROLU??
- NESTANDARDNÍ A NEDOSTATEČNÝ ÚČINEK

POLYENOVÉ MASTNÉ Kyseliny

OMEGA Kyseliny RYBÍ DIETA

- Kyselina eikosapentaneová
- Kyselina dekosahehexanová

POLYENOVÉ MASTNÉ Kyseliny MECHANISMUS ÚČINKU

INHIBICE SYNTÉZY MASTNÝCH KYSELIN

INHIBICE SYNTÉZY TRIGLYCERIDŮ

INHIBICE TVORBY VLDL V JÁTRECH

SNÍŽENÍ AGREGACE TROMBOCYTŮ

NEJSOU ZMĚNY

- LDL

- TC

VYSOKÝ PŘÍJEM EXPERIMENTÁLNĚ

- ↑ RIZIKO ARTERIOSKLERÓZY

- ↑ RIZIKO ARTRITIDY

