

Hiperlipoproteinemija i antilipidne tvari

Lovrek, Monika; Zorc, Branka

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 1997, 53, 321 - 335**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:733976>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



STRUČNI RADOVI

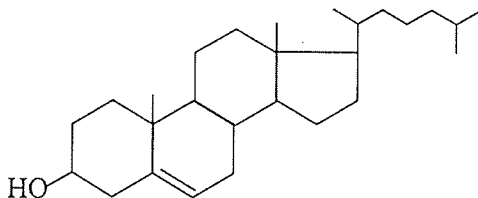
Monika Lovrek i Branka Zorc (Zagreb)

Hiperlipoproteinemija i antilipidne tvari

(Primljeno 10. VIII. 1997)

UVOD

Ateroskleroza je najčešći poremećaj krvnih žila, odgovoran za nastajanje ishemičkih poremećaja različitih organa, uključujući srce i mozak. Aterosklerozne nakupine sastoje se od lipida, najviše od kolesterola i njegovih estera. Postoji vrlo čvrsta povezanost između koncentracije lipida u plazmi i razvoja kardiovaskularnih bolesti, najčešćih uzroka smrti u razvijenim zemljama. Osim toga, hiperlipidemije su povezane s nastankom akutnog pankreatitisa, te uzrokuju i nastanak ksantoma u koži, tetivama i slično (1). Povišena koncentracija lipida u plazmi (hiperkolesterolemija, hiperlipidemija i hiperlipoproteinemija) posljedica je nepravilnosti u metabolizmu ili transportu lipida. Danas se, uz pušenje i hipertenziju, smatra najvažnijim faktorom rizika za razvoj ateroskleroze i ishemijske srca. Rizik je općenito veći kod muškaraca, raste s godinama života, a zavisi i o nasljednim faktorima.



Slika 1: Kolesterol

Kolesterol je steroidni alkohol, esencijalni sastojak staničnih membrana i prekursor sinteze žučnih kiselina i steroidnih hormona (Slika 1) (2, 3). Dio kolesterola unosi se u organizam hranom, a dio se stvara biosintezom. Kako biosinteza kolesterola započinje od acetil-CoA, njegovu nastajanju pridonose

različite tvari te se hranom unosi mnogo potencijalnih prekursora kolesterola. Zbog toga se izostavljanjem iz prehrane namirnica koje sadrže kolesterol ne postižu veći učinci u snižavanju kolesterolemije. Ipak, hrana bogata mastima značajno povećava koncentraciju kolesterola u krvi jer β -oksidacijom masnih kiselina nastaje mnogo acetyl-CoA. Biosinteza kolesterola događa se u jetri (1.5 g dnevno) te djelomično u koži, crijevnoj stijenci, stijenci aorte i reproduktivnim organima (oko 0.5 g dnevno). Nastali kolesterol prelazi u krv kojom se prenosi vezan u lipoproteinima. U jetri i plazmi kolesterol se esterificira. Oko jedne trećine kolesterola iz cirkulacije uklanja se jetrom gdje se hidroksilira i prelazi u žučne kiseline. Te kiseline mogu tvoriti komplekse s kolesterolom. U žučnom mjehuru može doći do kidanja kompleksa, pa se oslobođeni kolesterol taloži oko nekog nukleusa. Tako se stvaraju žučni kamenci. Iz kolesterola u organizmu nastaju i steroidni hormoni. U cirkulaciji je oko 60–80% kolesterola esterificirano. Koncentracija kolesterola u serumu ovisi o više faktora, npr. o tiroksinu koji snižuje njegovu koncentraciju i estrogenim hormonima koji pojačavaju sintezu, ali i izlučivanje kolesterola te ukupno snižuju koncentraciju kolesterola u krvi. Zbog toga se nakon menopauze povisuje koncentracija kolesterola. Koncentracija kolesterola u serumu ovisi i o dobi. Povisuje se s godinama, a najveća je između 45. i 60. godine. Optimalna koncentracija kolesterola u plazmi je ispod 2 g L^{-1} , kao granična smatra se koncentracija od 2.0 do 2.4 g L^{-1} , a kao definitivno povišenje kolesterola smatraju se sve vrijednosti više od 2.4 g L^{-1} (1, 3). Koncentracija kolesterola povećava se u nizu bolesti – dijabetesu, početnoj fazi hepatitisa, opstruktivnom ikterusu, lipoidnoj nefrozi, nefritisu, hipotireozu, kod alkoholizma, pri upotrebi oralnih kontraceptiva ili zbog nepravilne prehrane. Sve su to primjeri tzv. sekundarne hiperkolesterolemije. Primarne nastaju najčešće zbog nasljednog defekta u metabolizmu lipoproteina.

Lipidi su u plazmi vezani na proteine (apolipoproteine) u hidrofilne lipoproteinske komplekse. Lipoproteini su zbog bolje topljivosti pogodan transportni oblik lipida. Prema gustoći mogu se podijeliti u pet skupina: hilomikrone, lipoproteine vrlo niske gustoće (VLDL, very low density lipoproteins), lipoproteine niske gustoće (LDL, low density lipoproteins), lipoproteine srednje gustoće (IDL, intermediate density lipoproteins) i lipoproteine visoke gustoće (HDL, high density lipoproteins). Hilomikroni prenose lipide iz hrane u periferna tkiva. Nastaju u stanicama crijeva, a pretežno su sastavljeni od triglicerida. Ostali lipoproteini prenose endogene lipide. VLDL lipoproteini su manji od hilomikrona, a sadrže pretežno trigliceride, ali i kolesterol, fosfolipide i proteine, a nastaju uglavnom u jetri, odakle prenose lipide u masne stanice. LDL karakterizira relativno visok sadržaj kolesterola. Lipoproteini visoke gustoće sadrže relativno dosta proteina. Od lipida u njima su najviše zastupljeni fosfolipidi. HDL lipoproteini prenose kolesterol iz perifernih tkiva u jetru.

Najviše kolesterola sadrže LDL ili β -lipoproteini. Kolesterol iz HDL ili α -lipoproteina nije štetan, nego, suprotno kolesterolu iz LDL, ima čak zaštit-

no djelovanje i sprečava razvoj koronarnih bolesti. HDL lipoproteini se sintetiziraju u jetri i otpuštaju iz jetre kao diskoidne čestice koje vežu kolesterol u obliku estera, pa se tako uklanja »štetni« kolesterol iz perifernih tkiva (LDL-kolesterol). U jetri se zatim taj kolesterol katabolizira i izlučuje žučnim kiselinama. To je jedini put značajnijeg uklanjanja kolesterola iz organizma. Od ukupnog kolesterola u serumu na HDL-kolesterol otpada tek oko 20%. Najčešće ga žene imaju nešto više od muškaraca, čime se objašnjava da one rjeđe oboljevaju od infarkta miokarda nego muškarci. Male doze alkohola povišuju HDL-kolesterol pa se upotreba alkoholnih pića u malim količinama smatra korisnom.

Hiperlipoproteinemije, tj. povećanje koncentracije lipoproteina u krvi, danas su relativno česte. Prema uzroku dijelimo ih na primarne i sekundarne. Primarne nastaju zbog poremećaja u metabolizmu lipoproteina uslijed defekta na jednom ili više gena. U njihovom liječenju najvažnija je dijeta (smanjenje namirnica životinjskog podrijetla, zasićenih i ukupnih masnoća, smanjenje unosa alkohola, korekcija tjelesne mase). Sekundarne hiperlipoproteinemije posljedica su neke druge bolesti. U tom slučaju prvenstveno se pokušava ukloniti uzrok. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO) postoji pet skupina hiperlipoproteinemija, a njihova klasifikacija prikazana je u tablici 1 (4).

Tablica 1. Klasifikacija hiperlipoproteinemija

Tip hiperlipoproteinemije	Povišeni lipoproteini	Povišeni lipidi		
		Kolesterol	Trigliceridi	Omjer kolesterola i triglicerida
I	hilomikroni	normalan ili povišen	povišeni	< 0.2
IIa	LDL	povišen	normalni	> 1.5
IIb	LDL i VLDL	povišen	povišeni	promjenjiv
III	VLDL s vrlo visokim sadržajem kolesterola	povišen	povišeni	0.3 ≥ 2.0
IV	VLDL	normalan ili povišen	povišeni	promjenjiv
V	hilomikroni i VLDL	povišen	povišeni	0.15–0.6

LIJEKOVI U TERAPIJI HIPERLIPOPROTEINEMIJE

Hiperlipoproteinemija prvenstveno se ispravlja dijetalnom prehranom, uz prestanak pušenja, smanjenje uzimanja alkohola te pojačanu tjelesnu aktivnost. Terapija lijekovima započinje se tek nakon što se mjere predostrožnosti pokažu neuspješne i obvezno se provodi uz dijetalnu prehranu. Nekoliko skupina lijekova primjenjuje se za regulaciju koncentracije lipoproteina: anion-

izmjenjivačke smole, derivati fibrične kiseline i inhibitori 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A reduktaze (inhibitori HMG-CoA reduktaze). Ostali lijekovi, kao što su probukol, omega-3 trigliceridi, nikotinska kiselina i dekstrotiroksin, pripadaju različitim kemijskim skupinama (Tablica 2). Bazične anion-izmjenjivačke smole adsorbensi su žučnih kiselina. Vežu žučne kiseline u gastrointestinalnom traktu u netopljive komplekse koji se izlučuju fecesom. Na taj način je onemogućena normalna apsorpcija žučnih kiselina i njihova enterohepatalna cirkulacija pa ih jetra više sintetizira i tako troši više kolesterola. Najvažniji su lijekovi iz ove skupine kolestiramin i kolestipol. U drugoj su skupini lijekovi koji djeluju na metabolizam lipida, prvenstveno kolesterola. Tu spadaju inhibitori HMG-CoA reduktaze, o čijoj aktivnosti zavisi sinteza kolesterola. Lijekovi, kao što su lovastatin, pravastatin i simvastatin, strukturni su analozi HMG-CoA pa specifično inhibiraju taj enzim. Derivati fibrične kiseline (klofibrat, gemfibrozil, benzaifibrat i fenofibrat) najvjerojatnije aktiviraju lipoprotein lipazu koja odcjepljuje lipide iz lipoproteina te se ubrzava njihov metabolički promet. Omega-3 trigliceridi kompetiraju arahidonskoj kiselini u ciklusu ciklooksigenaze i lipooksigenaze. Mehanizam djelovanja preostalih antilipemika nije potpuno razjašnjen.

Tablica 2. Lijekovi koji reguliraju koncentraciju lipida

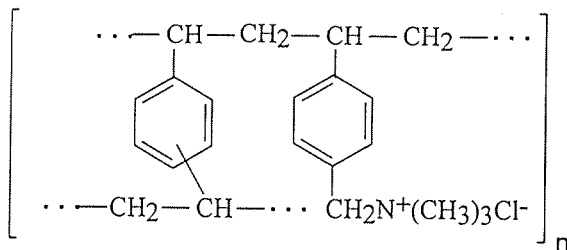
Skupina lijekova	Predstavnik	Glavni lipid kojeg snizuje
Adsorbensi žučnih kiselina	kolestiramin kolestipol kolekstran	kolesterol
Derivati fibrične kiseline i slične tvari	klofibrat gemfibrozil benzaifibrat fenofibrat	trigliceridi i kolesterol
Inhibitori HMG-CoA reduktaze	lovastatin pravastatin simvastatin	kolesterol
Lijekovi različite kemijske strukture	omega-3 trigliceridi probukol dekstrotiroksin	trigliceridi kolesterol kolesterol

Antilipidni lijekovi nisu bili osobito važni u terapiji sve do 1984. godine kada su postali poznati rezultati prvih velikih i dugogodišnjih istraživanja antilipidnih lijekova (1). Tada je na velikom broju bolesnika koji su uz dijetu više od sedam godina uzimali kolestiramin ili placebo, dokazano značajno smanjenje smrtnosti od infarkta (24%) i razvoja angine pectoris (20%). Danas se smatra da smanjenje ukupnog kolesterola u plazmi za 25% kod osoba s hiperlipoproteinemijom smanjuje rizik od koronarnih bolesti za 50%. Stoga se sve više istražuju antilipidne tvari i povećava njihova upotreba.

Kolestiramin

Kolestiramin je bazična anion-izmjenjivačka smola s kvarternim amonijskim funkcionalnim skupinama vezanim na stiren-divinilbenzen kopolimer (Slika 2). Kolestiramin hidroklorid je bijeli do svijetložuti higroskopični prašak bez mirisa ili sa slabim mirisom na amine. Praktički je netopljiv u vodi, alkoholu, kloroformu i eteru.

Kolestiramin pripada skupini adsorbensa žučnih kiselina. Rabi se u kombinaciji s dijetalnom prehranom u liječenju hiperkolesterolemije, osobito tipa II hiperlipoproteinemije. Upotrebljava se preventivno kod ishemičnih bolesti srca u muškaraca srednje dobi s primarnom hiperkolesterolemijom i neučinkovitom dijetalnom prehranom. Kolestiramin se ne apsorbira iz gastrointestinalnog trakta. Adsorbira žučne kiseline tvoreći netopljive komplekse koji se izlučuju fecesom. Smanjuje serumski kolesterol i LDL-kolesterol, te umjereno povećava trigliceride i HDL-kolesterol.



Slika 2: Kolestiramin

Kolestiramin se daje u obliku vodene suspenzije u dnevnim dozama od 12 do 24, odnosno 36 g, u jednoj ili četiri jednake doze. Terapija najčešće traje 3 do 4 tjedna. U sličnim se dozama upotrebljava za liječenje dijareje kod Chronove i radijacijske bolesti. Za uklanjanje svraba kože kod pacijenata s djelomičnom bilijarnom obstrukcijom ili primarnom bilijarnom cirozom daje se u dnevnim dozama od 4 do 8 g. Preporučena je dnevna doza za djecu stariju od 6 godina 240 mg po kilogramu tjelesne mase u podijeljenim dozama. Na tržištu kolestiramin dolazi pod sljedećim zaštićenim imenima: Cholybar, Colestrol, Lismol, Quantalan, Questran i Resincolestiramina.

Nuspojave kolestiramina vezane su uz gastrointestinalni trakt. Tijekom terapije mogu se pojaviti konstipacija, žgaravica, mučnina, povraćanje, dijareja ili vjetrovi i abdominalni bolovi. U velikim dozama kolestiramin može uzrokovati otežanu apsorpciju masnoća i liposolubilnih vitamina iz gastrointestinalnog trakta, hipoprotrombinemiju povezanu s nedostatkom vitamina K ili osteoporozi zbog poremećaja u apsorpciji kalcija i vitamina D. Mogu se javiti osip i svrab na koži, jeziku i perianalnom području. Moguća je i hipovitaminoza A, D, K vitamina i folne kiseline pa se ti vitamini preventivno

daju tijekom cijele terapije kolestiraminom. Ukoliko se uzimaju i drugi lijekovi, npr. diuretici, kardiotonični glikozidi, loperamid, fenilbutazon, barbiturati, tiroidni hormoni, varfarin i neki antibiotici, može doći do smanjenja ili odgađanja njihove apsorpcije. Zbog toga se preporučuje uzimanje drugih lijekova najmanje 1 sat prije ili 4 sata do 6 sati poslije kolestiramina. Kolestiramin se ne propisuje pacijentima s potpunom bilijarnom opstrukcijom te bolesnicima s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom koji ne mogu sintetizirati LDL-receptore.

Kolestipol

Kolestipol je bazična anion-izmjenjivačka smola, kopolimer dietilentriamina i epiklorhidrina (1-klor-2,3-epoksiopropana). Kolestipol hidroklorid je zrnata žuto do narandžasta tvar, netopljiva u vodi, razrijeđenim kiselinama i alkalijama te organskim otapalima.

Kolestipol pripada skupini adsorbensa žučnih kiselina. Djeluje slično kao i kolestiramin. Upotreba im je također slična. Kod nekih pacijenata koji su primali kolestipol i nikotinsku kiselinu primijećena je redukcija tiroksina. Ostale nuspojeve kolestipola vezane su uz gastrointestinalni trakt i iste su kao kod kolestiramina. Uzima se peroralno suspendiran u vodi. Preporučena inicijalna doza od 5 g dnevno postupno se povećava do 30 g u jednoj ili dvije doze. Kolestipol dolazi pod zaštićenim imenima Cholestabyl, Colestid i Lestid.

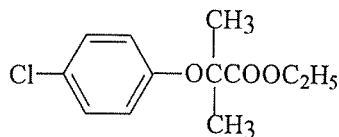
Kolekstran

Kolekstran hidroklorid je po kemijskom sastavu hidroklorid dietilaminoetil-dekstrana. Ta anion-izmjenjivačka smola upotrebljava se kao i kolestiramin, ali u manjim dozama (2 do 3 g dnevno). Dolazi pod zaštićenim nazivima Dexide, Nolidip, Pulsar i Rationale.

Klofibrat

Klofibrat je derivat fibrične kiseline (Slika 3). To je bezbojna do svijetložuta tekućina karakterističnog oštrog mirisa, dobro topljiva u vodi, alkoholu, kloroformu i eteru. Može se davati i u obliku soli s aluminijem ili magnezijem.

Klofibrat se upotrebljava u kombinaciji s dijetalom prehranom u liječenju hiperlipoproteinemije tipa III i hipertrigliceridemije. Smanjuje povišene trigliceride u plazmi te kolesterol, ali s promjenjivim rezultatima. Mehanizam djelovanja nije potpuno razjašnjen. Uspješno se može primijeniti i u pacijenta sa snažnom hipertrigliceridemijom i hiperlipoproteinemijom tipa IIb, IV ili V. Zbog toksičnosti se više ne upotrebljava u profilaksi ishemične bolesti srca. Uobičajena peroralna dnevna doza iznosi 20–30 mg po kilogramu tjelesne mase u dvije ili tri doze nakon jela. Maksimalne dnevne doze su 1.5–2.0 g. Apsorbira se iz gastrointestinalnog trakta i brzo hidrolizira u aktivni meta-



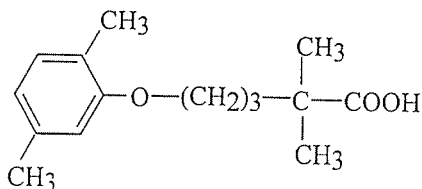
Slika 3: Klofibrat

bolit klorfenoksiizomaslačnu kiselinu (klofibričnu kiselinu), koja se u velikoj mjeri veže za proteine plazme. Vrijeme poluživota u plazmi iznosi 17 sati, a izlučuje se urinom, uglavnom kao konjugat s glukuronskom kiselinom. Najčešće su nuspojave klofibrata mučnina, povraćanje, proljev, dispepsija, vjetrovi i abdominalna bol. Rjeđe su nuspojave povećanje tjelesne mase, glavobolja, vrtoglavica, umor ili pospanost, kožni osip, svrab, alopecija, anemija, leukopenija i smanjenje funkcije jetre. Tijekom terapije povisuje se koncentracija kreatin fosfokinaze što može biti povezano sa slabosti i bolovima u mišićima, osobito kod pacijenata s hipoalbuminemijom. Neke studije pokazuju veću učestalost kolecistitisa, žučnih kamenaca i pankreatitisa kod pacijenata koji su uzimali klofibrat. Klofibrat ne bi smjeli uzimati pacijenti sa smanjenom funkcijom jetre i bubrega, primarnom bilijarnom cirozom, žučnim kamencima i hipoalbuminemijom. Klofibrat može povećati učinke oralnih antikoagulansa pa njihova doza mora biti smanjena na polovinu. Dolazi u interakciju i s drugim lijekovima, npr. antidijabeticima iz skupine sulfonilurea i fenitoinom. Zaštićena su imena klofibrata: Arterioflexin, Atherolipin, Atromidin, Atromid-S, Claripex, Clofi, Clofibrat, Clofirem, Geromid, Lipavil, Lipavlon, Neo Atromid, Novofibrate, Regelan, Regelan N, Sepik i Skleromeze.

Gemfibrozil

Gemfibrozil je kristalinična voštana tvar netopljiva u vodi, topljiva u metanolu, etanolu i kloroformu. Po kemijskom sastavu je derivat fibrične kiseline (Slika 4).

Gemfibrozil se upotrebljava u kombinaciji s dijetalnom prehranom u liječenju hiperlipoproteinemija tipa IIa, IIb, III, IV i V. Indiciran je i u pri-

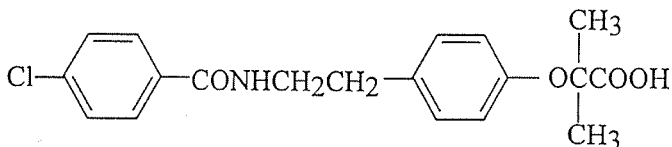


Slika 4: Gemfibrozil

marnoj prevenciji kod ishemičnih bolesti srca. Uobičajena peroralna doza iznosi 1.2 g dnevno podijeljena u dvije doze uzete pola sata prije jutarnjeg i večernjeg obroka. Brzo se apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, a maksimalnu koncentraciju u plazmi dostiže već nakon 1 sat do 2 sata. Vrijeme poluživota u plazmi je kratko, oko 1.5 h. Veže se na proteine plazme, a izlučuje se uglavnom urinom kao glukuronid gemfibrozila i njegovih metabolita. Male količine izlučuju se fecesom. Nuspojave su iste kao kod klofibrata i najčešće su vezane uz gastrointestinalni trakt. Gemfibrozil dolazi pod sljedećim zaštićenim imenima: Elmogan, Gevilon, Bolutol, Decrelip, Fibrocit, Gemlipid, Lipozid, Lipur, Lopid i Trialmin.

Benzafibrat

Benzafibrat je derivat fibrične kiseline kao i prethodne dvije ljekovite tvari (Slika 5).



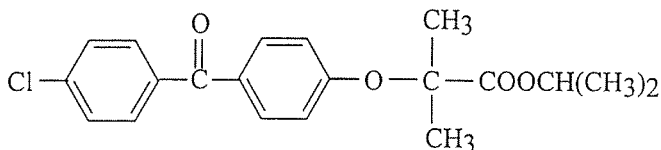
Slika 5: Benzafibrat

Upotreba, brzina apsorpcije iz gastrointestinalnog trakta, vezanje na proteine plazme i vrijeme poluživota slični su kao kod gemfibrozila. Uobičajena je doza je 200 mg triput dnevno uzeta s hranom ili poslije jela. Tablete od 400 mg uzete jednom dnevno također mogu održavati potrebnu koncentraciju benzafibrata u krvi. Veći dio lijeka izlučuje se urinom, polovina doze u nepromijenjenom obliku, a ostatak u obliku metabolita i konjugata s glukuronskom kiselinom. Mali dio doze izlučuje se fecesom. Nuspojave su vezane uz gastrointestinalni trakt i miopatije. U pacijenata koji uzimaju antikoagulanse mora se inicijalna doza antikoagulansa smanjiti na polovinu i korigirati tijekom terapije. Benzafibrat je kontraindiciran kod snažne disfunkcije bubrega. Zaštićena su imena: Béfizal, Bezalip, Bezalip Mono, Cédur, Difaterol, Enlitop, Hadiel i Reducterol.

Fenofibrat

Fenofibrat je još jedan derivat fibrične kiseline (Slika 6).

Upotrebljava se u liječenju hiperlipoproteinemija tipa IIa, IIb, III, IV i V u kombinaciji s dijetalnom prehranom. Na lipide u plazmi djeluje slično kao klofibrat. Smanjuje koncentraciju triglicerida vjerojatno zbog djelovanja na lipoprotein lipazu. Smanjenje LDL-kolesterola prisutno je u pacijenata s hiperlipoproteinemijom tipa IV ili V. Tijekom terapije smanjuje se i HDL-ko-



Slika 6: Fenofibrat

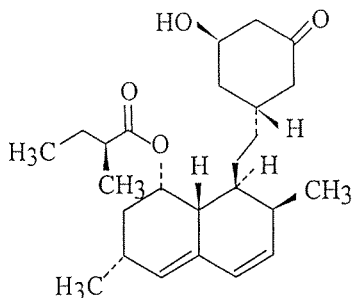
lesterol. Fenofibrat smanjuje koncentraciju kolesterola u većoj mjeri nego klobifrat. Terapijski su učinci komparabilni s benzaifibratom i ciprofibratom, iako je različito djelovanje na lipoproteine. U usporedbi sa simvastatinom manje je djelotvoran u smanjenju koncentracije kolesterola, ali je djelotvorniji u smanjenju koncentracije triglicerida. Potpuno se apsorbira iz gastrointestinalnog trakta uzme li se s hranom. Brzo se hidrolizira u aktivni metabolit fenofibričnu kiselinu koja se veže na albumine plazme. Poluvrijeme eliminacije iz plazme je oko 20 sati. Izlučuje se urinom, uglavnom kao glukuronid i u reduciranom obliku fenofibrične kiseline i njenom glukuronidu.

Uobičajena je inicijalna doza 300 mg dnevno u podijeljenim dozama uzeto s hranom. Dnevna doza za djecu iznosi 5 mg po kilogramu tjelesne mase. Najznačajnije su nuspojave smetnje u gastrointestinalnom traktu. Ostale nuspojave uključuju dermatološke, mišićno-skeletne i neurološke promjene. Kontraindiciran je u pacijenata s bubrežnom disfunkcijom. Metaboliti fenofibrata ne uklanjaju se hemodijalizom zbog čega može doći do akumulacije kod bubrežne insuficijencije. U pacijenata koji uzimaju antikoagulanse, doza antikoagulansa mora se smanjiti za oko trećinu kada počne liječenje fenofibratom, a zatim po potrebi prilagoditi. Zaštićena su imena fenofibrata: Lipanthyl, Lipantil, Liparison, Lipidax, Lipil, Lipo Red, Lipoclar, Lipofene, Liposit, Lipovas, Lipsin, Nolipax, Normalip, Scleril, Secalip, Tilene i Volutine.

Lovastatin

Lovastatin se hipolipemik izoliran iz *Aspergillus terreus* (Slika 7). Upotrebljava se u kombinaciji s dijetalnom prehranom u liječenju hiperkolesterolemija, posebno tipa IIa i IIb hiperlipoproteinemija. Kompetitivni je inhibitor 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A reduktaze (HMG-CoA reduktaze), ključnog enzima u biosintezi kolesterola. Smanjuje sveukupni kolesterol te LDL i VLDL lipoproteine. Pretpostavlja se da lovastatin, kao i ostali inhibitori HMG-CoA reduktaze, djeluje tako da povećava broj LDL-receptora na membranama hepatocita i time pojačava uklanjanje LDL-a iz cirkulacije. Zbog toga su ti lijekovi neučinkoviti kod pacijenata s pomanjkanjem funkcionalnih LDL-receptora (homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija).

Lovastatin je indiciran ukoliko nakon tromjesečne dijeta kolesterol u krvi ne pada ispod 7.8 mmol L^{-1} . Uzima se u početnoj dozi od 20 mg dnevno, uvečer s hranom. Po potrebi doza se povećava na 80 mg dnevno u jednoj ili podijeljenim dozama. Ukoliko pacijent istodobno uzima imunosupresivne lije-



Slika 7: Lovastatin

kove, dnevna doza ne smije biti veća od 20 mg. Lovastatin se apsorbira iz gastrointestinalnog trakta i u jetri hidrolizira u aktivni oblik – β -hidroksisikselinu i tri minorna metabolita. Prolazi kroz dugu i opsežnu prvu pasažu u jetri gdje je njegovo primarno mjesto djelovanja. Samo manje od 5% peroralne doze prelazi u cirkulaciju. Maksimum koncentracije u plazmi dostiže između 2 i 4 sata, a ravnotežnu koncentraciju tek nakon 2–3 dana svakodnevne primjene. Izlučuje se uglavnom putem žuči, oko 85% doze izlazi fecesom, a oko 10% urinom.

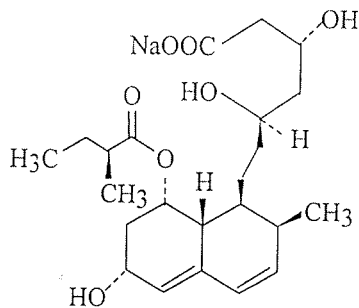
Najčešće su nuspojave smetnje u gastrointestinalnom traktu, glavobolja i kožni osipi. Osim toga, može uzrokovati nejasne vizije, miopatije i promjene koncentracije nekih enzima. Zbog toga je lovastatin kontraindiciran kod pacijenata s akutnim oboljenjem jetre. Kod ostalih osoba potrebno je tijekom terapije pratiti funkciju jetre. Miopatija i slabost mišića povezane su s povećanjem koncentracije kreatin fosfokinaze, a opažene su posebno u pacijenata koji uzimaju lovastatin paralelno s imunosupresivnim lijekovima, gemfibrozilom, nikotinskom kiselinom ili eritromicinom. Lovastatin je potrebno izbjegavati tijekom trudnoće, jer može interferirati u sintezi sterola embrija. Krvarenje i povećanje protrombinskog vremena primijećeno je u pacijenata koji su uzimali lovastatin s kumarinskim antikoagulansima. Zaštićena su imena lovastatina: Artein, Mevacor i Mevinacor.

Pravastatin

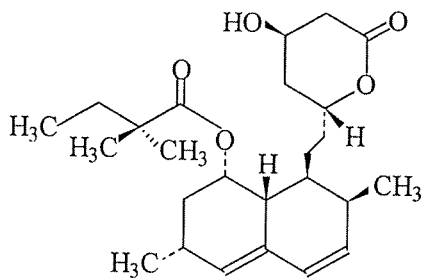
Pravastatin je po kemijskoj strukturi, djelovanju i upotrebi srodan lovastatinu (Slika 8). Daje se u obliku natrijeve soli, u dozama od 10 do 40 mg jednom dnevno prije spavanja. Na tržištu dolazi pod zaštićenim imenima: Lipostat, Prava, Pravachol, Selektine i Selipran.

Simvastatin

Simvastatin je još jedan inhibitor HMG-CoA reduktaze. Upotrebljava se u kombinaciji s dijetalnom prehranom u liječenju primarne hiperkoleste-



Slika 8: Pravastatin



Slika 9: Simvastatin

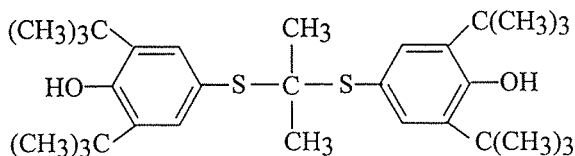
rolemije koja ne odgovara na druge vrste terapije. Djelovanje, upotreba i doze slični su lovastatinu. Apsorbira se iz gastrointestinalnog trakta i hidolizira u aktivnu β -hidroksikiselinu. Detektirana su i četiri druga aktivna i nekoliko inaktivnih metabolita. Simvastatin prolazi opsežnu prvu pasažu u jetri gdje i primarno djeluje. Manje od 5% oralne doze prelazi u cirkulaciju kao aktivni metabolit. Oko 95% simvastatina i β -hidroksikiseline veže se za proteine plazme. Uglavnom se izlučuje putem žuči.

Zaštićena su imena simvastatina: Denana, Liponorm, Sinvacor, Sivastin, Zocor i Zocord.

Probukol

Probukol je bijeli do bezbojni kristalni prašak, netopljiv u vodi, a topljiv u etanolu, propanolu, kloroformu i petroleteru (Slika 10). Upotrebljava se u terapiji hiperlipoproteinemije tipa II. Smanjuje ukupni kolesterol, prvenstveno LDL i HDL lipoproteine. Na serumske trigliceride i VLDL lipoproteine djeluje neznatno.

Uobičajena je doza za probukol dvaput dnevno po 500 mg uz jelo. Ograničeno se i varijabilno apsorbira iz gastrointestinalnog trakta. Maksimalna



Slika 10: Probukol

koncentracija u krvi postiže se nakon 3–4 mjeseca. Akumulira se u masnom tkivu iz kojeg se sporo izlučuje, mjesecima nakon prestanka terapije. Nuspojave su pri upotrebi probukola gastrointestinalne smetnje (vjetrovi, dijareja, abdominalna bol, povraćanje), angioedem, te produljen Q-T interval. Daje se oprezno pacijentima sa srčanim smetnjama kao što su ventrikularne aritmije, kardiovaskularne sinkope ili produljeni Q-T interval. Rizik od pojave aritmija povećan je kod pacijenata koji uzimaju tricikličke antidepresive, antiaritmike ili fenotiazine. Zaštićena su imena probukola: Bifenabid, Lorclo, Lurselle, Pansclerina, Superlipid.

Omega-3 trigliceridi

Omega-3 trigliceridi lipidni su sastojci ulja riba. Najvažnije su među njima doksahexaenska kiselina (DHA) i eikosapentaenska kiselina (EPA). Upotrebljavaju se za liječenje hipertrigliceridemija i kao dodaci prehrani.

Omega-3 trigliceridi su prekursori u sintezi eikosanoida u riba. U organizmu čovjeka reduciraju koncentraciju triglicerida i VLD lipoproteina u plazmi. Kompetiraju arahidonskoj kiselini. Uključujući se u ciklus ciklooksigenaze i lipooksigenaze, utječu na sintezu prostaglandina i leukotriena pa djeluju i kao vazodilatatori, antitrombotici i antiinflamatorici. Interes za ulje morskih riba je sve veći, naročito nakon što je utvrđeno da Eskimi, koji konzumiraju velike količine tog ulja, rjeđe obolijevaju od astme, psorijaze i autoimunih oboljenja, ali nešto češće od hemoragičnih oboljenja i epilepsije. Međutim, zasad ne raspolažemo čvrstim dokazima o pozitivnom djelovanju omega-3 triglicerida na ishemično srce, astmu, reumatoidni artritis i druge autoimune bolesti.

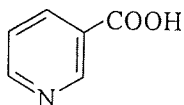
Uobičajena doza je 5 g dvaput dnevno uzeto s hranom. Moguće su nuspojave pri upotrebi omega-3 triglicerida mučnina, podrigivanje i hipervitaminomoza vitaminima A i D. Zbog antitrombotskog djelovanja oprezno se daju osobama s hemoragičnim oboljenjima, pacijentima koji upotrebljavaju antiokoagulanse ili druge lijekove koji utječu na koagulaciju krvi, te astmatičnim pacijentima osjetljivima na aspirin.

Zaštićena su imena mnogobrojna: Agevit EPA, Ameu, Best E.P.A., Biosumom, EFA Plus, Efamol Marine, Eicosapen, E.P.A., EPA, Epacaps, Flowmega, Maxepa, Mega-MaxEPA, Omega-3, Protektin, Pure Omega, SuperEPA 1200 i Tricol Softgels. I neki drugi preparati kao Bionagrol Plus, Efamol Ma-

rine Capsules, Efamol PMS, EPOC Marine, Epopa, Gamma EPA, Gamma Marine, Liparmonyl, Naudicelle plus Epanoil, Omegacelle, Super GammaOil Marine, Vita Glow Maxepa Plus sadrže omega-3 trigliceride.

Nikotinska kiselina

Nikotinska kiselina, osim vitaminskog, posjeduje i značajno hipolipemičko djelovanje. Posebno je djelotvorna kod pacijenata s hiperlipoproteinemijom tipa IIb. U upotrebi su i esteri nikotinske kiseline – nikoklonat i nikomol, te nikofibrat, derivat klofibrata i nikotinske kiseline.



Slika 11: Nikotinska kiselina

Dekstrotiroksin

Dekstrotiroksin je D-tiroksin, koji se od hormona tiroksina razlikuje samo po apsolutnoj konfiguraciji. Natrijeva sol dektrotiroksina je svijetložuti prašak, bez mirisa, topljiv u vodi, alkoholu i slabim lužinama, a gotovo netopljiv u acetonu, kloroformu i eteru. Dekstrotiroksin se upotrebljava za liječenje hiperlipoproteinemije tipa II, jer smanjuje koncentraciju kolesterola, posebno LDL frakcije lipoproteina, a prije se upotrebljavao za liječenje hipotireoze. Upotreba dektrotirozina je vrlo ograničena zbog kardiotoksičnosti koja uključuje anginu pectoris, ekstrasistole i tahikardiju. Ostale su nuspojave nesanica, nervoza, tremor, diureza, gubitak tjelesne mase, znojenje, rumenilo, alopecija, i nepravilnosti u menstrualnom ciklusu. Daje se u dozama od 1 do 8 mg dnevno. Zaštićena su imena dektrotiroksina: Choloxin, Dynothel, Eulipos i Lisolipin.

SAŽETAK

Kolesterol je steroidni alkohol, esencijalni sastojak staničnih membrana i prekursor sinteze žučnih kiselina i steroidnih hormona. Kolesterol i trigliceridi (važni izvori energije) transportiraju se u krvi kao lipoproteini. Lipoproteini su kompleksne čestice građene od slobodnog ili esterificiranog kolesterola, triglicerida, fosfolipida i apolipoproteina. Dijele se prema gustoći na hilomikrone, lipoproteine vrlo niske gustoće (VLDL), lipoproteine niske gustoće (LDL), lipoproteine srednje gustoće (IDL) i lipoproteine visoke gustoće (HDL). Povišena koncentracija lipida u plazmi (hiperkolesterolemija, hiperlipidemija i hiperlipoproteinemija) posljedica su nepravilnosti u metabolizmu ili transportu lipida. Danas se smatra najvažnijim faktorom rizika za razvoj

ateroskleroze i ishemije srca. Ostali su faktori rizika pušenje i hipertenzija. Rizik je općenito veći kod muškaraca, raste s godinama, a zavisi i o nasljednim faktorima. Hiperlipoproteinemija se prvenstveno korigira dijetalnom prehranom, uz prestanak pušenja, smanjenje uzimanja alkohola te pojačanu tjelesnu aktivnost. Terapija lijekovima započinje tek nakon što se mjere predostrožnosti pokažu neuspješne i obvezno se provodi uz dijetalnu prehranu. Nekoliko skupina lijekova primjenjuje se za regulaciju koncentracije lipoproteina: anion-izmjenjivačke smole (kolestiramin, kolestipol, kolekstran), derivati fibrične kiseline (klofibrat, gemfibrozil, bezafibrat, fenofibrat), inhibitori 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A reduktaze (inhibitori HMG-CoA reduktaze) (lovastatin, pravastatin, simvastatin). Ostali lijekovi, kao što su probukol, omega-3 trigliceridi, nikotinska kiselina i dektrotiroksin, pripadaju različitim kemijskim skupinama. Bazične anion – izmjenjivačke smole adsorbensni su žučnih kiselina. Vežu žučne kiseline u gastrointestinalnom traktu u netopljive komplekse koji se izlučuju fecesom. Tako je onemogućena normalna apsorpcija žučnih kiselina. Nedostatak žučnih kiselina u enterohepatičkoj cirkulaciji nadomješta se pojačanom oksidacijom kolesterola. Inhibitori HMG-CoA reduktaze inhibiraju ključni enzim u biosintezi kolesterola. Omega-3 trigliceridi kompetiraju arahidonskoj kiselini u ciklusu ciklooksigenaze i lipooksigenaze. Mehanizam djelovanja preostalih antilipemika nije potpuno razjašnjen. Najčešća su nusdjelovanja antilipidnih lijekova poremećaji u radu gastrointestinalnog trakta.

Danas se smatra da smanjenje ukupnog kolesterola u plazmi za 25% kod osoba s hiperlipoproteinemijom smanjuje rizik od koronarnih bolesti za 50%. Stoga se antilipidne tvari sve više istražuju, a njihova upotreba sve više raste.

(Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska)

Hyperlipoproteinaemia and lipid regulating agents

by M. Lovrek and B. Zorc

S u m m a r y

Cholesterol is a steroid alcohol, an essential component of cell membranes and a precursor of bile-acid and steroid hormone synthesis. Cholesterol and triglycerides (important energy sources) are transported in the blood as lipoproteins. The lipoproteins are complex particles comprising free cholesterol, cholesterol esters, triglycerides, phospholipids and apolipoproteins. They are characterised by their density. There are several types of lipoproteins: chylomicrons, very low-density lipoproteins (VLDL), low-density lipoproteins (LDL), intermediate density lipoproteins (IDL), and high-density lipoproteins (HDL). Elevated lipid concentrations (hypercholesterolaemia, hyperlipidaemia)

mia or hyperlipoproteinaemia) are result of abnormalities in lipid metabolism or plasma lipid transport and are accepted as being a major risk factor in the development of atherosclerosis and ischaemic heart disease. Cigarette smoking and hypertension are also established as risk factors. In general the risk is greater in men, increases with age, and is influenced by a family history. The first-line treatment for hyperlipidaemias is dietary modification and this should be combined with reduction of other risk factors such as cessation of smoking, increasing physical exercise and reducing alcohol intake. Drug therapy should only be initiated after an adequate trial of dietary modification has failed to reduce plasma lipid concentrations sufficiently. Drugs are always used as an adjunct to dietary modification and not substitute for it. Several groups of lipid regulating agents are now available: bile-acid binding resins (cholestyramine, colestipol, cholestyramine), fibric acid derivatives (clofibrate, gemfibrozil, bezafibrate, fenofibrate), and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (HMG-CoA reductase inhibitors) (lovastatin, pravastatin, simvastatin). Other drugs which may be of value include probucol, omega-3 triglycerides, nicotinic acid, and dextrothyrosine. Strongly basic anion-exchange resins combine with the bile acids in the gastro-intestinal tract to form insoluble complexes which are excreted in the faeces. The normal reabsorption of bile acids is thus prevented and this leads to an increased oxidation of cholesterol to bile acids to replace those partially removed from the enterohepatic circulation. HMG-CoA reductase inhibitors block the rate-determining enzyme for cholesterol synthesis, and omega-3 triglycerides compete with the arachidonic acid for inclusion in cyclo-oxygenase and lipoxygenase pathways. The mechanism of action of other lipid regulating agents is still unknown. The most common side-effects of lipid regulating agents are gastro-intestinal disorders.

It is considered that reduction of total cholesterol concentration for 25% reduces the risk of cardiovascular diseases for 50%. That is the reason why the investigation of lipid regulating agents and their use are in permanent progress.

(Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb, A. Kovačića 1, 10000, Zagreb, Croatia)

Literatura – References

- (1) Grupa autora, Medicinska farmakologija, Medicinska naklada, Zagreb, 1993.
- (2) Lubert Stryer, Biokemija, Školska knjiga, Zagreb, 1991.
- (3) Božidar Štraus, Medicinska biokemija, Medicinska naklada, Zagreb, 1992.
- (4) Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 30th Edition (Ur. J. E. F. Reynolds), The Pharmaceutical Press, London, 1993.