

ANTIHIPERLIPIDEMICI

Hiperlipidemija je metabolička bolest koju karakteriše povišeni nivo lipida u krvi i to holesterola i triglicerida. Stanja u kojima postoji povišen nivo ukupnog holesterola i holesterola male gustine (LDL holesterola) nazivaju se hiperlipidemijama, dok stanja u kojima je povećan nivo triglicerida i značajno snižen nivo holesterola velike gustine (HDL holesterol) nazivaju se dislipidemijama.

Hiperlipidemija može biti primarna (genetski uslovljena, nasledna hiperlipidemija) i sekundarna (posledica drugih poremećaja kao što su alkoholizam, hipotireoidizam, oboljenje jetre ili posledica primene nekih lekova). Istraživanja koja su vršena u predhodne tri decenije pokazala su vezu između povišenog nivoa ukupnog holesterola i LDL i sniženog nivoa HDL sa pojavom koronarne bolesti i ateroskleroze. Koronarne bolesti izazvane hiperlipidemijom su vodeći uzrok smrtnosti u razvijenim zemljama. Ateroskleroza je dugotrajno, hronično oboljenje koje započinje nagomilavanjem masti i fibroznog tkiva na unutrašnjem zidu srednjih i velikih arterija. Ateroskleroza je praćena lokalnom i sistemskom inflamacijom pri čemu u krajnjem ishodu nastaje izbočina u lumenu krvnog suda koja se naziva aterom. Aterom u početku ne daje vidljive simptome, ali zbog progresivnog rasta dovodi do suženja lumena krvnog suda, ograničava cirkulaciju i, u zavisnosti od lokalizacije izaziva posledice koje mogu biti fatalne (angina pectoris, infarkt miokarda, moždani udar).

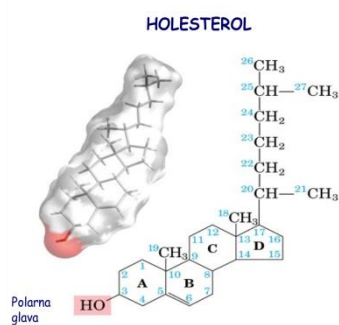
Dijagnoza hiperlipidemije podrazumeva merenje serumskih lipida (holesterola i triglicerida) i upoređivanje sa referentnim vrednostima u odnosu na pol. Rezultati merenja nivoa holesterola su promjenljivi i zavise, između ostalog i od doba dana kada su uzeti uzorci krvi.

Lipoproteini

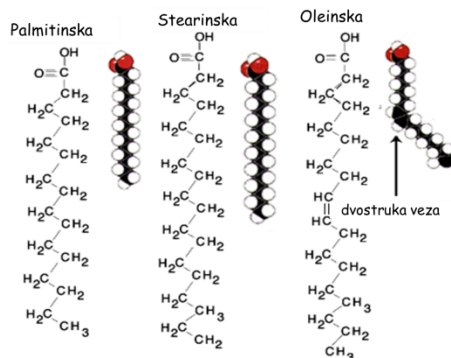
Lipidi su važni sastojci svakog organizma. Svaka ćelija ima membranu koja je građena od lipida - fosfolipida i holesterola, sadrži organele koje se ili sastoje od lipida (poput endoplazmatičnog retikuluma) ili imaju membranu koju izgrađuju lipidi. Lipidi su važan izvor energije. Organizam poseduje zalihe lipida u masnom tkivu koje predstavlja strateški značajan izvor energije u uslovima dugotrajnog gladovanja. Osim toga, potkožno masno tkivo ima važnu ulogu u termoregulaciji - ono predstavlja "izolaciju" koja štiti telo od prevelikog gubitka toplote u situacijama izloženosti niskim temperaturama. Takođe, neke masne kiseline su vitalne za održavanje zdravlja organizma.

Holesterol

Uloga holesterola u organizmu je višestruka: sastavni je deo ćelijske membrane, prekursor u sintezi biološki značajnih jedinjenja kao što su steroidni hormoni, a u jetri iz holesterola nastaju žučne kiseline. Holesterol u organizam dospeva na dva načina: apsorpcijom iz hrane („egzogeni“) holesterol i sintezom u jetri („endogeni“) holesterol. Oko 70 % holesterola u organizmu se nalazi u obliku estra.



Holesterol



Masne kiseline

Masne kiselina

Masne kiseline su organske kiseline koje ulaze u sastav lipida. To su monokarboksilne kiseline sa nerazgranatim ugljovodoničnim nizom i obično sadrže paran broj ugljenikovih atoma. Broj ugljenikovih atoma u molekulama masnih kiselina se kreće u granicama od 4 do 22; najzastupljenije masne kiseline u lipidima su one koje sadrže 16 ili 18 ugljenikovih atoma. Masne kiseline mogu biti zasićene i nezasićene.

Zasićene masne kiseline imaju normalan niz ugljenikovih atoma i zato se mogu gusto uskladištiti u organizmu obezbeđujući veću količinu energije po jedinici volumena. Masno tkivo čoveka i životinja sadrži velike količine dugolančanih zasićenih masnih kiselina.

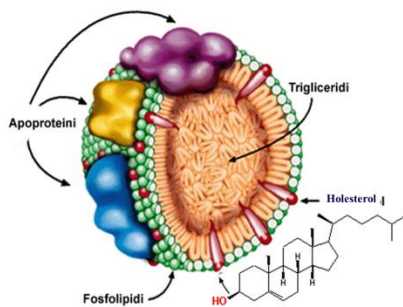
Nezasićene masne kiseline sadrže jednu ili više dvostrukih veza, što menja geometriju molekule stvarajući na tom mestu pregib lanca. U prirodi se pojavljuju samo cis geometrijski izomeri; trans nastaju industrijskom preradom npr. hidrogenacijom. Polinezasićene masne kiseline su esencijalne masne kiseline koje organizam ne može da sintetiše i unose se isključivo hranom (ljudski organizam sintetiše zasićene i mono nezasićene masne kiseline). Esencijalne masne kiseline imaju veliki značaj za rast i razvoj, poboljšavaju imunološki sistem organizma a njihov nedostatak može biti uzrok različitih bolesti. Kako se u hemiji kraj ugljovodoničnog lanca označava sa omega (ω), u zavisnosti od položaja prve dvostruke veze polinezasićenih masnih kiselina može se govoriti o omega-3, omega-6 ili omega-9 masnim kiselinama.

Hidrofoban karakter lipida onemogućava njihov direktan transport plazmom. Lipidi se u organizmu transportuju u obliku lipoproteina, hidrosolubilnih molekula čija struktura omogućava transport lipida u vodenj sredini plazme.

Lipoproteinske čestice su makromolekule, složeni transportni oblici lipida, koje se sastoje iz:

- hidrofobnog jezgra koga čine lipidi (estari holesterola, trigliceridi) i
- hidrofilnog omotača.

Hidrofilni omotač se sastoji od fosfolipida (čije su polarne grupe orijentisane ka spoljašnjoj površini lipoproteinske čestice), neesterifikovanog holesterola (sa polarnom hidroksilnom grupom u položaju 3 steroidnog jezgra) i apolipoproteina.



Model lipoproteinske čestice

Apolipoproteini (apoproteini) su proteini koji su nekovalentno vezani za površinu lipoproteinske čestice. Ranije se smatralo da proteinski deo lipoproteinske čestice obezbeđuje hidrofilnost i ima samo transportnu ulogu. Međutim, vrlo brzo po njihovom otkriću ustanovljeno je da imaju i druge veoma značajne uloge u organizmu tako da fizičke, hemijske i biološke karakteristike pojedinih lipoproteinskih čestica velikim delom zavise od prisutnih klasa apolipoproteina. Do danas je otkriveno devet klasa apolipoproteina koje se međusobno razlikuju po primarnoj, sekundarnoj i tercijalnoj strukturi, fizičko-hemijskim osobinama, funkciji i distribuciji. Apolipoproteini imaju trostruku ulogu u metabolizmu lipida: transportnu (omogućavaju transport lipida između pojedinih tkiva u organizmu); omogućavaju vezivanja lipoproteinskih čestica za receptore; služe kao aktivatori enzima koji učestvuju u metabolizmu lipoproteina.

Lipoproteinske čestice se razlikuju po relativnom odnosu lipida u hidrofobnom jezgru, tipu, veličini i gustini čestica. Relativna gustina lipoproteina je definisana odnosom lipida i proteina i to tako da što je veći procenat lipida to im je gustina manja. U zavisnosti od gustine (određuje se ultracentrifugiranjem), lipoproteinske čestice se mogu podeliti na

- Hilomikroni
- Lipoproteini veoma male gustine (VLDL; *very low density lipoprotein*)
- Lipoproteini srednje gustine (IDL; *intermediate density lipoprotein*)

- Lipoproteini male gustine (LDL; *low density lipoprotein*)
- Lipoproteini velike gustine (HDL; *high density lipoprotein*)

Hilomikroni nastaju u crevima od apsorbovanih masti i apoproteina (koji nastaju u crevnom epitelu). To su velike čestice (80-500 nm), male gustine i prvi su transportni oblik egzogeno unetih lipida. Glavna lipidna komponenta hidrofobnog jezgra hilomikrona su trigliceridi (90 %). Hilomikroni se preko limfnog sistema transportuju u plazmu gde deluje lipoproteinska lipaza koja hidrolizuje trigliceride u jezgru. Nastale slobodne masne kiseline prolaze endotelnu membranu kapilara i deponuju se u masnom tkivu u obliku triglicerida ili podležu β oksidaciji u perifernim tkivima. Ostaci hilomikrona u kapilarima dolaze do jetre i uklanjaju se iz cirkulacije vezivanjem za receptor koji prepoznaje apoproteinsku komponentu ostatka hlomikrona. Hilomikroni su normalno odsutni u plazmi nakon 12 do 24 sata posta.

Lipoproteini veoma male gustine (VLDL čestice) su oblik trasnporta endogenog holesterola. Manje su od hilomikrona ali je sastav hidrofobnog jezgra sličan: trigliceridi čine glavnu lipidnu komponentu (oko 60 %), sadrže 12 % holesterola i 18% fosfolipida. Iako se VLDL čestice mogu izolovati iz plazme, one brzo katabolizuju u IDL, koji se dalje degradira u LDL.

Lipoproteini male gustine, LDL, nastaju uklanjanjem triglicerida i apo-lipoproteina iz IDL-a. U poređenju sa drugim lipoproteinima, LDL čestice sadrže najviše holesterola (oko 65% holesterola u plazmi je deo LDL). Zbog toga što LDL lipoproteini transportuju holesterol u arterije, povećan nivo LDL-a je povezan sa aterosklerozom, a time i infarktom srca i perifernim vaskularnim bolestima. LDL lipoproteini znatno variraju u veličini (mogu biti manje ili veće čestice). Naučni dokazi su pokazali da veći rizik od ateroskleroze nosi velika koncentracija malih LDL čestica nego ukupna količina holesterola

Lipoproteini velike gustine, HDL, su najmanje čestice (svega 5-12 nm) sa najvećom gustinom. HDL čestice sadrže veliku količinu proteina (oko 50%), holesterol (20%), fosfolipide (oko 30%) i čine oko 17% ukupnog holesterola u plazmi. Smatra se da HDL čestice “hvataju” višak holesterola iz tkiva i prenose u jetru tj. sprečavaju nagomilavanje lipida u zidu arterija. Zbog toga se HDL naziva još i “dobri holesterol”; što je njegova koncentracija u krvi veća to je manji rizik od ateroskleroze.

Klasifikacija hiperlipidemija

Postoji nekoliko klasifikacija hiperlipidemija: prema Fredriksonu, prema mehanizmu razvoja, prema vrsti lipida. Fredriksonova klasifikacija hiperlipoprotinemija, koju je prihvatila i Svetska zdravstvena organizacija uzima u obzir vrstu lipida čija je nivo povišen. Postoji 6 tipova hiperlipidemija, među kojima je 5 aterogenih, odnosno dovode do brzog razvoja ateroskleroze.

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

Najveći rizik od nastanka ishemijske srčane bolesti imaju pacijenti sa tipom IIa hiperlipidemije koja je posledica monogenog defekta LDL receptora i naziva se porodična hiperholesterolemija. Frederiksonova klasifikacija nije dijagnostička već ima prognostičku i terapijsku implikaciju.

Poremećaji metabolizma lipida koji uključuju povećanje nivoa ukupnog kolesterola, triglicerida, lipoproteina male gustine i smanjenje lipoproteina velike gustine u krvi nose najveći rizik od ateroskleroze. Najbolji parametar u opisivanju rizika jeste odnos LDL/HDL. Ukoliko je on od 1 do 1,5 tada je rizik od ateroskleroze mali. Međutim, ukoliko je taj odnos veći 2,3 (kod žena) ili 3,5 (kod muškaraca) tada je opasnost od ateroskleroze veća.

Antihiperlipidemici

Antihiperlipidemici su lekovi koji snižavaju nivo lipida u krvi. Cilj farmakoterapije je da se uspori razvoj ateroskleroze i smanji učestalost njenih posledica u kardiovaskularnom sistemu. Od primenjenih lekova se pre svega očekuje da prouzrokuju smanjenje koncentracije LDL-holesterola, ali i da dovode do povećanja vrednosti HDL-holesterola.

Terapija hiperlipoproteinemija obavezno započinje dijetetskim merama koje imaju za cilj smanjeni unos lipida i holesterola putem hrane. Ključ za razumevanje važnosti ishrane kod hiperlipidemija jeste razlikovanje namirnica bogatih zasićenim masnim kiselinama i holesterolom (koje nisu dozvoljene ili su dozvoljene u malim količinama) od onih koje sadrže uglavnom nezasićene masne kiseline i malo holesterola. Dijetetski režim ishrane deluje kod osoba kojima su u većoj meri povišeni trigliceridi nego holesterol i manje deluje kod osoba kod kojih postoji metabolički poremećaj usled koga jetra sintetise previše holesterola. Kod takvih pacijenata dijeta je neophodna ali nedovoljna i moraju se primeniti lekovi.

Antihiperlipidemici se prema mehanizmu dejstva mogu podeliti na lekove koji:

- smanjuju apsorpciju masti u GIT;
- pojačavaju delovanje tkivne lipoproteinske lipaze;
- blokiraju sintezu holesterola.

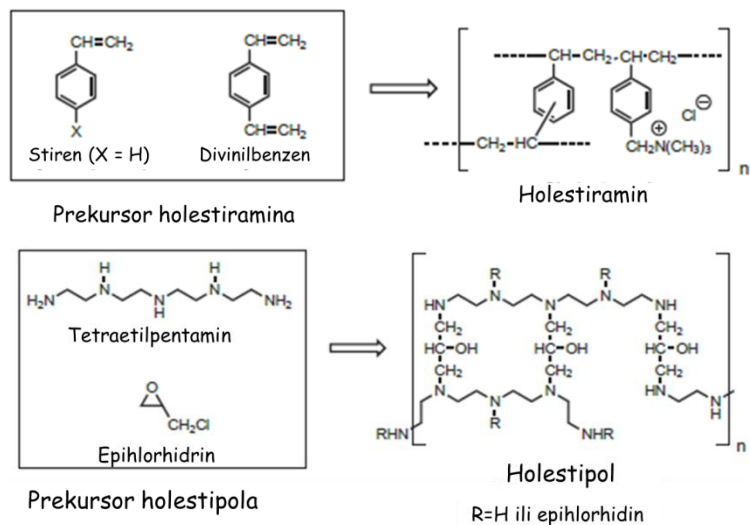
Adsorbensi žučnih kiselina

Adsorbensi žučnih kiselina su počeli da se razvijaju sredinom prošlog veka. Prvi lek iz ove grupe jeolestiramin koji 1973. godine odobren u terapiji hiperlipidemije kod pacijenata koji ne reaguju na dijetetski režim ishrane. Holestipol i holezevelam su odobreni 1977. odnosno 2000. godine.

Adsorbensi žučnih kiselina su jedinjenja koja se svrstavaju u smole sa osobinama anjonskih izmenjivača. Ova jedinjenja imaju sposobnost da selektivno vezuju i razmenjuju negativne jone. Selektivnost potiče od činjenice da pozitivno naelektrisane smole ne vezuju istim afinitetom anjone. Na primer, hloridni anjonolestiramina može biti zamenjen sa drugim anjonom (žučnih kiselina) koji ima veći afinitet.

U normalnim okolnostima 97 % žučnih kiselina podleže enterohepatičnoj cirkulaciji, tj vraća se u jetru gde reguliše sopstvenu sintezu. Adsorbensi žučnih kiselina vezuju žučne kiseline i sprečavaju njihovu reapsorpciju i enterohepatičnu cirkulaciju. Na ovaj način se prekida *feedback* mehanizam i posledično u jetri dolazi do povećane sinteze žučnih kiselina iz holesterola, čime se „troši“ holesterol. Smanjena količina holesterola u jetri aktivira kompenzatorne mehanizme, povećava se ekspresija LDL receptora na površini jetre i dolazi do povećanog preuzimanja LDL čestica iz krvi i smanjenja koncentracije LDL-holesterola u plazmi. Takođe, smanjenje žučnih kiselina u jetri dovodi do povećane sinteze triglicerida i prolaznog povećanja VLDL čestica.

Holestiramin je kopolimer koji se sastoji od polistirena koji je povezan molekulama divinil benzena. Holestipol je kopolimer tetraetilenpentamina i epihlorhidrina.



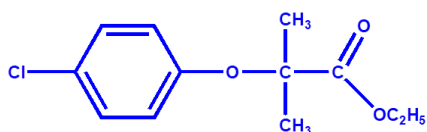
Rastvorljivi su u vodi, ne apsorbuju se u kiseloj sredini želuca (nalaze se u katjonskom obliku), otporni su na digestivne enzime i izlučuju se petem fecesa u obliku nerastvorljivog kompleksa sa žučnim kiselinama. Holestiramin je dostupan u obliku praška koje se mešaju sa vodom, sokom ili drugim pićima bez ugljen-dioksida. Holestipol je dostupan u obliku granula koje se koriste na

sličan način kao i holestiramin. Uzimaju se u toku jela, samostalno ili u kombinaciji sa drugim antihiperlipidemicima.

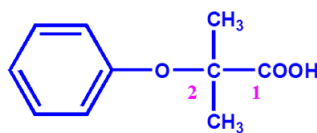
Pošto se ne resorbuju, ne pokazuju sistemski efekat i predstavljaju jedne od najbezbednijih lekova za lečenje hiperlipidemije. Kao neželjeni efekat retko se može javiti konstipacija. Zbog svoje strukture (pozitivno naelektrisani) i mehanizma delovanja mogu potencijalno da utiču na apsorpciju drugih lekova. Zato je preporučljivo uzimati druge lekove 1 sat pre ili 4 sata posle uzimanja adsorbenasa žučnih kiselina. Nedostatak je što je koncentracija HDL nepromenjena a može doći i do neželjenog povećanja triglicerida.

Fibrati

Razvoj fibrata je započeo pre otkrića adsorbenasa žučnih kiselina. Slučajni *screening* derivata ariloksi-izobuterne kiseline je pokazao da ova jedinjenja snižavaju nivo holesterolu i ukupnih lipida u plazmi. Prvo jedinjenje iz ove grupe bio je klofibrat koji je 1967. godine odobren za upotrebu. Međutim, ispitivanja Svetske zdravstvene organizacije su pokazala da iako ovaj lek snižava nivo holesterolu oko 9 %, on ne smanjuje rizik od kardiovaskularnog obolevanja, naprotiv povećava ukupni mortalitet. Klofibrat je povećen iz upotrebe ali je poslužio kao prototip za dizajniranje bezbednijih i efikasnijih lekova.



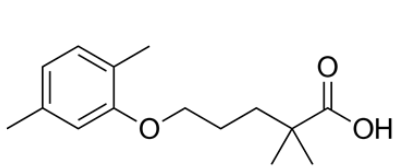
Struktura klofibrata



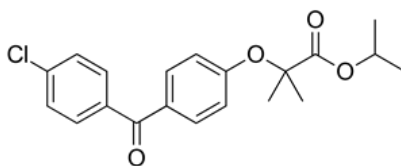
Struktura fibrinske kiseline

Klofibrat: etil 2-(4-hlorofenoksi)-2-metilpropanoat

Fibrati su analozi fenoksi-izobuterne kiseline. Za dejstvo je značajno prisustvo izobuti karboksilne kiseline. Klofibrat, koji sadrži estar, je *pro drug* i u organizmu podleže hidrolizi pri čemu se oslobađa aktivno jedinjenje. Strukturne modifikacije klofibrata obuhvatile su pre svega supstituciju aromatičnog prstena i produžavanje „*spacer-a*“. Supstitucija u *para* položaju aromatičnog prstena hlorom ili funkcionalnom grupom koja sadrži hlor povećava poluživot jedinjenja. Iako većina predstavnika ove grupe sadrži fenoksi-izobuternu kiselinu, prisustvo *n*-propil grupe (gemfibrozil) povećava aktivnost. Aktivni oblik fibrata je karboksilna kiselina tj. COOH grupa koja je na fiziološkom pH jonizovana.



Gemfibrozil



Fenofibrat

Gemfibrozil: 5-(2,5-dimetilfenoksi)-2,2-dimetil-pentanska kiselina

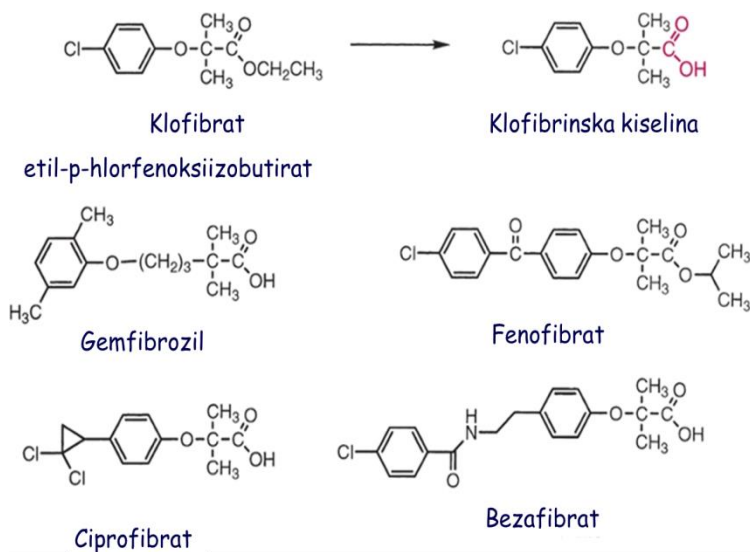
Fenofibrat: 2-[4-(4-hlorobenzoil)fenoksi]-2-metilpropanska kiselina-metiletil estar

Gemfibrozil je uveden u terapiju 1981. Primarno se koristi za snižavanje serumskih triglicerida. Gotovo nikada se ne koriste samostalno, najčešće se koristi u kombinaciji sa adsorbensima žučnih kiselina.

Fenofibrat je odobren za upotrebu 1993. godine. Osnovna struktura razlika u odnosu na klofibrat i gemfibrozil je prisustvo još jednog aromatičnog prstena, čime je povećana lipofilnost i aktivnost. Kao rezultat ove strukturne modifikacije, fenofibrat se koristi u nižim dozama od klofibrata i gemfibrozila.

Fibrati podstiču delovanje lipoproteiske lipaze i korisni su u stanjima kada treba sniziti nivo triglicerida u krvi i VLDL. Pokazuju umereno smanjenje LDL-holesterola (oko 10%) i približno isto povećanje HDL-holesterola (10 %). Gotovo nikada se ne koriste samostalno, najčešće se koriste u kombinaciji sa adsorbensima žučnih kiselina, niacinom ili statinima.

U fibrate (derivati fibrinske kiseline) ubrajamo bezafibrat, ciprofibrat, gemfibrozil, fenofibrat i klofibrat.



Struktura fibrata

Zajedničke osobine fibrata:

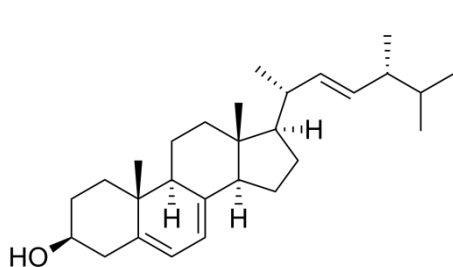
-liposolubilna jedinjenja, čak i gemfibrozil koji sadrži u vodi rastvornu karboksilnu funkcionalnu grupu. Ovo se može objasniti supstutientima gemfibrozila (2,5-dimetil grupe, propil lanac) koji doprinose hidrofobnosti jedinjenja;

-jedinjenja-kiseline imaju pKa oko 3,5 i jonizovani su na fiziološkom pH;

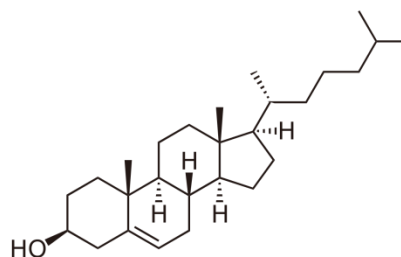
-jedinjenja-estri su neutralni, u organizmu podležu bioaktivaciji.

Statini

Istraživanje statina započeto je 1971. godine kada su naučnici Akira Endo i Masao Kuroda iz Tokija otkrili da određeni mikroorganizmi, u uslovima kada su napadnuti gljivicama i plesnima, kao odbrambeni mehanizam stvaraju jedinjenja koja inhibiraju enzime „neprijateljskih“ gljivica. Iz fermentacione smeše *Penicillium citrinum* izolovani su metaboliti (ML-236A, ML-236B, ML-236C) za koje je ustanovljeno da inhibiraju enzim koji je značajan za sintezu mevalonata. Mevalonat je intermedijer koji nastaje u procesu sinteze ergosterola (komponenta ćelijskog zida gljivica). S obzirom na strukturnu sličnost ergosterola i holesterola, rodila se ideja da bi izolovani metaboliti možda mogli da pokazuju aktivnost prema enzimu koji u humanoj jetri koji učestvuje u sintezi holesterola. Metabolit ML-236B je izolovan, okarakterisan i kasnije nazvan kompaktin (6-demetilmevinolin) ili mevastatin ali nikada nije našao svoj put do tržišta.

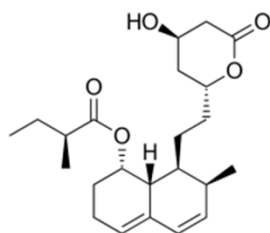


Ergosterol

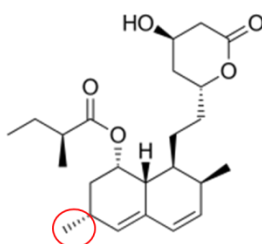


Holesterola

Nekoliko godina kasnije (1976.) druga grupa naučnika je iz fermentacione smeše gljivica *Aspergillus terreus* izolovala jedinjenje koje nazvano lovastatin. Lovastatin je prvi statin koji je prošao sva klinička ispitivanja i postao lek. Strukturno, lovastatin se razlikuje od mevastatina samo po metil grupi u pložaju 6'.



Mevastatin (kompaktin)

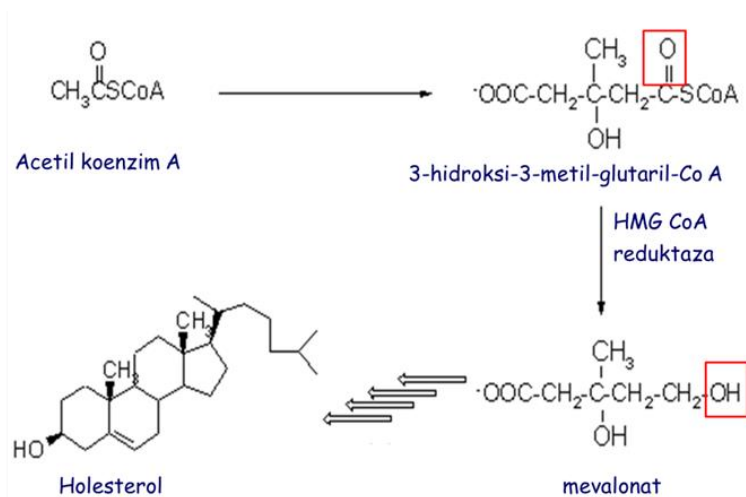


Lovastatin

Struktura mevastatina i lovastatina

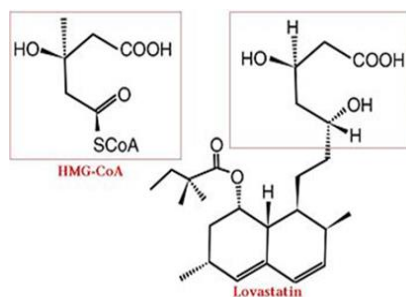
Nakon lovastatina sintetisana su i druga jedinjenja: simvastatin, pravastatin, cerivastatin, atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin. Zbog neželjenih dejstava (rabdomioliza), cerivastatin je 2001. povučen sa tržišta.

Statini inhibiraju biosintezu endogenog holesterola inhibicijom enzima hidroksi-metil-glutaril koenzim A reduktazu (HMG-CoA). HMG-CoA reduktaza je enzim koji redukuje supstrat 3-hidroksi-3-metil-glutaril-CoA i prevodi ga u mevalonat (intermedijer) iz koga, tokom niza biohemijskih reakcija nastaje holesterol. Ova reakcija redukcije je ključan korak u sintezi holesterola, a HMG-CoA reduktaza je enzim koji određuje brzinu sinteze. Naime, količina sintetisanog holesterola direktno zavisi od aktivnosti ovog enzima. Inhibicijom HMG-CoA enzima, izostaje biosinteza mevalonata a time dolazi do smanjenja sinteze holesterola u jetri.



Šematski prikaz biosinteze holesterola

Statini kompetitivno i reverzibilno inhibiraju HMG-CoA reduktazu. Mehanizam inhibicije je kompetitivan jer je struktura statina slična strukturi prirodnog supstrata HMG-CoA.

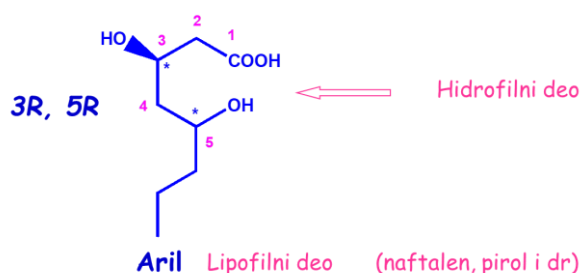


Strukturna sličnost prirodnog supstrata (HMG-CoA) i statina

Iako statini blokiraju sintezu endogenog holesterola, njihov efekat je veći od efekta samog mehanizma. Smanjujući nivo holesterola u ćelijama jetre statini indirektno prouzrokuju

povećanje broja LDL-receptora na površini jetre, što dovodi do povećanog uklanjanja LDL čestica iz krvi. Povećanje broja LDL receptora takođe dovodi do ukljanjanja VLDL i IDL čestica (prekursora LDL) što doprinosi ukupnom efektu smanjenja LDL-holesterola u plazmi. Pored toga, statini dovode do povećanja HDL čestica (10 % do 12 %). Statini su najefikasniji antihiperlipidemici. Međutim, ovi lekovi nisu efikasni kod pacijenata sa naslednom hiperlipidemijom.

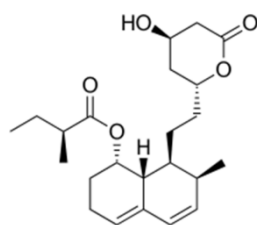
Svi statini imaju sličnu strukturu koja se sastoji od hidrofilnog dela (koga čini 3,5-dihidroksi heptanska kiselina) i lipofilnog dela (naftalen, pirol...). U aktivnom obliku svi statini sadrže karboksilnu funkcionalnu grupu koja je neophodna za inhibitornu aktivnost. Karboksilna grupa statina ima pKa od 2,5 do 3,5 i na fiziološkom pH je jonizovana. Za delovanje statina značajna je stereochemija hiralnih centara; aktivnost pokazuju 3R,5R stereoizomeri.



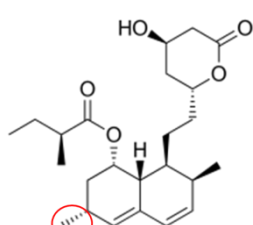
Opšta struktura statina

Statini se prema poreklu mogu podeliti na:

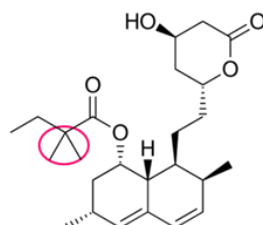
- prirodne (metaboli gljivica)-mevastatin, lovastatin;
- polusintetske -simvastatin, pravastatin;
- sintetske -atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin.



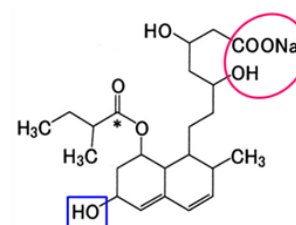
Mevastatin (kompaktin)



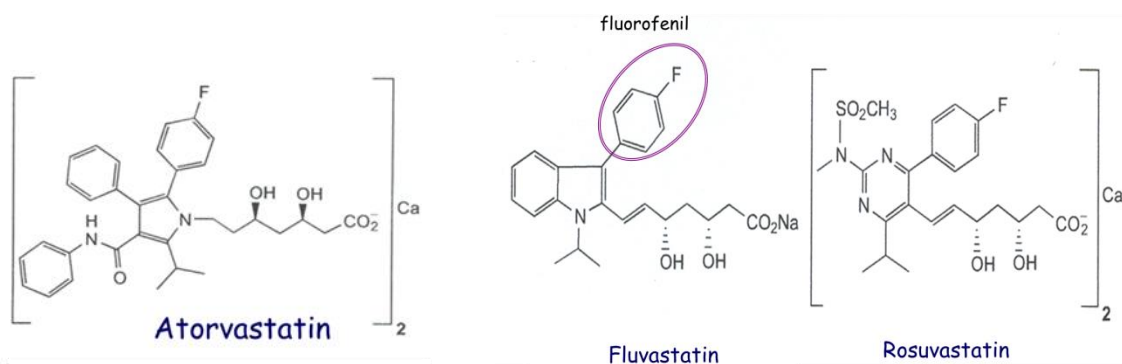
Lovastatin



Simvastatin



Pravastatin



Atorvastatin: R-(R*,R*)]-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroksi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4- [fenilamino) karbonil]-1H-pirol-1- heptanova kiselina, kalcijumova so (2:1) trihidrat

Fluvastatin: (+/-)- (3R',5S',6E-)- 7- [3- (p-fluorofenil)- 1- izopropil- 2- indolil]- 3,5- dihidroksi- 6- heptenska kiselina

Rosuvastatin: (3R,5S,6E)-7-[4-(4-fluorofenil)-2-(N-metilmetansulfonamido)-6-(propan-2-il) pirimidin-5-il]-3,5-dihidroksihept-6-enska kiselina

Mevastatin (kompaktin) je prirodni proizvod kulture *Penicillium citrinum* koji je povučen iz kliničkih ispitivanja zbog neželjenih efekata. Ovi neželjeni efekti nisu uočeni kod lovastatina, drugog prirodnog proizvoda koji je izolovan iz fermentacione smeše gljivica *Aspergillus terreus* i *Monascus ruber*.

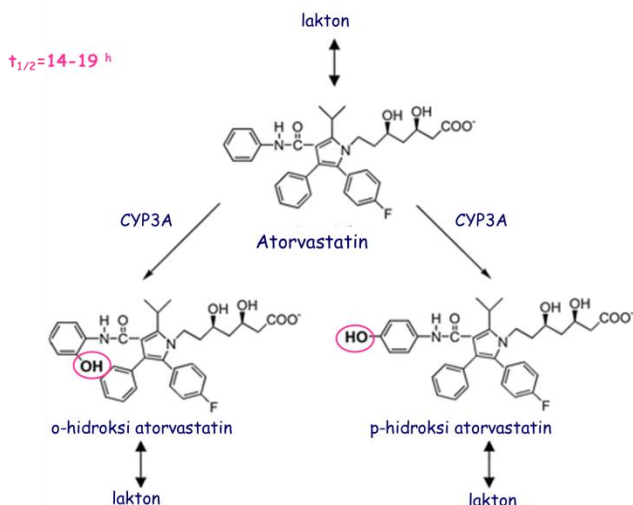
Simvastatin je polusintetski derivat lovastatina od koga se razlikuje po prisustvu razgranatog bočnog niza. Oba jedinjenja sadrže lakton u strukturi tj. prisutni su u obliku *pro drug*-a. U organizmu lakton podleže hidrolizi do hidroksi kiseline koja predstavlja aktivan oblik. I lovastatin i simvastatin se jako vezuju za proteine plazme, podležu intenzivnom metabolizmu u jetri i imaju malu bioraspoloživost (simvastatin oko 5 %).

Pravastatin je polusintetski statin prisutan u obliku natrijumove soli β-hidroksi kiseline što ga čini hidrofilnijim u odnosu na statine koji su u obliku laktona. Zbog hidrofilnosti manje prolazi u CNS i ima manje neželjenih efekata u poređenju sa lipofilnijim laktonima. Apsorpcija pravastatina posle oralne apsorpcije može biti inhibirana adsorbensima žučnih kiselina kao što je holestiramin, zbog prisustva karboksilne grupe. Apsorpcija laktonskih oblika lovastatina i simvastatina je manje pod uticajem holestiramina. Zbog hidrofilnosti, pravastatin se u većem procentu izlučuje putem bubrega u odnosu na druge statine.

Sintetski statini u strukturi sadrže p-fluorofenil grupu koja ostvaruje dodatne polarne interakcije sa enzimom. Fluvastatin je sintetski hidrofilni statin, po dejstvu sličan pravastatinu. Dejstvo fluvastatina se odvija u jetri, gde se nalazi u obliku racemata, a farmakološki efekat ima samo jedan enantiomer.

Rosuvastatin je nov statin koji je odobren u SAD. Rosuvastatin je strukturno sličan cerivastatinu, statinu koji je povučen sa tržišta zbog neželjenog efekta, rabdomiolize. FDA je zbog toga naložila dodavanje obaveznog upozorenja o neželjenim efektima.

Atorvastatin je sintetsko jedinjenje, jedan od najprepisivanih statina. Metaboliše u jetri pri čemu nastaju dva aktivna hidroksi metabolita: *orto*-hidroksi-atorvastatin i *para*-hidroksi-atorvastatin i tri neaktivna metabolite (laktoni). Aktivni metaboliti su podjednako aktivni kao i polazno jedinjenje i *in vitro* uslovima.



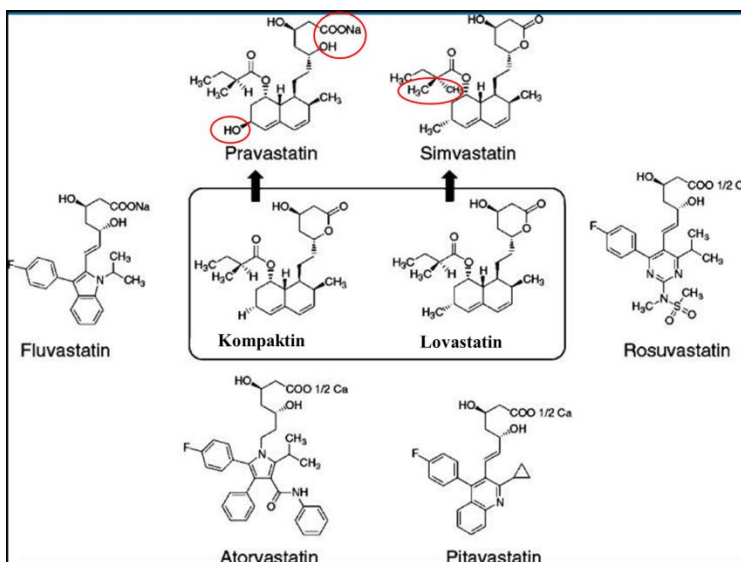
Metabolizam atorvastatina

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

Svi statini se jako vezuju za proteine plazme (95-98 %), osim pravastatina (50%, zbog karboksilata). Većina statina ima kratak polужivot od oko 1-3 sata, osim atorvastatina koji ima $t_{1/2}$ od oko 14 h. Zbog intenzivnog metabolizma prvog prolaza bioraspoloživost statina je mala (najveća kod fluvastatina, 20-30 %). Statini podležu oksidativnom metabolizmu: CYP3A4 je odgovoran za metabolizam atorvastatina, lovastatina i mevastatina; rosuvastatin delom prelazi u N-demetil metabolit (7 puta manje aktivan) delovanjem CYP2C9; pravastatin podleže oksidativnom metabolizmu li nastali metabolite ne pokazuju aktivnost.

Rosuvastatin i pravastatin ne metabolišu enzimom CYP3A4 i imaju prednost kod pacijenata koji istovremeno uzimaju druge lekove koji metabolišu preko ovog izoenzima kao što su antagonisti kalcijuma (diltiazem, verapamil), makrolidni antibiotici (eritromicin, klaritromicin), antimikotici iz grupe azola (ketokonazol, itrakonazol) i etinilestradiol.

Statini se primarno izlučuju putem fecesa. Kombinovana terapija (sa adsorbensima žučnih kiselina) je efikasna kod posebno teških slučajeva. Mada je moguće, statini obično ne utiču na koncentraciju steroidnih hormona u cirkulaciji.

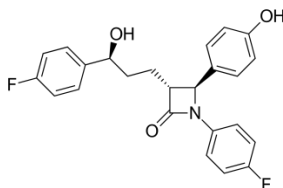


Pregled statina

Statini su uglavnom bezbedni lekovi, pogodni su za dugotrajnu, višegodišnju primenu. Najopasniji neželjeni efekat kod terapije statinima je rabdomioliza (patološki raspad skeletalnih mišića) koja može dovesti do akutnog zatajenja bubrega kada razgradni proizvodi mišića oštete bubrege. Takođe, može se javiti poremećaj enzima jetre, ali nakon prestanka uzimanja statina taj se poremećaj povlači. Rutinsko merenje nivoa enzima jetre se preporučuje.

Inhibitori apsorpcije holesterola-ezetimib

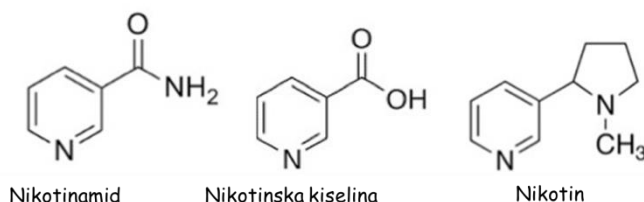
Ezetimib je odobren za medicinsku upotrebu u SAD-u 2002. godine. Ezetimib blokira transportne proteine u tankom crevu i sprečava transport holesterola i apsorpciju. Selektivan je u svom delovanju i ne utiče na apsorpciju triglicerida, liposolubilnih vitamina ili hrane. Kada se koristi kao monoterapija, smanjenje holesterola aktivira kompenzatorne mehanizme i dolazi do povećanja biosinteze holesterola, tako da je antihiperlipidemijski efekat mali. Koristi se u kombinaciji sa statinima: dostupan je u fiksnim kombinacijama ezetimib / simvastatin, ezetimib / atorvastatin i ezetimib / rosuvastatin.



Ezetimib

Nikotinska kiselina

Ispitivanje nikotinske kiseline počinje 1867. godine kada je prvi put sintetisana oksidacijom nikotina. 1955. godine je uočeno da velike doze nikotinske kiseline smanjuju nivo holesterola, što je efekat koji se ne može dovesti u vezu sa njenim vitaminskim dejstvom. Dalja ispitivanja su pokazala da nikotinska kiselina smanjuje nivo triglicerida u serumu i da je efikasna u različitim vrstama hiperlipidemija. Nijedan od antihiperlipidemijskih efekata se ne javlja kod nikotinamida.

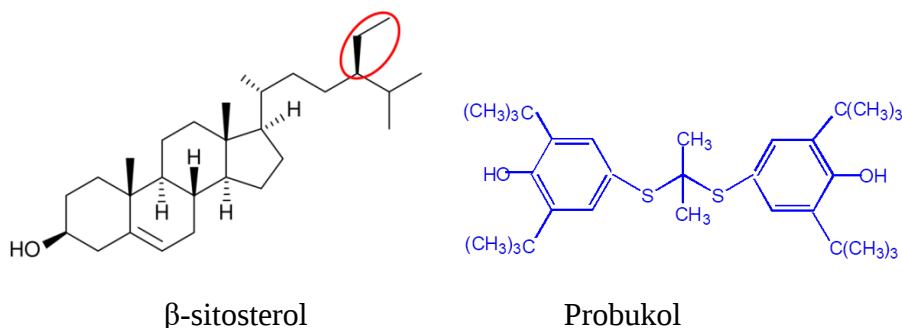


Nikotinska kiselina pokazuje različite efekte na metabolizam lipoproteina. Najvažnije delovanje je inhibicija lipolize u adipoznom tkivu i posledično smanjenje mobilizacije masnih kiselina u plazmu i jetri i smanjenje biosinteze triglicerida u jetri. Smanjena biosinteza triglicerida dovodi do pada nivoa VLDL čestica (prekursor HDL) a time i do smanjenja HSL holesterola. Nikotinska kiselina takođe povećava nivo HDL čestica i, za razliku od adsorbenasa žučnih kiselina i inhibitora HMG-CoA reduktaze, nema nikakav uticaj na katabolizam i biosintezu holesterola.

Nikotinska kiselina se koristi u terapiji hiperholesterolemije, hipertrigliceridemije i familijarnih hiperlipidemija (Frederiksonov tip IIa, IIb, IV i V). Doze nikotinske kiseline su 50 do 100 mg, tri puta dnevno ali se mogu povećavati do 6 g dnevno.

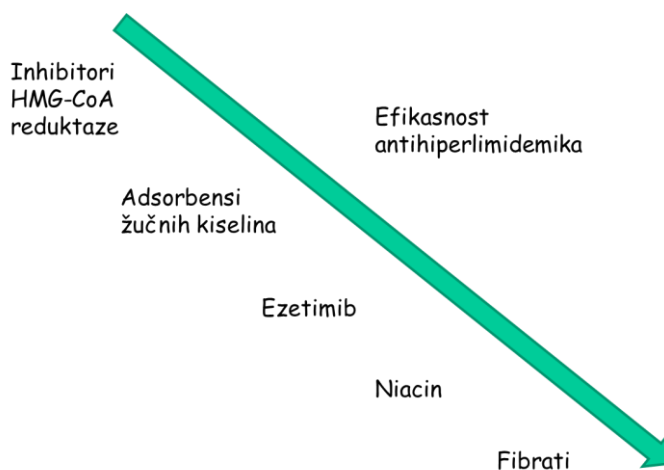
Najčešći neželjeni efekti niacina u relativno malim dozama (50–500 mg) su vrućina (najverovatnije zbog oslobađanja prostaglandina), crvenilo, svrab, glavobolja. Ovi neželjeni efekti se mogu umanjiti započinjanjem terapije malim dozama i postepenim povećanjem doziranja. Akutni neželjeni efekti koji se javljaju u visokim dozama nikotinske kiseline (1–3 grama dnevno) koje se obično koriste u lečenju hiperlipidemija su kutana vazodilatacija, hipotenzija, netolerancija na glukozu. Najozbiljniji neželjeni efekat kod dugotrajne upotrebe je disfunkcija jetre i povećani rizik od cerebralnog krvarenja.

Ostali antihiperlipidemici



β -sitosterol je biljni steroid, strukturno sličan holesterolu od koga se razlikuje po prisustvu etil grupe na C-24 bočnog lanca. Iako mehanizam njegovog antihiperlipidemijskog delovanja nije do kraja razjašnjen, pretpostavlja se da inhibira apsorpciju holesterola iz gastrointestinalnog trakta.

Probukol u strukturi sadrži dve bistercijarne butilfenol grupe koje su povezane preko ditiopropil mosta što mu daje lipofilni karakter sa jakim antioksidativnim osobinama. Probukol smanjuje nivo holesterola u jetri i u serumu, ali ne menja nivo triglicerida u plazmi. Smanjenje nivoa LDL i (u manjoj meri) HDL čestica se odvija mehanizmom koji još uvek nije razjašnjen. Pretpostavlja se da do smanjenja HDL-a dolazi zbog inhibicije sinteze apoproteina A-1, glavne proteinske komponente HDL čestica.



ANTITROMBOTICI

Antitrombotici su lekovi koji se koriste u lečenju i prevenciji razvoja tromboze i tromboembolije. Tromboza je patološki proces stvaranja i širenja ugruška (tromba) u cirkulaciji; tromb je intravaskularno formiran krvni ugrušak. Formiranje tromba može pokrenuti: oštećenje zida krvnog suda zbog aterosklerotičnih promena, usporena cirkulacija npr. tokom dužeg mirovanja zbog bolesti, pojačana koagulacija (hiperkoagulabilnost krvi).

Trombogeneza (stvaranje ugruška) uključuje 2 glavna procesa: agregaciju trombocita i koagulaciju. Agregacija trombocita nastaje kada se aktivirani trombociti vežu za vlakna fibrinogena, dok je koagulacija složena kaskada enzimskih događaja koji dovodi do fibrinskog ugruška. Redosled ova dva procesa, kao i njihove posledice, se razlikuju u arterijama u poređenju sa venama.

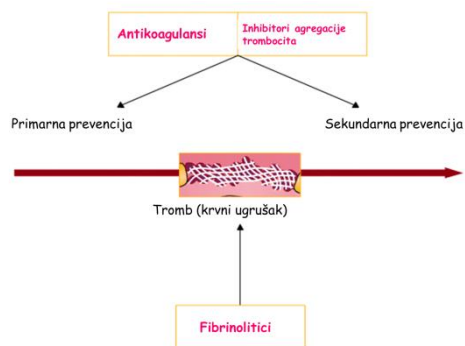
Tokom arterijske trombogeneze aktivirani trombociti se vezuju za oštećeni deo zida krvnog suda, dolazi do agregacije i stvaranja jezgra za koje se vezuju vlakna fibrina. Arterijski tromb se sastoji uglavnom od trombocita i bele je boje. Formirani arterijski tromb dovodi do okluzije arterija i, posledično do ishemije tkiva i organa. Nasuprot tome, venski tromb se stvara od vlakana fibrina, crvene je boje (zbog eritrocita) i dovodi do zatvaranja udaljenog krvnog suda (plućna embolija).

Antitrombotici su lekovi koji:

- inhibiraju agregaciju trombocita (antiagregacijski lekovi);
- antikoagulansi;
- fibrinolitici.

Inhibitori agregacije trombocita i antikoagulansi inhibiraju aktivaciju i agregaciju trombocita i proces koagulacije, pa se stoga mogu primenjivati akutno (da bi se sprečilo početno stvaranje krvnih ugrušaka/tromba) kod pacijenata sa prepoznatim faktorima rizika (primarna prevencija). Ovo lekovi se mogu koristiti i hronično sa ciljem da se spreči ponovno pojavljivanje tromba ili pridruženih komplikacija (sekundarna prevencija).

Inhibitori agregacije trombocita i antikoagulansi se koriste za sprečavanje trombogeneze, ali nemaju uticaj na već formirane ugruške. Fibrinolitici su lekovi koji deluju rastvaranjem postojećeg tromba i koriste se samo u akutnom lečenju tromboze.



Antiagregacijski lekovi

Patofiziologija agregacije trombocita započinje povredom zida krvnog suda, nakon čega se za „otkriveni“ kolagen vezuje von Villebrand-ov faktor koji svojim drugim krajem (preko glikoproteina Ib, GPIb) vezuje trobocite. Ovaj proces se naziva adhezija.

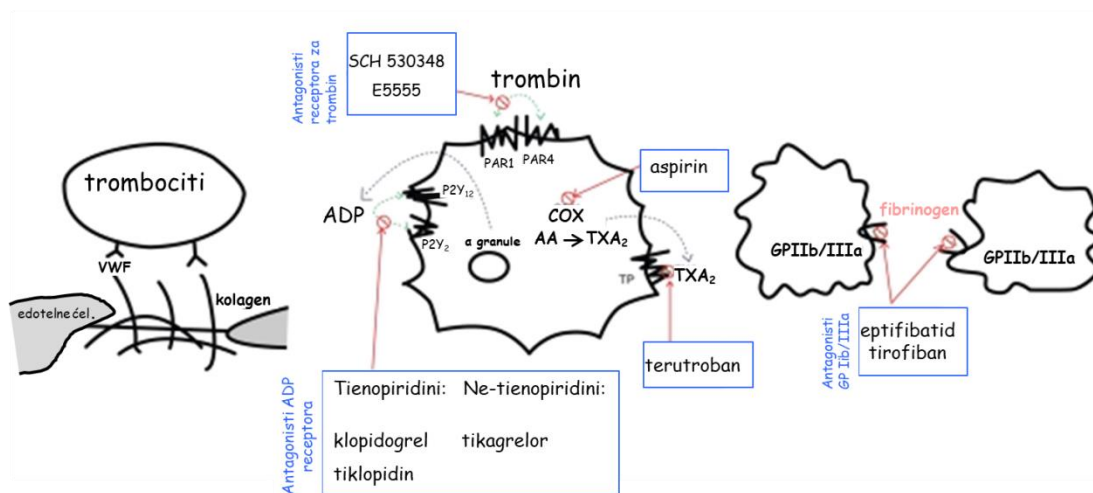
Aktivacija trombocita nastaje vezivanjem agonista poput trombina, adenozin-difosfata (ADP) i tromboksana A₂ (TXA₂) za receptore na površini trombocita. Kao rezultat vezivanja agonista, trombociti menjaju oblik a na površinu trombocita bivaju izloženi GPIIb/IIIa receptori.

Nakon aktivacije, za receptore GPIIb/IIIa se vezuju fibrinogen i dolazi do agregacije.

A) adhezija

B) aktivacija

C) agregacija



Mesto delovanja antiagregacijskih lekova

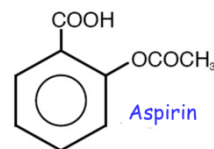
AA-arahidonska kiselina; ADP-adenozin difosfat; COX-ciklooksigenaza; GP-glikoprotein; PAR-receptor koji aktivira proteaza;TXA₂- tromboksan; vVF-von Villebrand Faktor.

Postoje četiri grupe antiagregacijskih lekova (inhibitora agregacije trombocita):

- acetilsalicilna kiselina (ASA), poznata i kao aspirin, je najviše korišćen antiagregacijski lek. Deluje tako što inhibira sintezu tromboksana A₂;
- antagonisti receptora ADP/P2Y₁₂: klopidogetrel, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor;
- inhibitori fosfodiesteraze (dipiridamol i cilastazol, povećavaju nivo drugog glasnika cAMP i cGMP unutar trombocita);
- antagonisti glikoproteina II_b/III_a, koji inhibiraju vezivanje fibrinogena za receptor.

Acetilsalicilna kiselina

Acetilsalicilna kiselina je najčešće propisivani antiagregacijski lek koji se koristi za prevenciju infarkta miokarda i ishemijskog moždanog udara. Acetilsalicilna kiselina ireverzibilno blokira enzim ciklooksigenazu koji je odgovoran za sintezu TXA₂ i tako sprečava aktivaciju trombocita. Acetilsalicilna se koristi u dozi od 50 mg do 100 mg, što je znatno manje od doze koja je potrebna za antiinflamatorno i analgoantipiretsko delovanje aspirina. Veće doze acetilsalicilne kiseline ne utiču na antiagregacijsku efikasnost ali povećavaju rizik od gastrointestinalnog krvarenja.

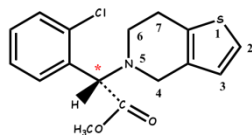


Antagonisti receptora ADP/P2Y₁₂

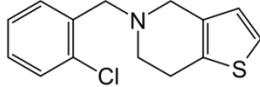
Ključna uloga ADP u procesu agregacije trombocita dovela je do razvoja lekova čije je ciljno mesto delovanja P2Y₁₂ receptor. Aktivirani trombociti oslobađaju ADP iz granula koji zatim, mehanizmom povratne sprege aktivira receptore P2Y₁ i P2Y₁₂ na površini trombocita. Oba receptora (i P2Y₁ i P2Y₁₂) su receptori vezani za G protein pri čemu je P2Y₁ kuplovan sa G_q (krajni efekat je mobilizacija intracelularnog kalcijuma i promena oblika/aktivacija trombocita) dok je P2Y₁₂ kuplovan sa G_i proteinom (krajnji efekat je smanjenje nivoa cAMP i stabilizacija procesa agregacije). Iako su oba receptora značajna za proces agregacije, smatra se da je P2Y₁₂ glavni receptor preko koga ADP aktivira trombocite.

Tienopiridinski derivati (klopidogetrel, tiklopidin, prasugrel) su selektivni, ireverzibilni antagonisti P2Y₁₂ receptora. Blokadom ovog receptora sprečeno je vezivanje ADP, odnosno sprečena je aktivacija trombocita posredovana ADP-om. Blokada receptora je ireverzibilna pa se antiagregacijsko delovanje zadržava 7-10 dana nakon prestanka terapije.

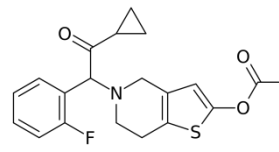
Iako se trenutno klopidogetrel više koristi od tiklopidina, njegova inhibicija agregacije trombocita je umerena, pokazuje odložen početak delovanja a kod pacijenata postoji značajna varijabilnost u odgovoru na lek. Tiklopidin je otkriven pre klopidogetrela, ali u malom procentu populacije (1-2 %) izaziva neutropeniju pa je zamenjen klopidogetrelom. Noviji lek iz grupe tienopiridina je prasugrel koji je nedavno odobren u terapiji.



Klopidoogrel



Tiklopidin



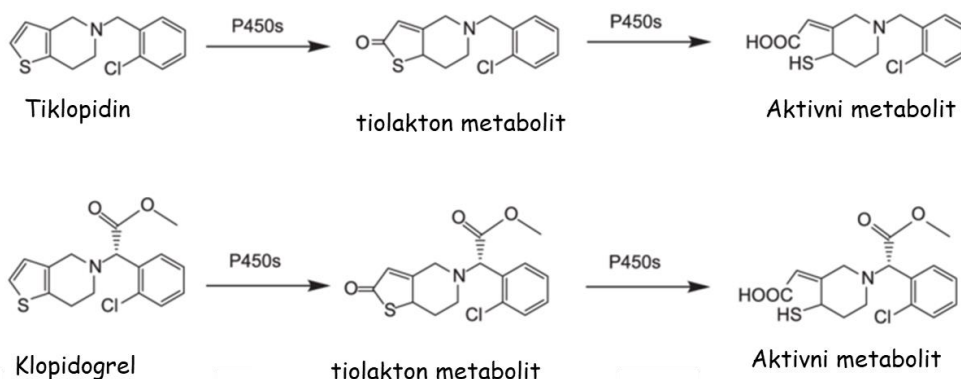
Prasugrel

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

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

Prasugrel: (RS)-5-[2-Ciklopropil-1-(2-fluorofenil)-2-oksoetil]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il acetat

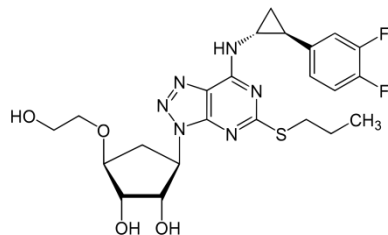
Tienopiridinski derivati su *pro drug* lekovi koji se aktiviraju u organizmu delovanjem enzima CYP3A4 (i verovatno i drugih CYP izoenzima).



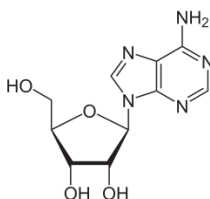
Delovanjem CYP izoenzima nastaju okso derivati (tiolakton metaboliti), koji dalje hirolizom daju tiolnu grupu koja se ireverzibilno vezuje za P2Y₁₂ receptor (klopidoogrel 85 % metaboliše reakcijom hidrolize estra; 15 % unete doze se oksidiše do aktivnog metabolita).

Tikagrelor

Tikagrelor se hemijski razlikuje od tienopiridina. To je ne-tienopiridinski derivat, prvi lek iz grupe ciklopentiltriazolopirimidin. Tikagrelor je nukleozidni analog, strukturno sličan adenzinu: ciklopentanski prsten je sličan šećeru ribози, a aromatični prsten bogat azotom podseća na purinsku bazu, adenin. Deluje kao reverzibilni antagonist receptora P2Y₁₂. Kao i tienopiridinski, derivati tikagrelor se koristi oralno ali ne zahteva prethodnu biološku aktivaciju. Ima brz početak delovanja i poluživot od 12 h.



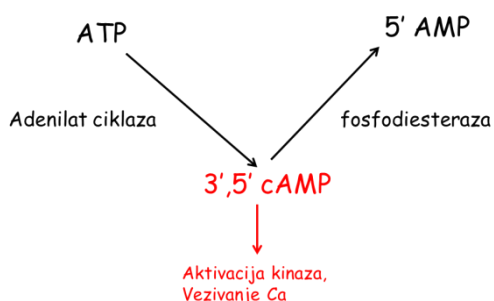
Tikagrelor



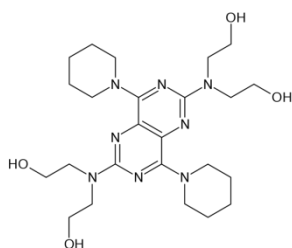
Adenozin

Inhibitori fosfodiesteraze

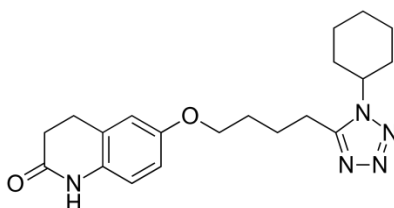
Dipiridamol i cilastazol su antiagregacijski lekovi koji povećavaju nivo drugog glasnika cAMP i cGMP unutar trombocita.



Povećani nivo cAMP inhibira agregaciju trombocita. cAMP aktivira specifične zavisne kinaze, koje fosforiluju proteinsko-fosfatne komplekse za koje se vezuju joni kalcijuma. Smanjeni nivo kalcijuma inhibira agregaciju trombocita. Povećanje nivoa cAMP u trombocitima se može postići bilo stimulacijom adenilat ciklaze ili inhibicijom fosfodiesteraze.



Dipiridamol



Cilastazol

Dipiridamol je pirimidopiridinski derivat koji deluje kao vazodilatator i inhibitor agregacije trombocita. Dipiridamol pokazuje antiagregacijsko delovanje povećanjem intracelularne koncentracije cAMP (inhibicijom fosfodiesteraze) i blokiranjem unosa adenozina u trombocite.

Cilastazol je hinolinski derivat koji selektivno inhibira fosfodiesterazu (selektivniji je od dipiridamola). Takođe, inhibira unos adenozina, ali aktivaciju trombocita posredovanu različitim agonistima (thrombin, ADP, kolagen).

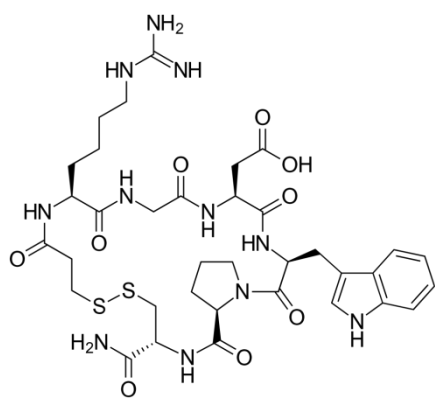
Antagonisti receptora glikoproteina II_b/III_a (GP II_b/III_a)

Antagonisti receptora GP II_b/III_a (eptifibatid, tirofiban) blokiraju receptore na površini trombocita i sprečavaju vezivanje fibrinogena i von Willebrandovog faktora za trombocite. Koriste se isključivo intravenski.

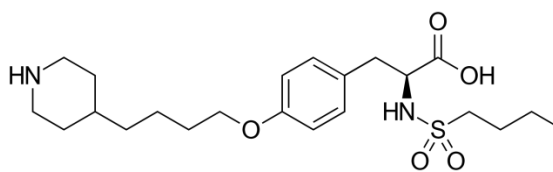
Eptifibatid je sintetski ciklički heptapeptid koji se sastoji od šest aminokiselina i jednog merkaptopropionil ostatak. Ciklična struktura nastaje građenjem disulfidnog mosta između aminokiseline cisteina i merkaptopropionil ostatka. Vezivanje za GP II_b/III_a receptor se ostvaruje preko lizin-glicin-aspartat dela strukture eptifibatida. Afinitet vezivanja za receptor je mali,

vezivanje za receptor je reverzibilno a nastali kopleks brzo disosuje pa se eptifibatid koristi samo iv, kod hospitalizovanih pacijenata.

Tirofiban je peptidomimetik i pripada grupi novih antiagregacijskih lekova poznatih od nazivom „fibani“. Fibani su jedinjenja koja pokazuju strukturnu sličnost sa disintegrinima (disintegrini su mali proteini (dužine 45-84 aminokiseline), izolovani iz otrova zmija koji deluju kao inhibitori agregacije trombocita i integrin-zavisne adhezije ćelija). Za vezivanje tirofibana za GP II_b/III_a receptor je važno rastojanje između COO⁻ i NH₃⁺ koje odgovara sekvenci Arg-Gly-Asp u disintegrinima. Tirofiban, slično kao i eptifibatid brzo disosuje iz kompleksa sa receptorom i koristi se parenteralno. Poret tirofibana, na tržištu su prisutni i drugi lekovi (lamifibavan, roksifiban, lefradafiban).



Eptifibatid



Tirofiban

Antikoagulansi

Koagulacija krvi je prirodni, kaskadni proces čiji je rezultat formiranje fibrinskog ugruška i zaustavljanje krvarenja. Koagulaciju krvi mogu pokrenuti oštećenje krvnih sudova, oštećenje tkiva ili agregacija trombocita a sam proces se odvija kao niz kaskadnih enzimskih konverzija većeg broja proteina (faktori koagulacije). Faktore koagulacije sintetise jetra, ima ih 16 i upravo zbog njihove brojnosti koagulaciju može pokrenuti i mala povreda. U koagulaciju krvi su ugrađeni i mehanizmi kontrole procesa, uključujući fibrinolizu.

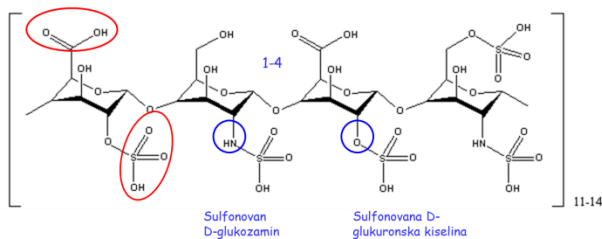
Koagulacija krvi započinje aktivacijom intrinzičkog, unutrašnjeg puta (spor proces formiranja ugruška) ili ekstrinzičkog, spoljašnjeg puta (brzo formiranje ugruška). Zajedničko za oba puta koagulacije je konverzija protrombina u trombin i transformacija fibrinogena i nerastvorni fibrin. Unutrašnji put se aktivira kada krv dođe kontakt sa oštećenim zidom krvnog suda. Svaki od faktora koagulacije, sa izuzetkom faktora III (tkivni tromboplastin), cirkuliše kao neaktivan proenzim. Osim fibrinogena, koji se taloži kao fibrin, faktori se obično aktiviraju enzimskim uklanjanjem malog peptida nakon čega započinje kaskada reakcija. Poslednji enzim u ovoj kaskadi je trombin (faktor IIa), koji katalizuje konverziju fibrinogena u fibrin.

Spoljašnji put koagulacije se aktivira nakon kontakta krvi sa oštećenim tkivom. Male količine trombina u plazmi, koje nastaju nakon aktiviranja spoljašnjeg puta, ubrzavaju proces koagulacije zahvaljujući aktivaciji faktora VIII i faktora V koji je zajednički za oba puta koagulacije.

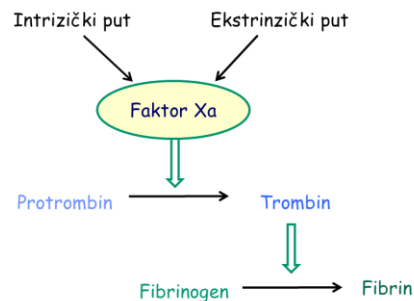
Antikoagulansi su lekovi koji sprečavaju koagulaciju krvi. Efikasni su u sprečavanju i terapiji tromboze i u venskom i u arterijskom sistemu.

Heparin

Heparin je endogeni antikoagulans koji se u organizmu nalazi deponovan u mastocitima i bazofilnim granulocitima, zajedno sa histaminom. Strukturno, to je polianjonski polisaharid tj. polimer koga čine dve jedinice šećera: N-acetil-D-glukozamin i D-glukuronska kiselina vezane α , 1-4 glukozidnim vezama. Heparin u svojoj strukturi sadrži karboksilne i sulfatne funkcionalne grupe i jedna je od najjačih kiselina u ljudskom telu.



Struktura heparina



Mehanizam dejstva

Heparin napada nekoliko tačaka koagulacijskog sistema. Antikoagulantni efekat započinje kada se pentasaharidna sekvenca heparina (sulfatni i karboksilni anjoni) veže za cirkulišući antitrombin III (lizin i arginin katjone). Ovo vezivanje aktivira antitrombin III (promena konformacije) koji se vezuje za faktor Xa koagulacije čime se zaustavlja konverzija protrombina u trombin, a time i stvaranje fibrina. Aktivirani antitrombin se na sličan način može vezati za trombin (faktor IIa). Pored delovanja na koagulaciju krvi, heparin utiče i na oslobađanje lipoproteinske lipaze iz endotela krvnih sudova ali i kao aktivator plazminogena.

Uloga heparina u ovom antikoagulantnom procesu je katalitička. Reakcija antitrombina III (proteaza) sa faktorima koagulacije se normalno odvija u organizmu (deo mehanizma kontrole koagulacije) ali mnogo sporije. Antitrombin-heparin kompleks je 2 000 puta aktivniji od samog antitrombina III. Takođe, nakon aktiviranja antitrombina, heparin se oslobađa (ne podleže derivaciji niti gubi aktivnost) i može da gradi nov kompleks sa antitrombinom.

Efekat heparina je rezultat velikog broja negativno naelektrisanih funkcionalnih grupa; delovanje heparina je inkompatibilno sa polikationima. Prednost heparina je što deluje odmah nakon primene a nedostatak je što se brzo razgrađuje pa efekat traje vrlo kratko.

Heparin u obliku injekcija primjenjuje u lečenju duboke venske tromboze i tromboflebitisa, plućne tromboembolije, akutnog infarkta miokarda, u prevenciji nakon operativnih zahvata itd. Kontraindikovana je primena heparina kod trombocitopenije, hemofilije i drugih hemoragičnih poremećaja. Najvažniji i najopasniji neželjeni efekti heparina su krvarenje i trombocitopenija.

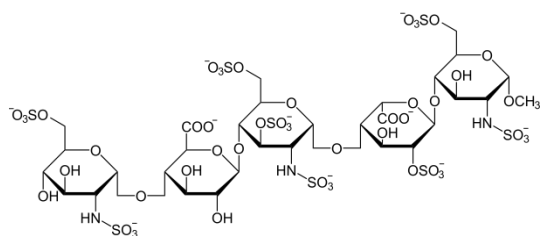
Standardni heparin se dobija iz intestinalne mukoze svinja i pluća goveda. To je prirodni, nefrakcionisani heparin molekulske mase od 6000 do 30000.

Heparin je polisaharid velike molekulske mase ali je za njegovo antikoagulantno je neophodan samo pentasaharidni segment koji inhibira faktor Xa. Ova činjenica je dovela do razvoja heparina niske molekulske mase - niskomolekularne heparine. Niskomolekularni heparini se dobijaju ograničenom hidrolizom standardnog heparina - dugačka polimerna molekula heparina se "reže" na manje fragmente. Prosečna masa niskomolekularnih heparina 4000-6000. Za razliku od heparina, niskomolekularni heparini deluju samo na faktor Xa čimbenik i ne deluj na trombin i trombocite. Osim navedenog, niskomolekularni heparini imaju veći bioraspoloživost i duže delovanje, pa se mogu primenjivati samo jednom dnevno. Ovakvo doziranje (1 dnevno) smanjuje verovatnoću da niskomolekularni heparini indukuju imunološke odgovore koji doprinose trombozi ili trombocitopeniji.

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

Fondaparinuks

Fondaparinuks je prototip novaih antikoagulanasa strukturno sličnih heparinu. Fondaparinuks je sintetski pentasaharid koji se specifično vezuje za antitrombin III i, slično niskomolekularnim heparinima, ne pokazuje dejstvo na trombin. Ta razliku od heparina koji se neselektivno vezuje za proteine plazme i ima nesigurnu bioraspoloživost, fondaparinuks se ne vezuje za druge proteine plazme i ima poluvreme eliminacije 17 h. Izlučuje se nepromenjen putem urina tokom 72 sata ukoliko je očuvana renalna funkcija.

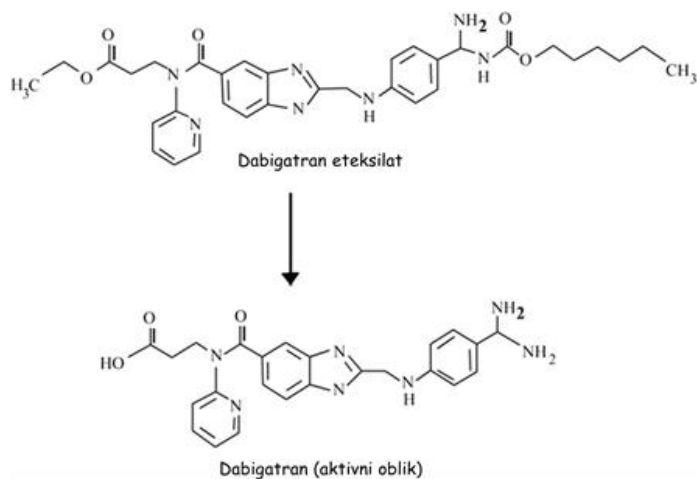


Fondaparinux

Direktni inhibitori trombina

Boljim razumevanjem molekulskih mehanizama koagulacije i primenom molekulskog modelovanja, rekombinantne tehnologije i dizajniranja zasnovano na strukturi dovelo je do razvoja novih antikoagulanasa čije je ciljno mesto delovanja gotovo svaki korak u procesu koagulacije. Direktni inhibitori trombina su lekovi koji se vezuju direktno i reverzibilno za trombin i, za razliku od heparina, ne zahtevaju aktivaciju antitrombina III. Vezivanje za trombin je specifično, za razliku od heparina koji indirektno inhibira i druge faktore koagulacije.

Dabigatran eteksilat je nepeptidomimetski, oralno aktivan, direktni inhibitor trombina. Zbog prisustva bazne amidinske grupe dabigatran je hidrofilan, na fiziološkom pH je protonovan i ne apsorbuje se posle oralne primene. Zbog toga se koristi kao *pro drug* ireakcijom hidrolize daje aktivni oblik. Bioraspoloživost leka je mala (oko 6,5 %) zbog čega se koristi u većim dozama (75-150 mg).

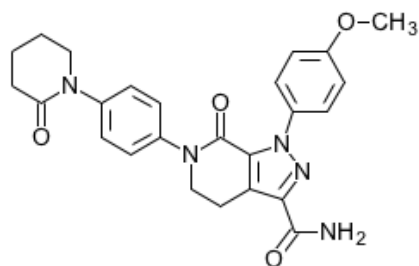


Direktni inhibitori faktora Xa

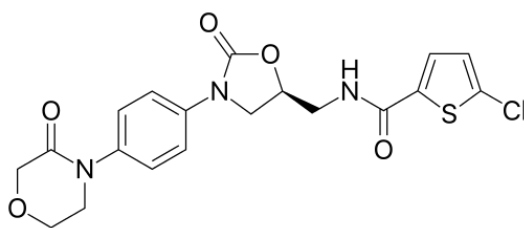
Faktor Xa katalizuje konverziju protrombina u trombin, poslednji enzim u kaskadi koagulacije koji je odgovoran za stvaranje fibrinskog ugruška. Standardni heparin, niskomolekularni heparini i fondaparinux takođe inhibiraju aktivnost faktora Xa, ali indirektno, vezivanjem za antitrombin

III (koriste se parenteralno), dok su oralno aktivni antagonisti vitamina K (varfarin, fenprokumon i acenokumarol), ali ova jedinjenja deluju na brojne faktore koagulacije, uključujući faktor Xa.

Apiksaban je selektivan, oralno aktivan i reverzibilni direktan inhibitor faktora Xa. Apiksaban nema direktan uticaj na agregaciju trombocita, ali inhibicijom faktora Xa indirektno smanjuje stvaranje ugrušaka indukovano trombinom.



Apiksaban



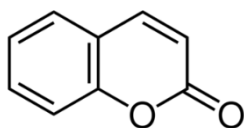
Rivaroksaban

Rivaroksaban je selektivni direktan inhibitor faktora Xa sa brzim početkom delovanja. Rivaroksaban ne inhibira trombin (faktor II) i nisu dokazani efekti na trombocite. Pokazuje predvidivu antikoagulaciju tako da nije potrebno podešavanje doze i praćenje koagulacije.

Oralni antikoagulansi-derivati kumarina

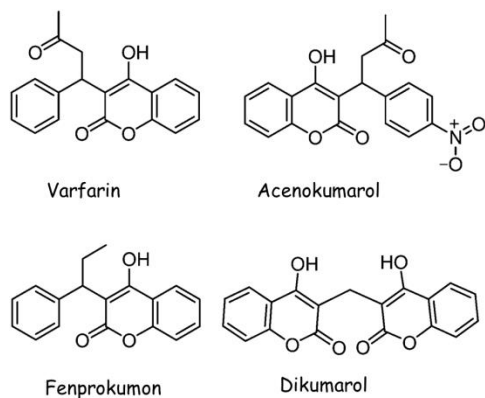
Varfarin i antagonisti vitamina K se kao oralni antikoagulansi koriste više od 50 godina. Iako je njihova efikasnost potvrđena, ovi lekovi se u terapiji moraju primenjivati sa posebnom pažnjom jer imaju uzan terapijski indeks i pokazuju potencijalne lek/lek i lek/hrana interakcije.

Svi kumarinski derivati su laktoni, rastvorljivi u vodi. Veza struktura-dejstvo je pokazala da se aktivna jedinjenja dobijaju supstitucijom u položaju 3 i 4. Mada su kumarini neutralna jedinjenja, lekovi koji se koriste u terapiji su slabo kiseli zbog prisustva hidroksilne grupe u položaju 4. Prisutna hidroksilna grupa omogućava građenje u vodi rastvornih natrijumovih soli.



Kumarin

Kumarin: 1-benzopiran-2-on; 2H-hromen-2-on

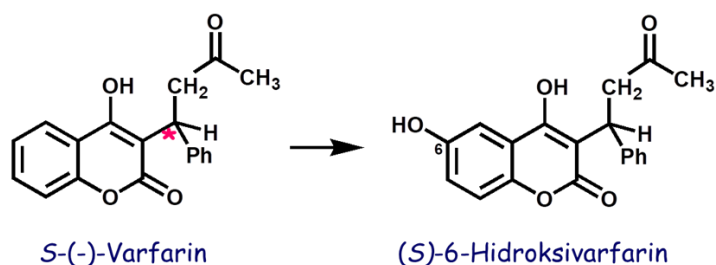


Derivati kumarina

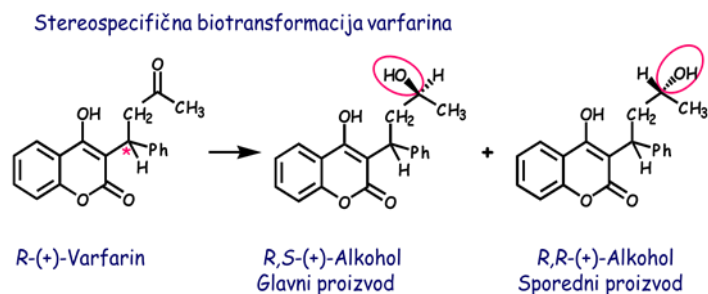
Varfarin

Varfarin inhibira sintezu faktora koagulacije VII (najznačajniji faktor spoljašnjeg puta koagulacije) kao i faktora IX, X i II (protrombin). Iako se maksimalna koncentracija varfarina u plazmi postiže nakon 3 h od primen, antikoagulantni efekat je odložen i ispoljava se tokom 72 sata. Kako inhibira sintezu više faktora koagulacije, u različitom stepenu, antikoagulantna aktivnost varfarina je neprecizna i mora se pratiti (određivanjem protrombinskog vremena). Varfarin se jako vezuje za proteine plazme (95 %-99 %) zbog čega se mogu javiti interakcije sa drugim lekovima. Prolazi kroz placentu i kontraindikovano je u trudnoći .

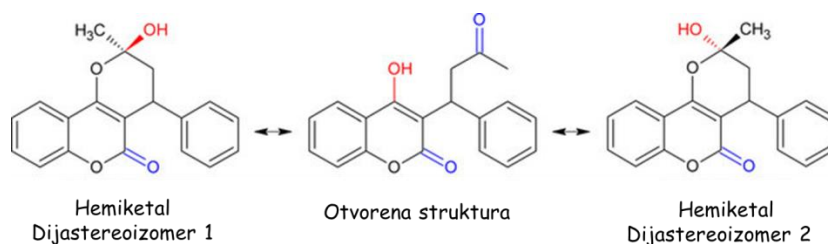
Varfarin je racemska smeša dva aktivna optička izomera (R i S) pri čemu je S enantiomer 4 puta potentniji antikoagulans. Enantiomeri varfarina podležu različitim reakcijama biotransformacije. S-varfarin podleže oksidaciji, delovanjem CYP2C9 pri čemu nastaju 6 i 7 hidroksi varfarin.



R enantiomer podleže reakciji redukcije karbonilne grupe pri čemu nastaje nov hiralni centar i dva nova stereoizomera (R,S-alkohol).



Varfarin može da postoji u obliku dva diastereoizomerna ciklična konformera (hemiketali).

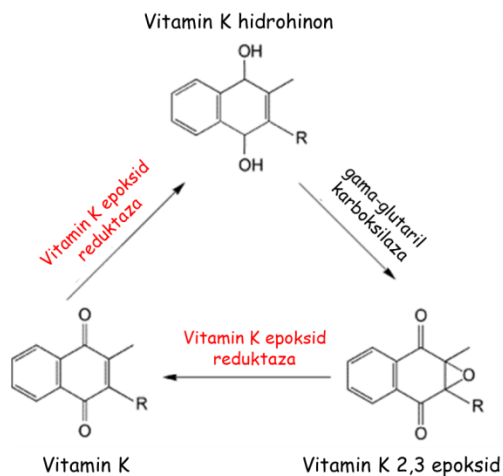


Varfarin deluje sporije od heparina, iako ima brojne prednosti. Heparin se daje parenteralno dok je varfarin dostupan kao oralni antikoagulans. Varfarin ima dug poluživot i primenjuje se jednom dnevno. Sa druge strane, za postizanje terapeuskog efekta varfarina potrebno je nekoliko dana a moguće su i interakcije sa drugim lekovima/hranom. Iz tih navedenih razloga, hospitalizovanim pacijentima se obično prvo daje heparin, a potom se prelazi na varfarin.

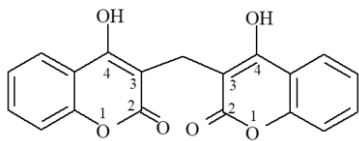
Antagonisti vitamina K

Antagonisti vitamina K deluju tako što inhibiraju enzim vitamin K epoksid reduktazu.

Vitamin K je neophodan za sintezu proteina koji su uključeni u kaskadu koagulacije (II, VII, IX i X). Na primer, tokom procesa koagulacije dolazi do karboksilacije specifičnih ostataka glutaminske kiseline na protrombinu. Reakcija karboksilacije se odvija delovanjem enzima γ -lgutamil karboksilaze uz vitamin K kao kofaktor. Tokom ove reakcije vitamin K (hidrohinon) se oksidiše do vitamin K 2,3 epoksid. Vitamin K epoksid reduktaza je enzim koji redukuje vitamin K 2,3 epoksid i vitamin K (hinoh) do hidrohinona (aktivnog oblika vitamina K).



Antagonisti vitamina K su strukturno slični vitaminu i deluju kao kompetitivni antagonisti.



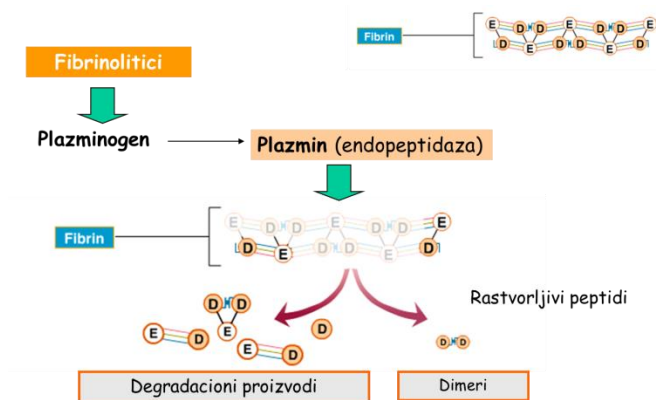
Dikumarol

Dikumarol je biskumarinski derivat, strukturno sličan vitaminu K. Deluje kao kompetitivni inhibitor enzima vitamin K epoksid reduktaze.

Fibrinolitici

Fibrinolitici (trombolitici) su lekovi koji dovode do rastvaranja već formiranog ugruška. Procesom fibrinolize se fibrin i fibrinogen razgrađuju do proizvoda koji inhibiraju trombin. Aktivni enzim koji učestvuje u fibrinolitičkom procesu je plazmin, koji se formira iz prekursora, plazminogena. Konverzija plazminogena u plazmin se vrši pod uticajem tkivnog plazminogen aktivatora (tPA) koji se oslobađa iz endotela krvnih sudova.

Plazmin je proteaza koja razgrađuje fibrin ali i ostale cirkulišuće proteine, uključujući fibrinogen.



Postoje tri grupe fibrinolitičkih lekova:

- urokinaza;
- streptokinaza;
- tkivni plazminogen aktivator (tPA).

Urokinaza

Urokinaza se ponekad naziva i aktivator plazminogena urinarnog tipa (uPA), jer je izolovana iz bubrega i nalazi se u urinu. Urokinaza je enzim koji direktno razgrađuje fibrin i fibrinogen. Ima ograničenu kliničku upotrebu jer, kao i streptokinaza, dovodi do značajne fibrinogenolize. Prednost u odnosu na streptokinazu je to što nema antigene osobine.

Streptokinaza

Streptokinaza je izolovana i prečišćena iz fermentacione smeše streptokoka. Streptokinaza nije proteaza i nema enzimsku aktivnost. Ponaša se kao aktivator plazminogena, ali samo nakon formiranja kompleksa s plazminogenom. Polужivot streptokinaze je manji od 30 minuta što često nije dovoljno za kompletno rastvaranje tromba. Za razliku od tPA, streptokinaza se vezuje i za cirkulišući i necirkulišući plazminogen i može da dovede do značajne fibrinogenolize. Iz tog razloga, tPA ima prednost u odnosu na streptokinazu, naročito kada se koristi za rastvaranje koronarnog i cerebralnog vaskularnog tromba. Kako potiče od bakterija streptokoka, streptokinaza ima antigena svojstva i može da dovede do hipersenzitivnih reakcija.

Tkivni plazminogen aktivatori

Ova grupa trombolitičkih lekova se koristi kod akutnog infarkta miokarda, cerebrovaskularne tromboze i plućne embolije. Za akutni infarkt miokarda, tkivni plazminogeni aktivatori su uglavnom poželjni u odnosu na streptokinazu.

Alteplaza (rtPA) je rekombinantni (nemodifikovani) oblik humanog tPA i pripada drugoj generaciji trombolitika. Alteplaza je serin proteaza koja se slabo vezuje za slobodan plazminogen

ali ima veliki afinitet za plazminogen vezan za fibrin u trombu (ima specifično delovanje za razliku od urokinaze i streptokinaze). Ima kratak poluživot (~ 5 min) i zbog toga se obično daje u obliku intravenskog bolusa, nakon čega sledi infuzija.

Reteplaza pripada trećoj generaciji trombolitika koji su nastali strukturnim modifikacijama tPA (mutacija, konjugacija sa monoklonalnim antitelima). Reteplaza je dobijena genetskim inženjeringom i predstavlja derivat rekombinantnog tPA kod koga su uklonjene prve 172 aminokiseline. Ova strukturna modifikacija smanjuje metabolizam u jetri i produžava poluživot (14-18 minuta).

Tenekteplaza (TNK-tPA) se sastoji od 527 aminokiselina sa 17 disulfidnih mostova. Dobijena je bioinženjeringom, mutacijom aminokiselina alteplaze na položajima 103, 117 i od 296 do 299. Ovom zamenom aminokiselina dobijen je lek koji ima duži poluživot i veći afinitet vezivanja za fibrin od rtPA.