

ANTIHIPERLIPIDEMICI



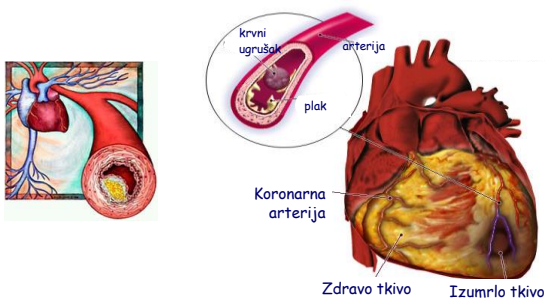
Hiperlipidemije

Primarne-genetski determinisane.

Sekundarne hiperlipoproteinemije su posledica:

- Diabetes melitusa
- Alkoholizma
- Nefrotičnog sindroma
- Hronične renalne insuficijencije
- Bolesti jetre
- Lekova (antagonisti beta adrenergičkih receptora, tiazidni diuretici, estrogeni i izotretinoin)

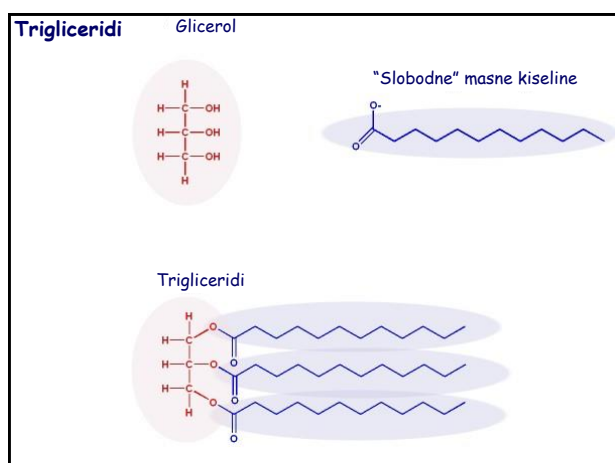
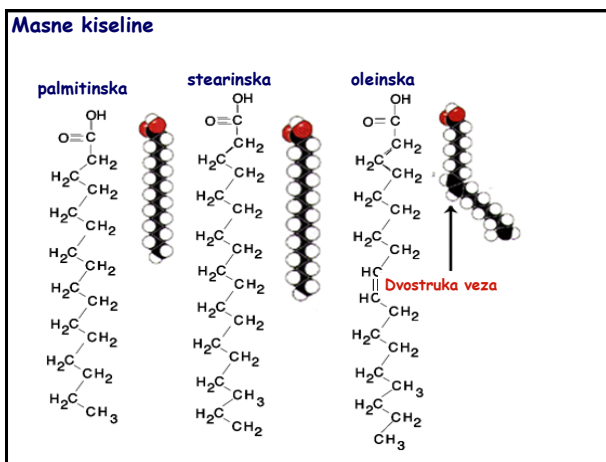
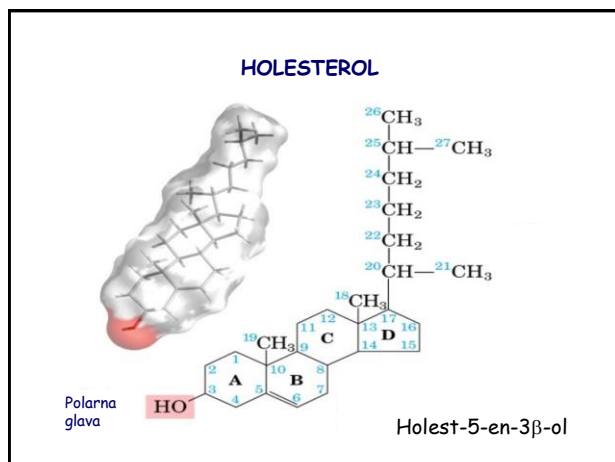
Povišeni nivo ukupnog holesterola i LDL, sniženi nivo HDL-rizik od pojave koronarne bolesti i ateroskleroze.



Uvećanjem aterom dovodi do okluzije krvnog suda.

Osnovne klase lipida i njihova funkcija

Lipidi	Funkcija
Holesterol	Strukturna komponenta ćelijskih membrana. Prekursor u sintezi žučnih kiselina. Prekursor u sintezi svih steroidnih hormona.
Masne kiseline	Izvor energije.
Trigliceridi	Izvor energije.



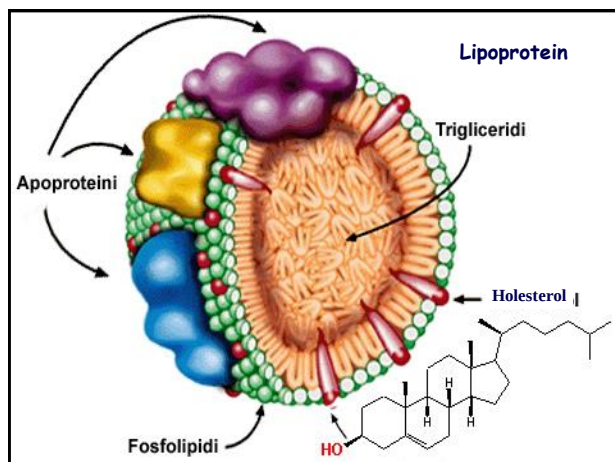
Lipoproteini

Lipoproteini:

- hidrofobno jezgro (estri holesterola i trigliceridi)
- hidrofilni omotač (fosfolipidni dvosloj, neesterifikovani holesterol sa polarnom hidroksilnom grupom i apolipoproteini)

Apolipoproteini:

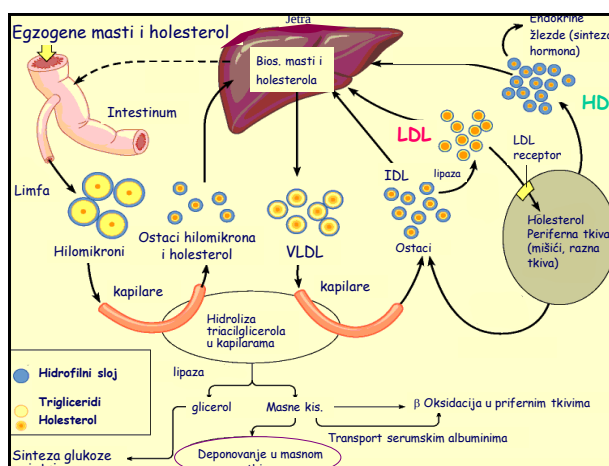
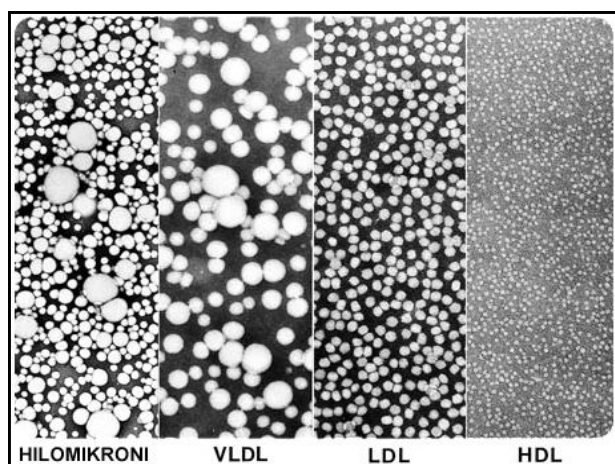
- transportna uloga
- omogućavaju vezivanja lipoproteina
- aktivatori ili efektori enzima koji učestvuju u metabolizmu lipoproteina



KLASIFIKACIJA LIPOPROTEINA

Lipoproteini se razlikuju po relativnom odnosu lipida u centru, tipu, veličini i gustini čestica. Gustina čestica se određuje ultracentrifugiranjem.

- Hilomikroni
- Lipoproteini vrlo male gustine (VLDL)
- Lipoproteini srednje gustine (IDL)
- Lipoproteini male gustine (LDL)
- Lipoproteini velike gustine (HDL)



Frederickson/SZO klasifikacija hiperlipoproteinemija

Tip	Povećani lipoproteini	C	TG	Rizik od ateroskleroze	Lekovi u terapiji poremećaja
I	Hilomikroni	+	+++	NP	Bez lekova
IIa	LDL	++	NP	Visok	Inhibitori HMG-CoA reduktaze
IIb	LDL+VLDL	++	++	Visok	Fibrati, Inhibitori HMG-CoA reduktaze, nikotinska kis.
III	IDL	++	++	Umeren	Fibrati
IV	VLDL	+	++	Umeren	Fibrati
V	Hilomikroni+VLDL	+	++	NP	Bez lekova

Fredericksonova klasifikacija nije dijagnostička već ima prognostičku i terapijsku implikaciju.



Najopasnije povećanje nivoa lipoproteina u krvi je povećanje LDL-a!

Povećanje HDL-a u krvi je dobro i korisno ali je zato smanjenje nivoa HDL-a opasno.



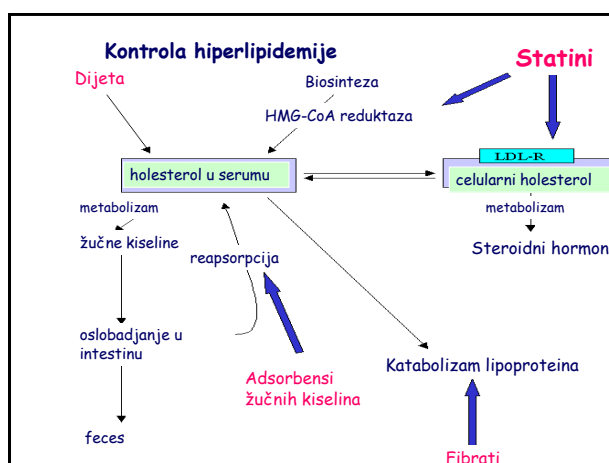
Odnos LDL/HDL:

Od 1 do 1,5 - rizik od ateroskleroze mali.
Preko 2,3 (kod žena) ili 3,5 (kod muškaraca) -velika.

HIPOLIPIDEMICI

Od primenjenih lekova se pre svega očekuje da prouzrokuju smanjenje koncentracije LDL-holesterola, uz istovremeno povišenje HDL-holesterola.

Cilj farmakoterapije-usporiti razvoj ateroskleroze i smanjiti učestalost njenih posledica u kardiovaskularnom sistemu.





- Ograničeno unošenje masne hrane
- Redovna fizička aktivnost



Lekovi hipolipidemi:

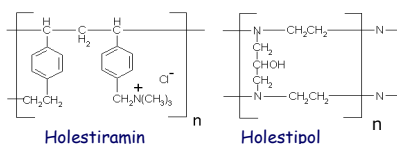
- smanjuju apsorpciju masti u GIT
- pojačavaju delovanje tkivne lipoprotein lipaze
- blokiraju sintezu novih masnoća u jetri

1955-niacin

1961-adsorbensi žučnih kiselina

1965-fibrati

1987-statini



(smole sa osobinama anjonskih izmenjivača)

Adsorbensi žučnih kiselina sprečavaju ponovnu apsorpciju (enterohepatičnu cirkulaciju) žučnih kiselina zbog čega jetra mora da troši više holesterola za proizvodnju žučnih kiselina što rezultira povlačenjem holesterola iz krvi.

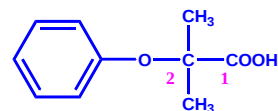
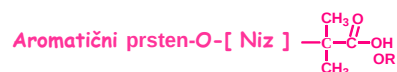
Rastvorljivi su u vodi, otporni na digestivne enzime i ne apsorbuju se u kiseloj sredini želuca (nalaze se u katjionskom obliku).

Uzimaju se u toku jela!

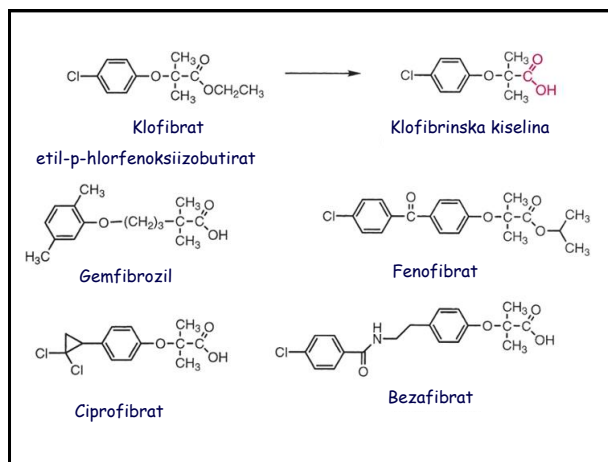
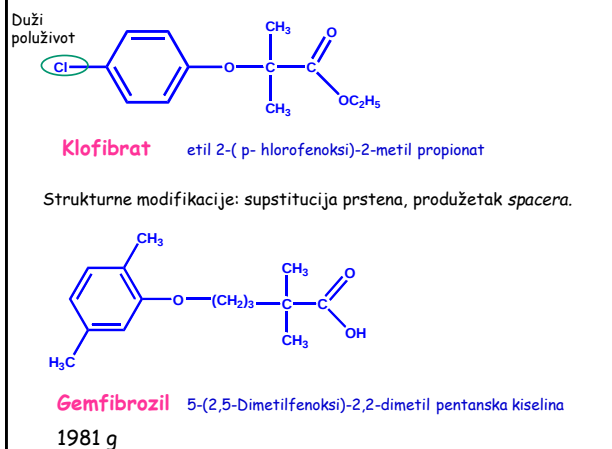
Koncentracija HDL-C je nepromenjena i može doći do neželjenog povećanja triglicerida.

Fibrati podstiču delovanje lipoprotein lipaze i korisni su u stanjima kada treba sniziti nivo triglicerida u krvi i VLDL.

Ne koriste se samostalno.



Fibrinska kiselina



- liposolubilni (hidrofoban Ar prsten, estar)
- kiseline, pKa oko 3,5
- jonizovani na fiziološkom pH
- klofibrat, fenofibrat-estri, neutralni
- fenofibrat-biaktivacija

Fibrati stimulišu lipoproteinsku lipazu, povećavaju hidrolizu triglicerida u hilomikronima i VLDL česticama.

Primarno se koriste za snižavanje serumskih triglicerida, **gotovo nikada se ne koriste samostalno**, najčešće se koriste u kombinaciji sa adsorbensima žučnih kiselina.

Nemaju nikakav uticaj na sintezu triglicerida VLDL u jetri i na njihovo oslobađanje iz jetre.

Umereno smanjuju LDL-holesterol (oko 10%) i približno 10% povećavaju HDL-lipoproteine.

Statini

1971....

Iz fermentacione smeše gljivica *Penicillium citrinum* izolovani su metaboliti (ML-236A, ML-236B, ML-236C) koji smanjuju nivo mevalonata, prekursora ergosterola.

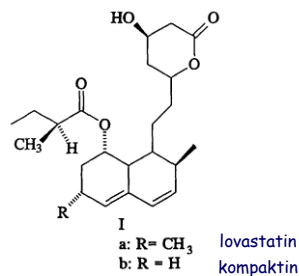
Ideja ! izolovani metaboliti možda blokiraju enzim koji u ljudskoj jetri učestvuje u sintezi holesterola.

Metabolit ML-236B je kasnije nazvan kompaktin (6-demetilmevinolin ili mevastatin).

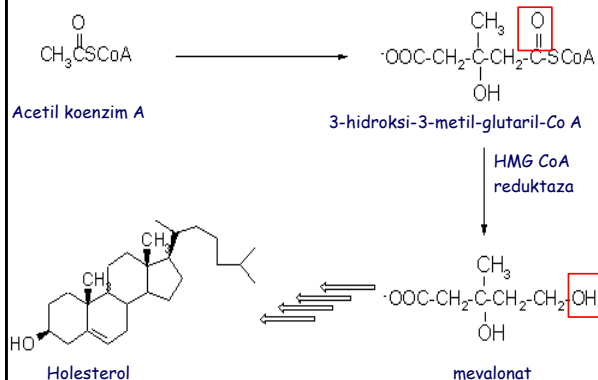
1976...

Drugi fermentacioni proizvod izolovan iz fermentacione smeše plesni *Aspergillus terreus* takodje je inhibirao sintezu mevalonata.

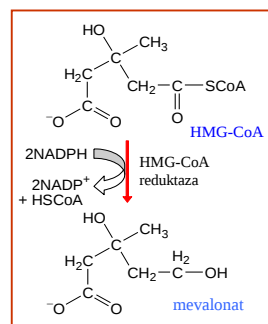
Lovastatin-prvi statin koji je prošao sva klinička istraživanja i postao lek.



Biosinteza holesterola



Cilj: HMG-CoA Reduktaza

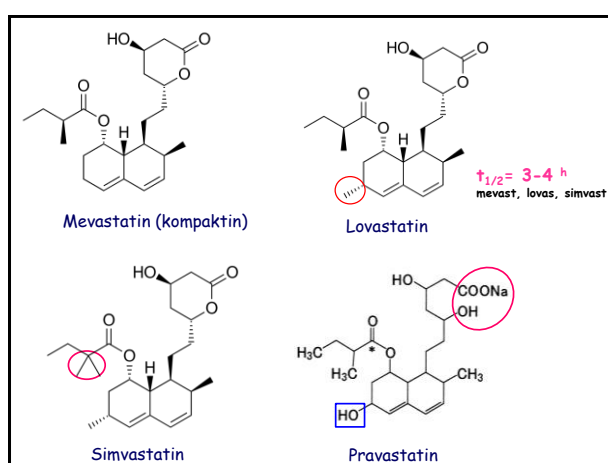
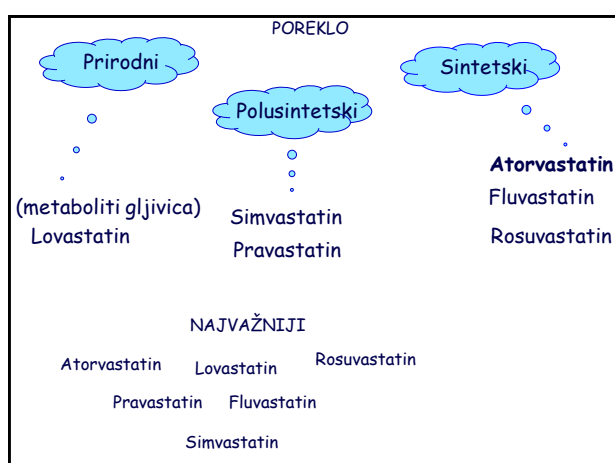
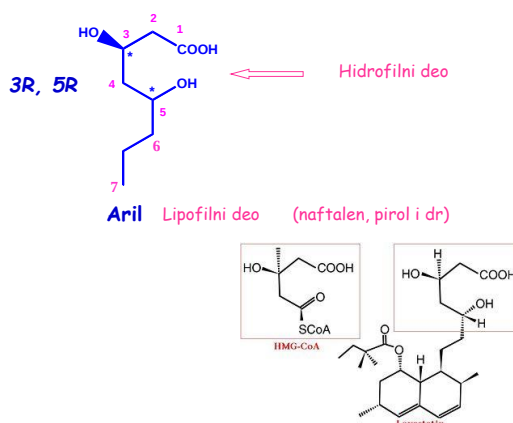


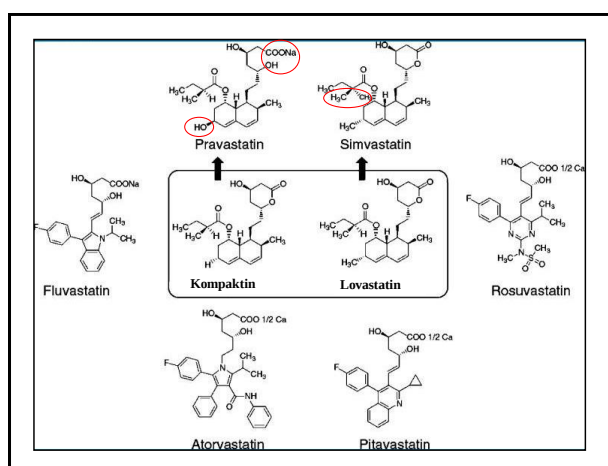
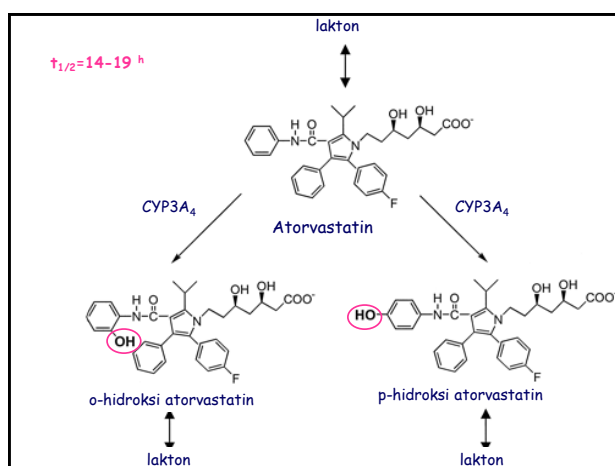
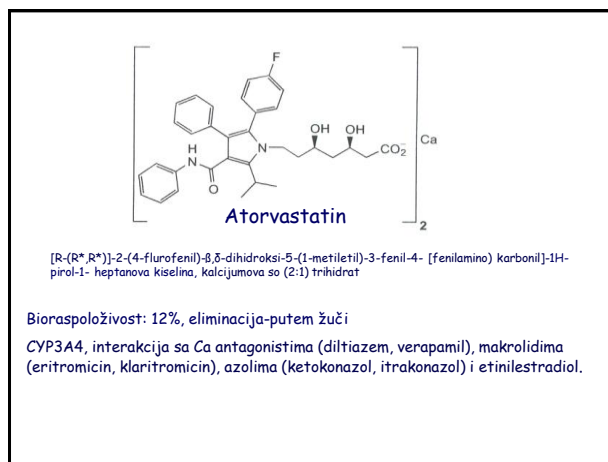
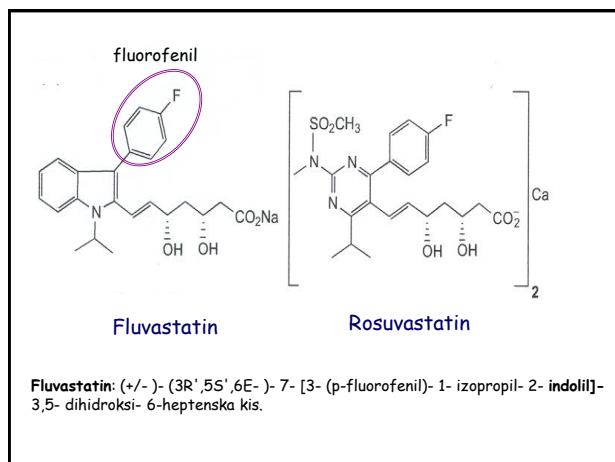
Enzim katalizuje konverziju HMG-CoA u mevalonat.

Statini **kompetitivno i reverzibilno** blokiraju HMG-CoA reduktazu.

Iako statini blokiraju sintezu endogenog holesterola, njihov efekat je jači od efekta samo tog mehanizma.

Smanjujući nivo holesterola u ćelijama jetre statini indirektno dovode do povećanja broja LDL-receptora na površini ćelije jetre, što uzrokuje **povećano uklanjanje LDL-a iz krvi**





Noviji statini u strukturi sadrže p-fluorofenil grupu koja ostvaruje dodatne polarne interakcije sa enzimom.

Važno za delovanje statina je lipofilnost. Lipofilniji statini postižu veću koncentraciju u ekstarhepatičnim tkivima dok su hidrofilniji statini hepatoselektivni. Razlika u selektivnosti nastaje zbog toga što lipofilni statini pasivno i neselektivno difunduju i u hepatocite i u druga tkiva dok hidrofilni statini prolaze u hepatocite mehanizmom aktivnog transporta.

U aktivnom obliku svi statini sadrže karboksilnu funkcionalnu grupu koja je neophodna za inhibitornu aktivnost. Karboksilna grupa statina ima pKa od 2,5 do 3,5 i na fiziološkom pH je jonizovana.

STATINI: Interakcija

Lovastatin	CYP 3A4
Simvastatin	
Atorvastatin	
Rosuvastatin	CYP 2C9
Fluvastatin	
Cerivastatin	
Pravastatin	Druge reakcije biotransformacije

Bezbednost korišćenja statina

Statini su uglavnom sigurni lijekovi, pogodni su za dugotrajnu, višegodišnju primenu.

Kod nekih pacijenata koji uzimaju statine pojavljuje slabost mišića, ali ove nuspojave se obično povlače nakon snižavanja doze.

Može se javiti poremećaj enzima jetre, ali nakon prestanka uzimanja statina taj se poremećaj povlači.

Najopasnija moguća nuspojava kod terapije statinima jeste rabdomioliza (cerivastatin je povučen sa tržišta).

Rutinsko merenje nivoa enzima jetre se preporučuje.

ANTITROMBOTICI

Antitrombotici-lekovi za **sprečavanje zgrušavanja krvi**. Pojačano neželjeno zgrušavanje krvi-karakteristika tromboza i embolija. (tromboembolijska stanja).

Tromb-intravaskularno formirani krvni ugrušak.

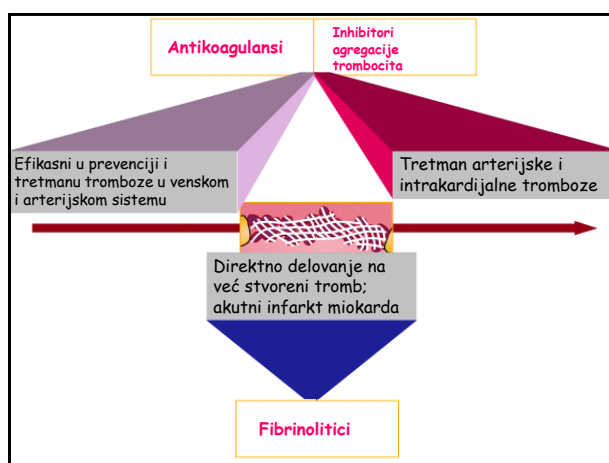
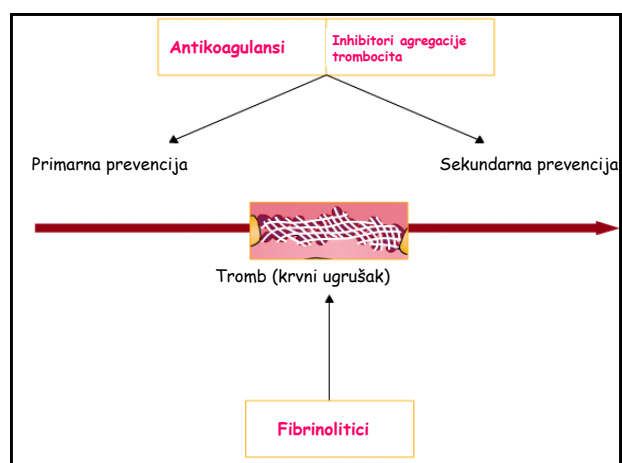
Hiperkoagulabilnost: posledica trombocitoze, nakon hirurških operacija, zbog blokade arterija i vena, infekcija, malignih tumora, tokom trudnoće ili zbog korišćenja oralnih kontraceptiva.

Tendencija krvi da koaguliše povećana je kod korišćenja glukokortikoida.

Kliničke posledice ?

ANTITROMBOTICI

- Inhibitori agregacije trombocita
- Antikoagulansi (antagonisti vitamina K, Heparin)
- Fibrinolitici (urokinaza, streptokinaza)

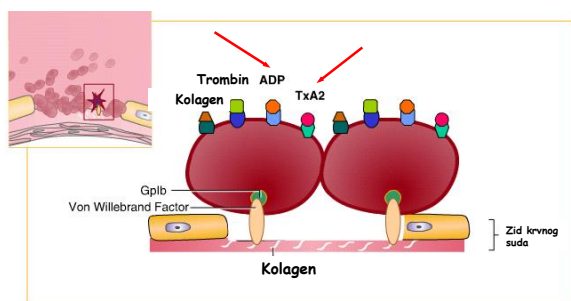
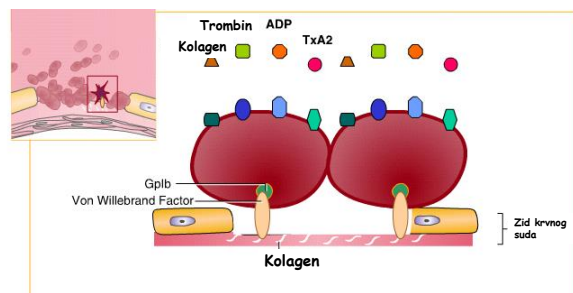


Inhibitori agregacije trombocita

Acetilsalicilna kis (aspirin)	Antagonisti ADP receptora	Dipiridamol	GPIIb/IIIa antagonisti
Inhibira sintezu tromboksana	Tienopiridinski derivati: klopidoarel, tiklopidin	Povećava nivo drugih glasnika cAMP i cGMP u trombocitima	Inhibiraju vezivanje fibrinogena za receptor: eptifibatid

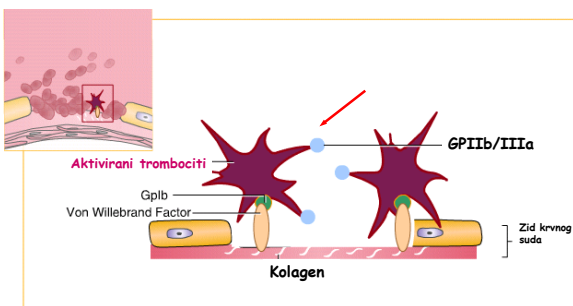
- sprečavaju agregaciju trombocita
- nuspojave: nekontrolisano krvarenje
- nemaju efekat na već stvoreni tromb!

Adhezija

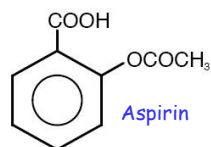
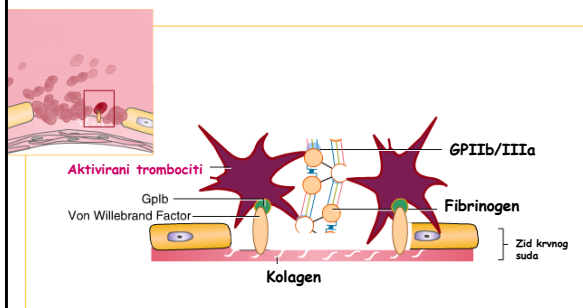


Kolagen, trombin, ADP i tromboksan A_2 aktiviraju trombocite vezujući se za odgovarajuće receptore.

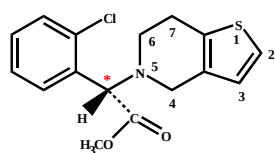
Aktivacija



Agregacija



Ireverzibilno inhibira COX-1 (sintezu tromboksana A_2).
 100 mg-niske doze ne utiču na sintezu prostaglina ?!
 Neželjeni efekti na GIT (ulceracija, krvarenje).
 Iako nije efikasan kao drugi lekovi, dosta se koristi.

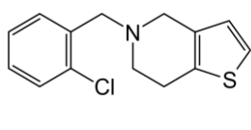


(S) Klopidothrel

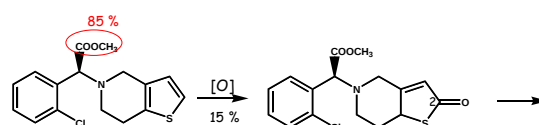
Metil- (S)-alfa-(2-hlorfenil)-6,7-dihidro
 tieno[3,2- c]piridin-5 (4 H)-acetat

Sprečava agregaciju trombocita koju prouzrokuje ADP (sprečava vezivanje
 ADP na receptor trombocita i zaustavlja aktivaciju GPIIb/IIIa kompleksa).

Efikasniji od aspirina.

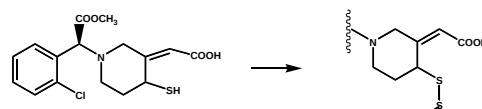
Tiklopidin $t_{1/2}$ =24-36 h

5-[(2-hlorfenil)metil]-4,5,6,7-
 tetrahidrotieno [3,2- c]piridin



Klopidothrel (pro drug)

2-oksoklopidothrel

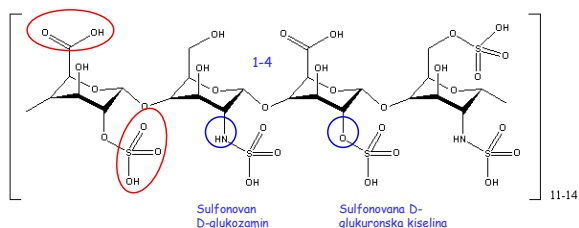


Aktivan metabolit

$t_{1/2}$ =8 h

Trombocitni
receptor

Antitrombotici: antikoagulansi (heparin)



Heparin **jedna od najjačih kiselina u ljudskom telu !**

Antikoagulansi nemaju efekat na već stvoreni tromb !

➤ **Pojačava aktivnost antitrombina** alfa 2 globulina, kompleks heparin-antitrombin inaktivira faktore koagulacije krvi, sprečava formiranje trombina.

➤ U većim konc. **blokira i agregaciju trombocita.**

➤ Oslobađa **lipoproteinsku lipazu** iz endotela krvnih sudova ("rastvara" hilomikrone).

➤ Deluje **odmah** nakon primene ali se brzo razgrađuje, pa njegov efekat traje vrlo **kratko**.

➤ Doziranje (1 mg heparina je ekvivalentan 170 **I.J.**)

Standardni heparin: Mr 3.000 do 30.000, profilaksa pre- i postoperativne tromboze i embolizma.

Niskomolekularni heparin: Mr 4.000 do 6.000, veća bioraspoloživost, duže delovanje od standardnog (1x na dan), profilaksa perioperativnog tromboembolizma. **Blokiraju samo faktore koagulacije, ne utiču na trombin i trombocite.**

Heparini male molekulske mase	~ Mr
certoparin	5400-7500
dalteparin	1900-9000
enoksaparin	2200-8000
nadroparin	oko 4300
reviparin	3200-480

Nus delovanje: potpuna antikoagulacija, krvarenje, reverzibilni gubitak kose - alopecija, trombocitopenija, osteoporoza kod dugotrajne primene.

Ne sme se koristiti kod trombocitopenija, hemofilije i drugih hemoragičnih poremećaja !

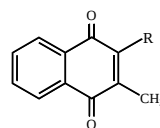
Heparini za lokalnu upotrebu: primena -kontroverzna.

Antikoagulansi

Kompetitivni antagonisti vitamina K

- strukturno slični vitaminu K
- derivati 4-hidroksikumarina
- inhibiraju sintezu protrombina

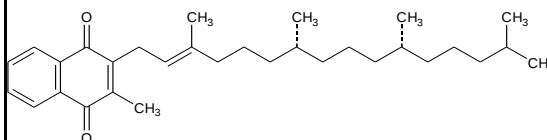
VITAMINI K (KOAGULANTNI VITAMINI)



R = $C_{20}H_{39}$ Vitamin K1 (filohinon, fitomenadion)

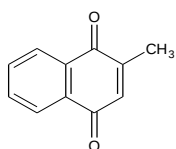
R = $C_{35}H_{57}$ Vitamin K2 (farnohinon)

2-metil-1,4-naftohinon

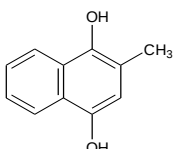


Filohinon (K1)

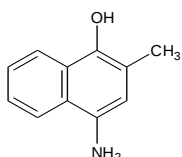
2-metil-3-fetil-1,4-naftohinon



Menadion, K_3
Nerastvoran u vodi



Vit. K_4
Menadiol

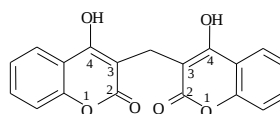


Vit. K_5
So hlorid

Hipovitaminoza-retko, unosi se hranom.
Kod hemoragija.

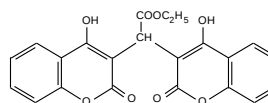
ANTIKOAGULANSI (ANTIVITAMINI VITAMINA K)

Smanjuju koncentraciju protrombina u krvi.



Dikumarol (kumarin: benzo-2-piron)
Hemijski izoster-tiodikumarol

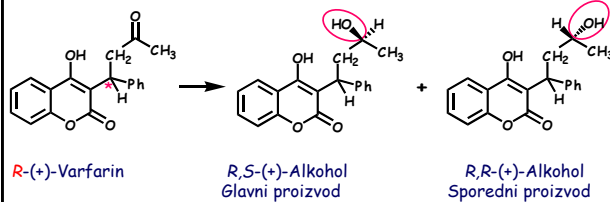
Dugo dejstvo,
eliminiše se nepromenjen



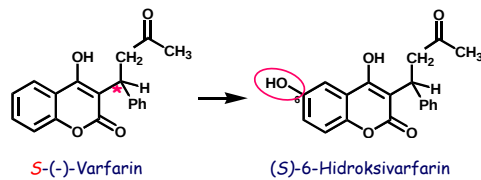
Etilbiskumacetat - neodikumarol (Pelentan®, Tromexan®)

Monokumarini

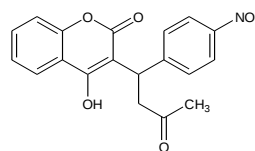
Stereospecifična biotransformacija varfarina



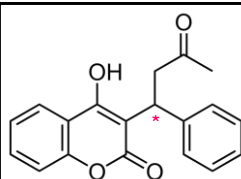
5-10x jači od dikumarola.



Varfarin se koristi per os ili kao natrijumova so (enolat) intravenski.



Acenokumarol: 4-hidroksi-3-[1-(4-nitrofenil)-3-oksobutil]-2H-1-benzopiran-2-on



Varfarin (S aktivniji 5x)

(RS)-4-hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbutil)-2H-hromen-2-on

Heparin vs varfarin

Heparin se daje parenteralno, varfarin per os.

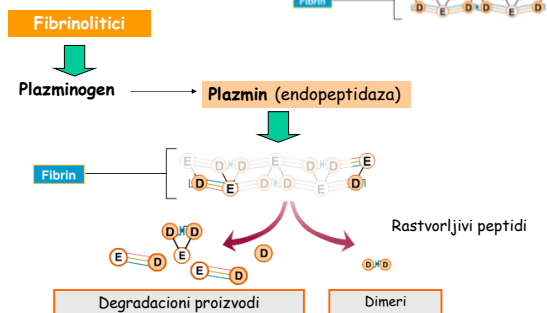
Varfarin ima duže poluvreme eliminacije (1x dn).

Heparin-trombocitopenija.

Varfarin-dugo poluvreme, potrebno je nekoliko dana za postizanje terapijskog efekta.

Varfarin-veliki broj interakcija.

Fibrinolitici



Iv infuzija

1. generacija: streptokinaza
2. generacija: tkivni plazminogen aktivator (t-PA)
3. generacija: rekombinantni plazminogen aktivator (r-PA)
(alteplaza)
rekombinantni plazminogen aktivator (n-PA)
(reteplaza)

-Streptokinaza, **Mr 70 000, nije enzim, beta hemolizom streptokoka, aktivator plazminogena.**

-Aktivator tkivnog plazminogena -**efikasan ako se daje pacijentu relativno brzo nakon stvaranja tromba.** $T_{1/2}=3-4$ min.

-Treća generacija: $t_{1/2}=15-45$ min.

Alteplaza-glikoprotein koji aktivira plazminogen direktno u plazmin, rekombinantni tPA.

Reteplaza-357 ak umesto 527 ak tPA

Indikacije:

➤ akutni infarkt miokarda, venske tromboze, plućna embolija

Než. ef: krvarenja drugih organa, cerebrovaskularnih i GIT.