

FARMAKOTERAPIA MIAŻDŻYCY

Miażdżyca:

Przewlekła choroba dużych i średnich tętnic, polegająca na zmianach zwyrodnieniowo-wytwórczych w błonie wewnętrznej i środkowej tętnic wywołanych przez gromadzenie się:

- lipidów
- kompleksów węglowodanowych
- tkanki włóknistej
- złogów Ca^{2+}

Najczęstszymi powikłaniami są:

- zawał serca
- udar mózgu

Jest najczęstszą przyczyną zgonów w krajach rozwiniętych!!!

Czynniki ryzyka:

- niemożliwe do modyfikacji:
 - wiek
 - płeć męska
 - zaburzenia genetyczne
- potencjalnie poddające się kontroli (np. pod wpływem leczenia) – bardzo silnie skorelowane
 - hiperlipidemie
 - nadciśnienie tętnicze
 - palenie tytoniu
 - cukrzyca
- potencjalnie poddające się kontroli (np. pod wpływem leczenia) – słabiej skorelowane
 - osobowość
 - status ekonomiczny
 - otyłość
 - dna moczanowa
 - brak ruchu (wysiłku fizycznego)
 - doustne środki antykoncepcyjne
 - nadużywanie alkoholu
- o nie potwierdzonym w pełni znaczeniu:
 - zwiększone stężenie: homocysteiny, fibrynogenu, białka C-reaktywnego
 - czynniki zakaźne: H. pylori, Chlamydia

Kliniczne przejawy:

- choroba wieńcowa serca:
 - dusznica bolesna
 - zawał mięśnia serca
- choroba naczyniowa mózgu:
 - przejściowy epizod niedokrwienny
 - udar
- choroba naczyń obwodowych:
 - chromanie przestankowe
 - zwężenie tętnicy nerkowej
- bezobjawowe – wykrycie metodami obrazowymi

Profil lipidowy:

- stężenie cholesterolu całkowitego (TChol)
 - <190mg/dl (<5,0 mmol/l)
- stężenie frakcji LDL (LDL-Chol)
 - <130mg/dl (<3,4 mmol/l)
- stężenie frakcji HDL (HDL-Chol)
 - >40 mg/dl (>1,0 mmol/l) - mężczyźni
 - >45 mg/dl (>1,2 mmol/l) - kobiety
- stężenie trójglicerydów (TG)
 - <150 mg/dl (<1,7 mmol/l)

Cele leczenia:

- zmniejszenie stężenia LDL-C - w celu zmniejszenia ryzyka miażdżycowych incydentów sercowo-naczyniowych u osób dorosłych (najważniejsze!!!)
 - <115 mg/dl (< 3,0 mmol/l) – grupa umiarkowanego ryzyka
 - <100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) – grupa dużego ryzyka
 - <70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) – grupa bardzo dużego ryzyka
- dodatkowe cele terapeutyczne:
 - stężenie nie-HDL-C:
 - ✓ < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) - u osób z bardzo dużym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym
 - ✓ < 3,4 mmol/l (130 mg/dl) u osób z dużym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym
 - stężenie apoB:
 - ✓ < 80 mg/dl - u osób z bardzo dużym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym
 - ✓ < 100 mg/dl - u osób z dużym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym

Leki stosowane w leczeniu zaburzeń lipidowych:

- statyny
- inhibitory wchłaniania cholesterolu
- inhibitory PCSK9
- leki wiążące kwasy żółciowe
- fibraty
- kwas nikotynowy
- kwasy tłuszczowe z grupy omega-3
- inhibitory białka przenoszącego estry cholesterolu

Statyny

- atorwastatyna, rozuwastatyna, simwastatyna
- mechanizm działania:
 - kompetycyjne hamowanie aktywności reduktazy HMG-CoA
 - hamowanie konwersji HMG-CoA do prekursora steroli, mewalonianu
 - zmniejszenie stężenia cholesterolu w komórkach wątrobowych
 - zwiększenie ekspresji receptorów dla LDL i wychwyt cząstek LDL przez komórki wątroby
- efekt:
 - zmniejszenie stężenia: cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, VLDL, apolipoproteiny B, triglicerydów
 - zwiększenie stężenia cholesterolu HDL (w niewielkim stopniu)

Działanie plejotropowe (zwolnienie progresji i odwrócenie zmian miażdżycowych):

- antyoksydacyjne
- przeciwzakrzepowe
- przeciwzapalne
- poprawiające funkcję śródbłonna
- stabilizacja blaszki miażdżycowej
- immunostymulujące

Wskazania:

- pierwotna hipercholesterolemia
- hiperlipidemia mieszana z dominującą hipercholesterolemią
- heterozygotyczna i homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia
- zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego
- wtórna profilaktyka zdarzeń sercowo-naczyniowych

- należy stosować w przypadku nieskuteczności leczenia nefarmakologicznego, w skojarzeniu z dietą z ograniczeniem podaży tłuszczów nasyconych i cholesterolu.

Inhibitory wchłaniania cholesterolu

- ezetymib
- mechanizm działania:
 - wiąże się z rąbkiem szczoteczkowym jelita cienkiego i wybiórczo hamuje wchłanianie cholesterolu oraz pochodnych steroli roślinnych w jelitach
 - prowadzi do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby
 - w odpowiedzi na zmniejszony dowóz cholesterolu wątroba zwiększa ekspresję LDLR, co z kolei prowadzi do zwiększonego usuwania LDL-C z krwi
- efekt - zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, apolipoproteiny B oraz triglicerydów, zwiększenie stężenia cholesterolu HDL

Wskazania:

- pierwotna hipercholesterolemia:
 - w połączeniu ze statynami, kiedy cel terapeutyczny nie został osiągnięty pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki statyny
 - w monoterapii jako leczenie wspomagające dietę u osób, u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane

Inhibitory PCSK9

- nowa klasa leków
- ewolokumab - ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG, podawane podskórnym, zwykle co 2 tygodnie
- mechanizm działania:
 - modyfikuje stężenie lipidów poprzez hamowanie konwertazy białkowej subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9)
 - wiąże się z PCSK9 co uniemożliwia wiązanie krążącej PCSK9 z receptorami dla lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) na powierzchni hepatocytów
 - zapobiega to degradacji tych receptorów, a w konsekwencji powoduje zwiększenie ich gęstości występowania i zmniejszenie stężenia frakcji LDL cholesterolu w surowicy krwi

Wskazania:

- pierwotna hipercholesterolemia lub mieszana dyslipidemia u dorosłych

- leczenie skojarzone ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu LDL po zastosowaniu statyny w maksymalnej tolerowanej dawce
- monoterapia lub leczenie skojarzone z innymi lekami hipolipemizującymi u osób, u których statyny są źle tolerowane lub przeciwwskazane
- leczenie skojarzone z innymi lekami hipolipemizującymi dorosłych i młodzieży po 12. rż. z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Leki wiążące kwasy żółciowe

- cholestyramina, kolestipol – żywice jonowymienne (nie dostępne już w Polsce)
- kolesewelam – lek syntetyczny (dostępny)
- mechanizm działania:
 - wiążą kwasy żółciowe zapobiegając ich zwrotnemu wchłanianiu do krwi, usuwają w ten sposób znaczną ich część z krążenia jelitowo-wątrobowego
 - pozbawiona żółci wątroba wytwarza jej więcej z wątrobowych zapasów cholesterolu
 - prowadzi to do wzrostu ekspresji głównych enzymów odpowiedzialnych za syntezę kwasów żółciowych z cholesterolu
 - kompensacyjne działanie prowadzi do zwiększenia wychwytywania cholesterolu LDL z krwi, w wyniku czego zmniejsza się jego stężenie we krwi
 - zmniejszają również stężenie glukozy u pacjentów z hiperglikemią

Wskazania:

- leczenie skojarzone ze statyną i dietą w celu dodatkowego zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji LDL u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem pierwotnej hipercholesterolemii, u których monoterapia statyną nie była wystarczająca do skutecznego kontrolowania hipercholesterolemii
- w skojarzeniu z ezetymibem, ze statyną lub bez niej, u dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, w tym również z hipercholesterolemią rodzinną
- monoterapia w połączeniu z dietą u dorosłych pacjentów z izolowaną pierwotną hipercholesterolemią, u których statyna jest niewskazana lub źle tolerowana

Fibraty

- fenofibrat, ciprofibrat
- mechanizm działania:
 - agoniści receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu α (PPAR- α)
 - działają za pośrednictwem czynników transkrypcyjnych regulujących różne etapy metabolizmu lipidów i lipoprotein

- ✓ zwiększenie ekspresji genu kierującego syntezą lipazy lipoproteinowej, a w efekcie nasilenie katabolizmu triglicerydów i zmniejszenie ich stężenia w osoczu
- ✓ nasilenie aktywności enzymów β -oksydacji kwasów tłuszczowych, a w konsekwencji zmniejszenie syntezy triglicerydów w wątrobie, zwiększenie produkcji apolipoprotein AI i AII, a tym samym syntezy HDL
- nasilenie transportu zwrotnego cholesterolu z tkanek, w tym ze ściany tętnicy, do wątroby
- ponadto zmniejszenie stężenia fibrynogenu, hamowanie agregacji płytek i zmniejsza aktywność płytkowego czynnika wzrostu
- zwiększenie tolerancji glukozy, zmniejszenie stężenia kwasu moczowego

Wskazania:

- ciężka hipertriglicerydemia z małym stężeniem cholesterolu HDL lub bez niego
- mieszana hiperlipidemia, jeżeli stosowanie statyn jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane
- mieszana hiperlipidemia u pacjentów należących do grupy dużego ryzyka wystąpienia schorzeń sercowo-naczyniowych, jako dodatek do leczenia statynami, jeżeli stężenia triglicerydów oraz cholesterolu HDL nie są w wystarczającym stopniu kontrolowane

Kwas nikotynowy

- niacyna - ma właściwości witaminy, ale działanie hipolipemiczne występuje w dawkach wyższych niż witaminowych
- mechanizm działania:
 - zmniejsza napływ kwasów tłuszczowych do wątroby
 - zmniejsza wydzielanie cząsteczek VLDL przez wątrobę i w konsekwencji zmniejsza stężenie zarówno cząsteczek IDL, jak i cząsteczek LDL
 - zwiększa stężenie HDL-C i apoA1 głównie poprzez stymulowanie wytwarzania apoA1 w wątrobie
- skuteczny we wszystkich rodzajach hiperlipemii tak w monoterapii jak w skojarzeniu z innymi lekami
- działanie niepożądane występują u 50% pacjentów – istotnie obniża to korzyści ze stosowania niacyny w leczeniu zaburzeń lipidowych

Kwasy tłuszczowe z grupy omega-3

- pochodne kwasu linolenowego: kwas eikozapentaenowy (EPA) i dokozaheksaenowy (DHA)
- mechanizm działania:
 - nie został w pełni wyjaśniony
 - może częściowo wiązać się z interakcją kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 z PPAR oraz zmniejszeniem wydzielania apoB

- zmniejszają stężenie trójglicerydów, natomiast ich wpływ na inne lipoproteiny jest niewielki

Wskazania:

- profilaktyka i leczenie uzupełniające chorób serca i układu krążenia, m.in. we wtórnej prewencji zawału serca i hipercholesterolemii

Jeżeli nie uzyskano kontroli stężenia trójglicerydów za pomocą statyny lub fibratu, w celu dalszego zmniejszenia stężenia można rozważyć preparaty kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 dostępne na receptę.

Inhibitory białka przenoszącego estry cholesterolu (CEPT)

- anacetrapib – w 2017 r. zakończono badania kliniczne III fazy (REVEAL)
- bezpośrednie hamowanie CEPT – może powodować wzrost stężenia HDL-C o $\geq 100\%$ w sposób zależny od dawki