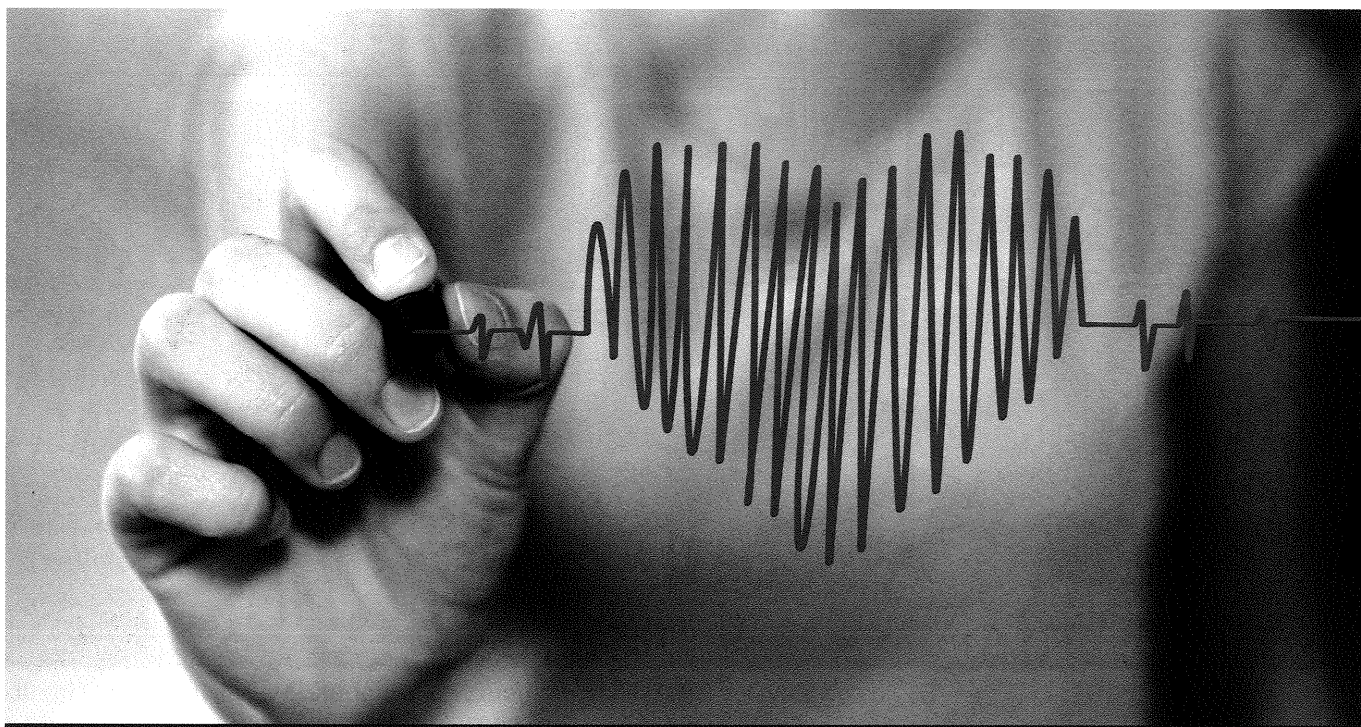




Rizikové faktory kardiovaskulárnych ochorení

Kardiovaskulárne ochorenia predstavujú obrovskú záťaž pre zdravotnícke systémy nielen na Slovensku, ale celosvetovo, postihujú predovšetkým vyspelé krajiny.

Farmakologická liečba hypercholesterolémií pre veľmi rizikových pacientov

Cieľom farmakologickej liečby je predchádzanie kardiovaskulárnym manifestáciám cievnych ochorení, v sekundárnej prevencii je to predchádzanie opakovaniam týchto príhod. Liečba je často razantná a jej cieľom je primárne znižovanie LDL-C na hodnoty podľa ESC/EAS 2019.

Statíny

Statíny sú **zlatým štandardom** v terapii lipoproteinémií a znižovaní LDL-C. Ich mechanizmom účinku je inhibícia HMC-CoA reduktázy. Týmto krokom dochádza k zníženiu produkcie cholesterolu v pečeni a zvýšeniu LDL receptorov v hepatocytoch. Výsledkom sú znížené hladiny cirkulujúceho LDL. Statíny majú aj pleiotropné účinky, ktoré zahŕňajú ovplyvnenie biologickej dostupnosti oxidu dusnatého (NO), mobilizáciu progenitorových endotelových buniek, zníženie aktivity mitogénom aktivovanej proteínkinázy, lipooxygenázy-1, C-reaktívneho proteínu a podobne. U pacientov s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom dochádza k liečbe vysokými dávkami statínov, pretože je potrebná silná redukcia LDL cholesterolu na potrebné hladiny (atorvastatín v dávke 40 – 80 mg a rosuvastatín v dávke 20 – 40 mg). U statínov sú časté hlásené nežiaduce účinky v podobe **myalgie** (pravdepodobne zapríčinené nocebo efektom). V praxi je pri reporte nežiadu-

cich účinkov vhodným riešením zmena statínu, zníženie dávky statínu, prípadne fixná kombinácia s ezetimibom. Statíny v sebe nesú aj riziko rozvoja ochorenia diabetes mellitus 2. typu. Tento nežiaduci účinok je pravdepodobne závislý od dávky a rolu zohráva aj genetický polymorfizmus HMC-CoA reduktázy.

Niektoré statíny sú **metabolizované pomocou enzýmov CYP3A4** (atorvastatín, simvastatín), môže teda dochádzať k interakciám s inhibítormi tohto enzýmu (azolové antimykotiká, makrolidy, kalciové antagonisty, grapefruitová šťava, amiodarón), a tým k zvýšeniu nežiaducich účinkov statínov. U starších pacientov nad 75 rokov je potrebné zvážiť použitie statínov (používame skôr u pacientov vo veľmi vysokom kardiovaskulárnom riziku), dávka sa postupne titruje do dosiahnutia uspokojivých hladín LDL-C.

Ezetimib

Je liečivom, ktoré bráni vstrebávaniu cholesterolu v tenkom čreve inhibíciou Niemann-Pick C1-like proteín (NPC1L1) receptora. Výsledkom je upregulácia LDL receptorov v hepatocytoch, čím dochádza k ešte výraznejšiemu zníženiu cirkulujúceho LDL-C. Uvádza sa, že kombinácia vysokodávkový statín + ezetimib zredukujú LDL-C až o 65 %, zatiaľ čo samotný statín len o 50 %.

Ak nedochádza pri maximálnej dávke statínov v kombinácii s ezetimibom k potrebnému zníženiu LDL-C, treba siahnuť po novších terapiách:

■ **PCSK9 inhibítory** (inhibítory proproteín konvertázy subtilizín/kexín typu 9) – alirocumab a evolokumab. Sú indikované na liečbu primárnej hypercholesterolémie alebo zmiešanej dyslipidémie u pacientov, u ktorých nie je možné podávať statín, prípadne doterajšia liečba inými hypolipidemikami nepriniesla želané výsledky. Môžu sa podávať samostatne alebo v kombinácii. PCSK9 je molekula proteínovej štruktúry, ktorá cirkuluje v krvnom obehu a je zodpovedná za degradáciu, teda zničenie LDL receptora na povrchu pečeňovej bunky, zvýšená aktivita PCSK9 vedie k zníženému vychytávaniu LDL cholesterolu z krvi bunkami pečene, a teda k jeho zvýšeným hladinám v obehu a naopak. Evolokumab je možné použiť aj u pediatrickej populácie nad 10 rokov ako liečbu familiárnej hypercholesterolémie, evolokumab u detí a dospievajúcich vo veku 8 rokov a viac s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou. Podávajú sa subkutánne injekcie, väčšinou raz za dva týždne, prípadne raz za mesiac (vtedy vyššia dávka).

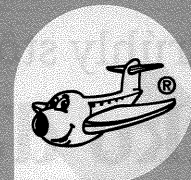
■ **Inklisiran** – má rovnaké indikácie ako PCSK9 inhibítory, je dokonca možný plynulý prechod z týchto monoklonálnych protilátok na inklisiran. Je to dvojláková, malá interferujúca ribonukleová kyselina, ktorá v hepatocytoch využíva interferenčný mechanizmus RNA a riadi katalytické štiepenie mRNA pre proproteínovú konvertázu subtilizínu/kexínu typu 9. Po podaní prvej dávky ako jednorazová subkutánna injekcia sa druhá podáva po 3 mesiacoch a následne každých 6 mesiacov.

■ **Kyselina bempedoová** – je nová molekula, mechanizmus účinku kyseliny bempedoovej spočíva v inhibícii enzýmu adenosíntrifosfát-citrát lyázy (ACL) v pečeni, do tvorby cholesterolu teda zasahuje skôr ako statíny. Kyselina bempedoová vstupuje do biosyntézy cholesterolu ako **proliečivo**, ktoré je najprv potrebné aktivovať acyl-koenzým A syntetázou mastných kyselín s veľmi dlhým reťazcom (ACSVL1). Tento enzým je prítomný v pečeni, jeho neprítomnosť vo svalovom tkanive znižuje riziko vzniku nežiaducich účinkov typických napr. pre liečbu statínmi – myalgia, myopatia, rabdomyolýza. Medzi nežiaduce účinky kyseliny bempedoovej patrí anémia, zníženie hladiny hemoglobínu, bolesť končatín, zvýšené hodnoty pečeňových testov (aspartátaminotransferázy, alanínaminotransferázy), zvýšená hladina kreatinínu a zaujímavé je aj zvýšenie hladiny kyseliny močovej v krvi, čo môže viesť k hyperurikémii, prípadne ku vzniku dny. V prípade výskytu symptómov dny má byť liečba ukončená. Tento nežiaduci účinok sa spája so schopnosťou kyseliny bempedoovej inhibovať renálny tubulárny OAT2 transportér.

Autorka: PharmDr. Jana Michaličková



Celý odborný článok nájdete na www.somfarmaceut.sk



MED-ART



ODBORNÉ
články

Viac
odborných
článkov
a AD testy
nájdete na

www.somfarmaceut.sk

Sledujte na
www.somfarmaceut.sk aj:

BLOG

Miniškola
veterinár

Zdravotní
v rodine

PIATKOVÉ
PODCASTY

dostupné aj na
 Spotify