

Opieka farmaceutyczna w zaburzeniach lipidowych

Niefarmakologiczne i farmakologiczne metody leczenia

Łukasz Marchwiński
Magister farmacji

Wstęp

Zaburzenia lipidowe, inaczej zwane dyslipidemią, charakteryzują się podwyższonym poziomem lipidów i/lub lipoprotein w osoczu krwi [1]. Szacunkowo ponad 20 milionów Polaków choruje na dyslipidemie, predysponuje to do zwiększonego rozwoju miażdżycy, która jest odpowiedzialna za jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie [2].

Zaburzenia lipidowe możemy podzielić na:

- hipercholesterolemię, występującą, gdy stężenie frakcji LDL cholesterolu jest przekroczone $>3\text{mmol/L}$
- dyslipidemię artrogenną - gdy jednocześnie występuje obniżony poziom frakcji HDL ($< 1\text{ mmol/L}$ u mężczyzn i $<1,2\text{ mmol/L}$ u kobiet), podwyższony poziom cholesterolu LDL oraz trójglicerydów we krwi ($1,7\text{-}5,6\text{ mmol/L}$)
- Ciężką hipertriglicerydemię, którą rozpoznaje się gdy poziom trójglicerydów przekracza $5,6\text{ mmol/L}$ [3]
- HiperLp(a)lipoproteinemia - gdzie występuje zbyt duża ilość lipoproteiny A [4]

Miażdżycy odpowiada za 42% zgonów u kobiet i 38% u mężczyzn w wieku poniżej 75 lat, powodując zgon ok. 4 mln ludzi rocznie [5].

Metabolizm tłuszczów

Tłuszcze z pokarmu, aby mogły przejść proces trawienia i wchłaniania, muszą najpierw zostać zemulgowane w przewodzie pokarmowym, głównie poprzez żółć w dwunastnicy. Trawienie zachodzi na granicy faz przy udziale enzymów takich jak lipaza żołądkowa, lipaza trzustkowa, esteraza cholesterolowa i fosfolipaza A₂.

Wchłanianie lipidów zachodzi w jelicie cienkim, po rozpuszczeniu i ustabilizowaniu ich w micelach przez kwasy żółciowe. Następnie transportowane są do enterocytów, gdzie zachodzi ponowna ich resynteza i tworzą się chylomikrony zdolne do dalszego transportu przez limfę.

Cholesterol z posiłków jest wchłaniany w ok. 40%, wymaga do tego udziału transportera NPC1L1. Wchłonięty do enterocytów zostaje związany z białkami i przetransportowany do limfy.

Chylomikrony przedostają się do układu krążenia poprzez przewód piersiowy, następnie przy udziale frakcji HDL otrzymują białka apoE i apoC [6].

Leczenie nefarmakologiczne

Do najważniejszych czynników leczenia nefarmakologicznego należy zmiana trybu życia - zwiększenie aktywności fizycznej, redukcja masy ciała, zmiana diety. Do najważniejszych zaleceń dietetycznych należy włączenie dużej ilości warzyw do jadłospisu, spożywanie nieoczyszczonych węglowodanów, np. pieczywa razowego, ograniczenie tłustych posiłków mięsnych, wędlin, boczku, smalcu, skór drobiowych itp.

Należy zwiększyć udział tłuszczów roślinnych, bogatych w wielonienasycone kwasy tłuszczowe. Ilość spożywanej soli kuchennej nie powinna przekraczać 5g dziennie [7].

Fitoterapia

Do najważniejszych surowców roślinnych stosowanych przy dyslipidemiach należą:

- Monakolina k
- Bergamota
- Czosnek
- Karczoch
- Polikozanol
- Fitosterole

Monakolina K jest związkiem czynnym pochodzącym z ekstraktu z fermentowanego czerwonego ryżu (*Oryza sativa*), przy udziale wyselekcjonowanych szczepów drożdży (*Monascus purpureus*, *M. pilosus*, *M. floricidans* lub *M. Ruber*). Monakolina K strukturalnie jest identyczna z lowastatyną. Mechanizm działania jest tożsamy z działaniem statyn, przez co działania niepożądane i interakcje są również charakterystyczne jak dla tej grupy leków. [8]. Zastosowanie monakoliny K jako nutraceutyka może przynieść korzyść w obniżeniu LDL-C o ok. 10% [9].

Bergamota, owoc *Citrus bergamia*, pochodzący z regionu Calabria we Włoszech, może powodować redukcję całkowitego cholesterolu od 12% do 30%, 7,6% - 40% frakcji LDL-C i 11,5%-39,5% trójglicerydów. [10]. Polifenole zawarte w bergamocie mogą modyfikować funkcje kinazy aktywowanej 5'AMP oraz trzustkowej esterazy cholesterolowej. Flawonoidy redukują stres oksydacyjny związany z utlenianiem się frakcji cholesterolu o niskiej gęstości. Neohesperydyna i naryngenina mogą hamować biosyntezę cholesterolu poprzez inhibicję HMG-CoA ze względu na swoje strukturalne podobieństwo do statyn, jednak nie zostało to jeszcze zwalidowane badaniami [11].

Czosnek, *Allium sativum*, stosowany jest od dawna jako naturalny środek obniżający cholesterol oraz trójglicerydy. Głównym składnikiem czynnym czosnku jest allicyna. Ze względu na jego działanie przeciwzakrzepowe, nie powinien być stosowany u osób stosujących leki obniżające krzepliwość krwi. W badaniach na szczurach wodne roztwory czosnku obniżały poziom trójglicerydów. [12] Czosnek powinno przyjmować się w dawce ok. 5-6 g dziennie, przez co najmniej 2 miesiące, aby wykazał u ludzi umiarkowane działanie obniżające cholesterol [13] [14].

Karczoch swoje działanie zawdzięcza głównie ze względu na zawartość dużej ilości przeciwutleniaczy. Zawarta w nim cynaryna, należąca chemicznie do kwasów fenolowych, ma udowodnione działanie obniżające cholesterol. Kolejnym związkiem czynnym, który w sposób pośredni przez insulinę hamuje biosyntezę cholesterolu jest flawonoid luteolina [15] [16].

Polikozanol to mieszanina alkoholi tłuszczowych pochodzących z trzciny cukrowej. Przyjmuje się, że mają one zdolność hamowania syntezy cholesterolu poprzez wpływ na

HMG-CoA. Udowodniono, że polikozanol nie wpływa w interakcję lekową u osób przyjmujących blokery kanałów wapniowych [17] [18].

Fitosterole ze względu na strukturalne podobieństwo do cholesterolu ograniczają jego wchłanianie się w jelitach. Konkuruje one o transporter NPC1L1 - po wchłonięciu do enterocytów są z powrotem wypompowywane do światła jelita za pomocą transporterów ABC (ABCG5 i ABCG8). Aby uzyskać korzystny efekt obniżający stężenie cholesterolu całkowitego i frakcji LDL należy spożywać 1,5-2 g fitosteroli dziennie [19].

Leczenie farmakologiczne

W miarę postępów wiedzy z biochemii wchłaniania i metabolizmu lipidów opracowano wiele grup leków, różniące się między sobą punktami działania. Możemy podzielić je na:

- żywice jonowymienne
- inhibitory trawienia i wchłaniania tłuszczów
- inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (statyny)
- fibraty
- inhibitory białka PCSK9
- kwas bempiedowy

Żywice jonowymienne aktualnie nie są stosowane w Polsce [20]. Do ich przedstawicieli należą kolestypol, cholestyramina, kolesewelam. Hamują one wchłanianie się tłuszczów z jelit, bardzo często są źle tolerowane. Do działań niepożądanych zaliczyć można zaparcia, bóle brzucha, wzdęcia, a także upośledzenie wchłaniania leków rozpuszczalnych w tłuszczach – witamin, beta-blokerów, diuretyków tiazydowych, tyroksyny, digoksyny, antagonistów witaminy K [21].

Do leków hamujących enzymy trawienne należy Orlistat, który stosowany jest w leczeniu otyłości. Poprzez nieodwracalne łączenie się z miejscem aktywnym lipaz żołądkowo-jelitowych całkowicie hamuje ich działanie. Triacyloglicerole nie ulegają dzięki temu trawieniu i w ok. 30% są wydalane z kałem w postaci niezmienionej. Zmniejsza to istotnie ilość przyjmowanych z posiłkiem kalorii, jednak powoduje bardzo dużo działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego takich jak tłuste stolce o nieprzyjemnym zapachu, biegunki, plamienie tłuszczowe z odbytu i wzdęcia [22].

Kolejnym lekiem jest ezetymib, który hamuje wchłanianie cholesterolu w jelicie czczym poprzez inhibicję białka NPC1L1 transportującego cholesterol do enterocytów [23].

Inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny) zmniejszają biosyntezę cholesterolu w hepatocytach. Największą aktywność wykazuje ona w godzinach nocnych, przez co statyny o krótkim czasie działania powinny być stosowane wieczorem. Zahamowanie jej działania powoduje wzmożoną ekspresję receptorów dla LDL na powierzchni komórek, dzięki czemu zwiększa się wychwyty zwrotny LDL i innych lipoprotein zawierających apolipoproteinę B, co w konsekwencji prowadzi do obniżenia zarówno frakcji LDL-C jak i cholesterolu całkowitego we krwi [24].

Do statyn krótko działających należą lowastatyna i simwastatyna (są one w formie proleku) oraz prawastatyna i fluwastatyna. Długo działającymi statynami są atorwastatyna, rosuwastatyna i pitawastatyna [25].

Zablokowanie reduktazy HMG-CoA ma również konsekwencje dla syntezy związków potrzebnych organizmowi, takich jak skwalen czy koenzym Q10 [26]. Warto w tym przypadku zarekomendować suplementację tych związków osobom podczas kuracji tą grupą leków. Udowodniono, że koenzym Q10 może zmniejszać ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłą niewydolnością serca, natomiast potrzeba dalszych badań czy dodatkowe stosowanie go podczas terapii statynami poprawi wyniki kliniczne [27].

Kolejną popularną grupą leków są fibraty. Zaliczyć do nich możemy fenofibrat, ciprofibrat i bezafibrat. Mechanizm działania tych leków jest złożony, działają agonistycznie na receptor PPAR- α , przez co zwiększają aktywność lipazy lipoproteinowej, zmniejszają syntezę białka apo C3, które hamuje aktywność tego enzymu oraz zwiększają β -oksydację kwasów tłuszczowych, co w konsekwencji powoduje zmniejszenie trójglicerydów we krwi. Fibraty nasilają katabolizm cholesterolu LDL poprzez zwiększenie jego powinowactwa do receptorów LDL. Zwiększają również syntezę białek apo A1 i apo A2 występujących głównie w HDL-C [28].

Do nowoczesnej terapii biologicznej można zaliczyć leczenie inhibitorami białka PCSK9 (proproteinowa konwertaza subtylizyny/keksyny 9). Jest to białko występujące głównie w hepatocytach, w mniejszym stopniu w jelitach, mózgu i nerkach. Cząsteczki PCSK9 prowadzą do zmniejszenia liczby receptorów dla LDL (LDLR) wewnątrz hepatocytu, wydzielane są także do krwioobiegu. Utworzone kompleksy LDLR-PCSK9 prowadzą do endocytozy i degradacji LDLR w lizosomach hepatocytów. Inhibitory białka PCSK9 prowadzą do zwiększenia ilości LDLR, a więc do zwiększenia wychwytu LDL i zmniejszenia jego stężenia w krążeniu. Do leków tej grupy możemy zaliczyć przeciwciała monoklonalne: ewolokumab i alirokumab. Do najczęstszych działań niepożądanych tej grupy leków możemy zaliczyć: bóle mięśniowe, pleców, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej [29].

Nowoczesnym lekiem hamującym syntezę białek PCSK9 jest inlisiran. Jest to cząsteczka siRNA, która ingeruje w materiał genetyczny komórek i ogranicza wytwarzanie tych białek. Lek podawany jest dwukrotnie w ciągu roku, a powoduje spadek stężenia LDL-C nawet o 52% [30].

Kolejnym lekiem do walki z hipercholesterolemią jest kwas bempediowy. Jest to prolek, który po aktywacji hamuje liazę ATP-cytrynianową (ACL), która jest jednym z enzymów niezbędnych do biosyntezy cholesterolu. W badaniach klinicznych udowodniono, że obniża on cholesterol, jednak powoduje dużo działań niepożądanych, w tym wzrost stężenia transaminaz wątrobowych, krwimocz, wzrost ciśnienia krwi, problemy z oddychaniem, nudności i wymioty [31].

Bibliografia

1. <https://ncez.pzh.gov.pl/choroba-a-dieta/choroby-ukladu-krazenia/zaburzenia-lipidowe-zalecenia-i-jadlospis-2-2/>
2. https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn/article/view/98309
3. <https://diag.pl/pacjent/artykuly/dyslipidemia-czyli-zaburzenia-gospodarki-lipidowej-objawy-i-charakterystyka/>
4. <https://www.mp.pl/pacjent/chorobawienkowa/zapobieganie/62073,zaburzenia-lipidowe>
5. Monakolina K – naturalna statyna, Mirosław Malec, Farm Pol, 2019, 75(7): 365–368
6. *Biochemia Harpera*. Ilustrowana. Victor W. Rodwell, David A. Bender, Kathleen M. Botham i in. Red. nauk. tłum. Ryszard T. Smoleński. PZWL. Wydanie 7. 2018
7. Prawidłowa dieta może zapobiegać ryzyku wystąpienia udaru, Katarzyna Wolnicka, Instytut Żywności i Żywienia w Warszawie
8. Monakolina K – naturalna statyna, Mirosław Malec
9. Monakolina — pomost między prozdrowotną modyfikacją diety, a farmakoterapią hipercholesterolemii, Beata Wożakowska-Kapłon, Paweł Salwa, Folia Cardiologica 2016 tom 11, nr 4, strony 318–326
10. Effect of bergamot on lipid profile in humans: A systematic review, Itziar Lamiquiz-Moneo, Jaime Giné-González et. al., CRITICAL REVIEWS IN FOOD SCIENCE AND NUTRITION 2020, VOL. 60, NO. 18, 3133–3143
11. Clinical application of bergamot (*Citrus bergamia*) for reducing high cholesterol and cardiovascular disease markers, Mirielle C. Nauman and Jeremy J. Johnson, Integr Food Nutr Metab . 2019 March ; 6(2)
12. Medicinal plants in treatment of hypertriglyceridemia: A review based on their mechanisms and effectiveness, Hamid Mollazadeh, Davood Mahdian, Hossein Hosseinzadeh, Phytomedicine Volume 53, February 2019, Pages 43-52
13. Czosnek a nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemia. Przegląd literatury i badań klinicznych, Stanisław Surma, Monika Romańczyk, Maciej R. Czerniuk, Krzysztof J. Filipiak, Folia Cardiologica 2021 tom 16, nr 5, strony 303–310
14. Fitofarmaceutyki oparte na dowodach naukowych kompendium leczniczych produktów ziołowych, Sarah E. Edwards, Ines da Costa Rocha, Elizabeth M. Williamson, Michael Heinrich, red. Naukowa wydania polskiego Mirosława Krauze-Baranowska, PZWL, 2022, s. 94
15. Fitofarmaceutyki oparte na dowodach naukowych kompendium leczniczych produktów ziołowych, Sarah E. Edwards, Ines da Costa Rocha, Elizabeth M. Williamson, Michael Heinrich, red. Naukowa wydania polskiego Mirosława Krauze-Baranowska, PZWL, 2022, 165-166
16. KARCZOCH ZWYCZAJNY (CYNARA SCOLYMUS) – INNOWACYJNY SUROWIEC O BOGATYCH WŁAŚCIWOŚCIACH LECZNICZYCH, Dorota Teterycz , Monika Michalak-Majewska, Zeszyty Problemowe Postępów Nauk Rolniczych nr 593, 2018, 87–100
17. Physiological Activities of Policosanol Extracted from Sugarcane Wax, Yeon-su Jang, Dae-eun Kim, Eunyong Han, Joohee Jung, Natural Product Sciences 2019, 25(4) : 293-297
18. Effects of policosanol on older hypercholesterolemic patients consumed calcium channel blockers, Lilia Fernández-Dorta, Julio César Fernández-Travieso, José Illnait-Ferrer, Sarahi Mendoza-Castaño, et. al., Revista CENIC. Ciencias Biológicas, 2018, vol. 49, no. 3
19. Phytosterols, Cholesterol Control, and Cardiovascular Disease, Marangoni, F.; Corsini, A.; Manzato, E.; Marrocco, W.; Martini, D.; Medea, G.; Visioli, F., 2021 13, 2810
20. http://hipercholesterolemia.com.pl/Leczenie_farmakologiczne,19,57.html
21. <https://www.mp.pl/pacjent/cholesterol/hipercholesterolemia/316556,hipercholesterolemia-leczenie-leki-na-hipercholesterolemie>
22. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/26259/characteristic>

23. <https://www.termedia.pl/Ezetymib-jeden-z-kluczowych-lekow-w-terapii-hipercholesterolemii,98,48002,1,1.html>
24. <https://aptekarz.pl/statyny-charakterystyka-dzialanie-interakcje/>
25. FARMAKOLOGIA I TOKSYKOLOGIA Mutschlera IV wyd. 2015, E. Mutscher, G. Geisslinger, H.K. Kroemer, S. Menzel, P. Ruth,
26. Bełtowski J, Wójcicka G, Jamroz-Wiśniewska A Adverse effects of statins - mechanisms and consequences.. Curr Drug Saf. 2009 Sep;4(3):209-28
27. Koenzym Q10 i zastoinowa niewydolność serca: zmieniające się dowody naukowe Christopher M. Florkowski, Sarah L. Molyneux, Joanna M. Young ,Kardiologia Polska 2015; 73, supl. III: 23–30
28. Fenofibrat — miejsce we współczesnej farmakoterapii, Piotr Chruściel, Maciej Banach, Forum Medycyny Rodzinnej, 2015 Tom 9, Nr 4
29. Inhibitory PCSK9 – nowa terapia hipolipemizująca, Kamil Janikowski, Małgorzata Lelonek, Folia Cardiologica 2015, tom 10, nr 3, s 178-182
30. Inkalisiran – nowy oręż w zwalczaniu hipercholesterolemii. Iwona Kazimierska, <https://www.termedia.pl/poz/Inkalisiran-nowy-orez-w-zwalczaniu-hipercholesterolemii,41516.html>
31. <https://go.drugbank.com/drugs/DB11936>[[<https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/bempedoic-acid-oral-route/description/drg-20484223>