Farmacie 3/05 12.4.2005 10:51 Stránka 103
proLékaře.cz | 23.7.2025

PŘEHLEDY A ODBORNÁ SDĚLENÍ

ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE
Ročník LIV – Číslo 3 – KVĚTEN 2005

NOVÉ PERSPEKTÍVNE SMERY V LIEČBE DYSLIPIDÉMIÍ

ADAMEOVÁ A., KUŽELOVÁ M., ŠVEC P.

Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Katedra farmakológie a toxikológie

SÚHRN

Nové perspektívne smery v liečbe dyslipidémií

Zvýšená hladina lipidov je významným rizikovým faktorom kardiovaskulárnych ochorení. Redukciou hladín lipidov sa znižuje morbidita a mortalita na tieto ochorenia. Statíny významnou mierou prispeli k pokroku v liečbe kardiovaskulárnych chorôb a doteraz sú v liečbe dyslipidémií najúčinnejšie. Intolerancia, možný výskyt závažných nežiaducich účinkov a nedostatočné dosiahnutie cieľových hladín lipidov limitujú u niektorých pacientov ich použitie. Aj to je dôvodom snahy o vývoj nových hypolipidemík. Práca prináša prehľad nových skupín potenciálnych liečiv, ktoré na rôznej úrovni ovplyvňujú osud cholesterolu v organizme z hľadiska fyziologického a farmakologického. Nové molekuly ovplyvňujúce vstrebávanie cholesterolu, ACAT inhibítory, MTP inhibítory, antagonisty farnezylového receptora X a SREBP-SCAP ligandy predstavujú nové látky s potenciálnym hypolipidemickým a antiaterosklerotickým účinkom.

K ľ ú č o v é s l o v á: fytosteroly – ACAT inhibítory – MTP inhibítory – antagonisty farnezylového receptora X – dyslipidémia

Čes. slov. Farm., 2005; 54, 103–108

SUMMARY

Novel Perspective Approaches to the Therapy of Dyslipidaemias

Elevated lipid concentration is an important risk factor of cardiovascular diseases. Morbidity and mortality of these diseases are decreased by the reduction of lipid levels. Statins have significantly contributed to the improvement of cardiovascular diseases therapy and have been the most potent of the currently available lipid-modifying therapies so far. Intolerance, possible adverse events, and a failure to achieve target lipid levels may limit their use in some patients. This is also the reason for the development of new hypolipidemics. This paper deals with new potential hypolipidemic drugs which influence the fate of cholesterol in the organism from both physiological and pharmacological points of view. The new substances, such as cholesterol absorption inhibitors, ACAT inhibitors, MTP inhibitors, farnesoid receptor X antagonists, and SREBP-SCAP ligands represent the novel agents with potential hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities.

K e y w o r d s: phytosterols – ACAT inhibitors – MTP inhibitors – farnesoid receptor X antagonists – dyslipidaemia

Čes. slov. Farm., 2005; 54, 103–108 *Má*

Zvýšená hladina cholesterolu, predovšetkým vo forme malých denzných lipoproteínov skupiny LDL, predstavuje základný rizikový faktor pre vznik a vývoj aterosklerotických cievnych ochorení. Z nich hlavne ischemická choroba srdca a náhla cievna mozgová príhoda predstavujú ochorenia, ktoré sa výrazne podieľajú na každoročne stúpajúcej chorobnosti a úmrtnosti obyvateľstva. Výsledky početných klinických štúdií dokázali, že redukciou hladín aterogénnych lipoproteínov sa morbidita a mortalita na tieto ochorenia znižuje. Pokles LDL cholesterolu o 1 % môže redukovať výskyt kardiovaskulárnych príhod o 1,7 % [1].

V klinickej praxi sa na ovplyvnenie hladín lipidov v krvi používajú rôzne skupiny liečiv. Národným lipidovým konsenzom-2 je odporúčaných k liečbe dyslipidémií popri úprave životného štýlu niekoľko skupín liečiv. Kritériom zadelenia liečiv do skupín je ich vplyv na hladinu cholesterolu a triacylglycerolov. Statíny a živice ovplyvňujú predovšetkým hladinu cholesterolu a fibráty a deriváty kyseliny nikotínovej

proLékaře.cz | 23.7.2025

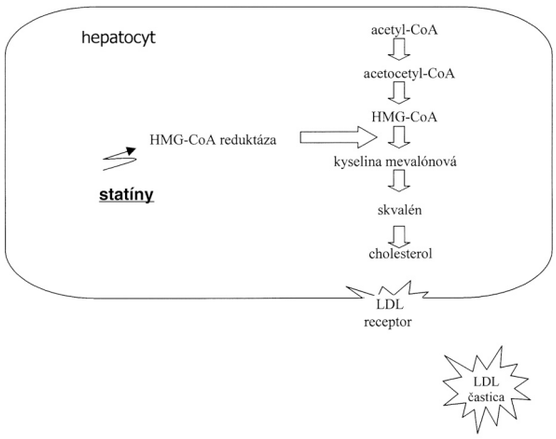
ovplyvňujú hladinu cholesterolu aj triacylglycerolov [2, 3].

Význam statínov v terapii dyslipidémií a obmedzenia v ich použití

Statíny, ktoré významnou mierou prispeli k pokroku v liečbe dyslipidémií a aterosklerózy, predstavujú v súčasnosti najpoužívanejšiu skupinu hypolipidemík. Inhibujú kľúčový enzým syntézy cholesterolu: hepatálnu 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzým A reduktázu (HMG-CoA) (obr. 1). Statíny okrem toho redukciou tvorby cholesterolu kompenzačne zvyšujú expresiu LDL receptorov na povrchu hepatocytov. Dochádza k zvýšenému vychytávaniu LDL častíc a poklesu ich hladín v krvi [4].

Jednotlivé statíny v závislosti na dávke znižujú hladinu LDL častíc o 25–40 %. Lipidový profil zlepšujú tiež miernym zvýšením hladín HDL častíc [5]. Medzi doteraz používané statíny bol v minulom roku zaradený rosuvastatín. Zo všetkých dostupných statínov je najúčinnejší. Rosuvastatín v dávke 10–80 mg v porovnaní so simvastatínom v rovnakej dávke redukuje hladinu LDL cholesterolu o 12–18 % účinnejšie. Rovnako vykazuje spomedzi dostupných inhibítorov HMG-CoA reduktázy najvýznamnejší pozitívny vplyv na hladinu HDL cholesterolu [6].

Ukazuje sa, že účinok statínov sa pri liečbe kardiovaskulárnych chorôb nedá pripočítať iba ich účinku na hladinu lipidov a že statíny majú aj ďalšie pleiotropné účinky. Statíny preukázali okrem hypolipidemických účinkov protizápalové, antikoagulačné a antitrombogénne účinky. Redukcia C-reaktívneho proteínu a rôznych cytokínov, inhibícia agregácie trombocytov, ovplyvnenie hladiny fibrinogénu a viskozity plazmy predstavujú ďalšie účinky statínov, ktoré zlepšujú priebeh kardiovaskulárnych ochorení. Ďalším dôležitým protektívnym účinkom statínov je stimulácia syntézy oxidu dusnatého [5, 7, 8].



Obr. 1. Vplyv statínov na kľúčový enzým syntézy cholesterolu HMG-CoA reduktázu

Aj napriek významnému hypolipidemickému účinku statínov existujú okolnosti, ktoré u niektorých pacientov obmedzujú ich použitie v terapii dyslipidémií. Intolerancia, nežiaduce účinky a nedostatočná redukcia hladín cholesterolu sú hlavnými obmedzeniami použitia statínov.

Vznik závažných, myotoxických nežiaducich účinkov, ako je myalgia, myopatia, myoglobinúria, rabdomyolýza a zvýšená hladina kreatínkinázy, je najvážnejším dôvodom na prerušenie terapie. Na Slovensku bolo v rokoch 1998–2002 v Národnom centre pre nežiaduce účinky liečiv Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv hlásených 17 takýchto prípadov [9]. Nežiaduce účinky, ktoré mali vzťah k myotoxicite, boli príčinou deregistrácie cerivastatínu.

Tab. 1. Nové potenciálne hypolipidemiká, ich mechanizmus účinku a vplyv na dyslipidémie

Farm. skupina	mechanizmus účinku	účinok
fytosteroly	podobná chemická štruktúra, kompetícia s cholesterolom o zabudovanie do lipoproteínov	vznik lipoproteínov obsahujúcich fytosteroly, ktoré nie sú metabolizované, sú vylúčené
ACAT inhibítory	inhibícia enzýmu ACAT, ktorý katalyzuje esterifikáciu cholesterolu	inhibícia ACAT-1 ⇒ blokáda vzniku penových buniek inhibícia ACAT-2 ⇒ pokles aterogénnych lipoproteínov v krvi
MTP inhibítory	inhibícia mikrozomálneho proteínu zabezpečujúceho spojenie apo B s esterifikovaným cholesterolom a triacylglycerolmi	pokles lipoproteínov obsahujúcich apo B
antagonisty farnezylového receptora X	inhibícia farnezylového receptora X, ktorého stimulácia vedie k vylučovaniu žlčových kyselín do žlče a ich cirkulácií v enterohepatálnom obehu	pokles solubilizácie, absorbcie tukov, pokles LDL častíc
SREBP-SCAP ligandy	stimulácia SREBP – SCAP cesty	zvýšená expresia LDL receptorov, pokles LDL častíc

proLékaře.cz | 23.7.2025

Druhým obmedzením použitia statínov je nemožnosť dosiahnuť cieľové hladiny lipidov. Hoci statíny predstavujú najúčinnejšie liečivá znižujúce hladinu cholesterolu, nie všetci pacienti s vysokým kardiovaskulárnym rizikom dosahujú cieľové hladiny. Títo pacienti sa i naďalej považujú za vysokorizikových [10]. Úprava dávky statínov alebo ich kombinácia s inými hypolipidemikami je riešením umožňujúcim znížiť výskyt kardiovaskulárnych príhod u týchto pacientov. Zvýšenie dennej dávky statínov ako aj ich kombinácia s fibrátmi obvykle však vedie k popri výraznejšej hypolipidemickej účinnosti aj k väčšiemu výskytu nežiaducich účinkov statínov [11].

Indikovať statíny sa neodporúča ani u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou. U týchto pacientov s mutáciou génu kódujúceho LDL receptor, sú statíny relatívne neúčinné [12].

Je plauzibilné, že spomenuté limity použitia statínov ako aj hlbšie spoznanie osudu cholesterolu v organizme podnietili syntézu nových hypolipidemík (tab. 1).

Novšie prístupy v terapii dyslipidémií, ktoré ovplyvňujú absorbciu cholesterolu

Ezetimib

V nedávnom období sa skupina hypolipidemík rozšírila o nové liečivo. V roku 2003 bol v štátoch Európskej Únie procedúrou vzájomného uznávania zaregistrovaný ezetimib. V porovnaní so živicami, ktoré narušujú enterohepatálny obeh žlčových kyselín a tieto sa vo zvýšenej miere vylučujú stolicou, ezetimib pôsobí iným mechanizmom. Najvyššia koncentrácia ezetimibu bola zistená v kefkovitom leme enterocytov, a preto sa predpokladá, že účinkuje blokádou transportného proteínu zodpovedného za vstrebávanie cholesterolu [13, 14]. Inhibícia vstrebávania cholesterolu solubilizovaného žlčovými kyselinami zamedzí po esterifikácii možnej inkorporácii do jadra chylomikrónov. Klesá podiel cholesterolu prúdiaceho do pečene a kompenzačne sa zvyšuje množstvo LDL receptorov [15].

Zistilo sa, že optimálna dávka ezetimibu je 10 mg/deň [16]. Pri tejto dávke klesá absorpcia cholesterolu o 54 % a hladina LDL cholesterolu sa znižuje približne o 20 % [17–19]. Ezetimib nie je substrátom izoenzýmov CYP 450, čo umožňuje jeho kombináciu so statínmi a inými liečivami metabolizovanými týmto enzýmom [19]. Súčasná liečba ezetimibom so statínmi sa ukázala vysoko účinná a dobre tolerovaná. Napríklad dvojkombinácia ezetimibu (10 mg/deň) s atorvastatínom (10 mg/deň) spôsobila rovnaké zníženie hladiny LDL cholesterolu ako monoterapia vysokou dávkou (80 mg/deň) atorvastatínu [20]. Užívanie ezetimibu so statínmi je vysoko účinné aj u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou [21].

V budúcnosti sa plánujú uskutočniť klinické štúdie kombinovanej terapie ezetimibu s ďalšími hypolipidemikami a niektorými liečivami, ktoré majú vzťah k metabolizmu lipidov, napríklad s glitazónmi [14].

Fytosteroly

Novšiu potenciálnu skupinu hypolipidemík predstavujú fytosteroly. Doposiaľ sa identifikovalo viac ako 40 fytosterolov. ß-sitosterol, campesterol a stigmasterol sú najznámejšie fytosteroly. Nasýtené analógy fytosterolov sa niekedy zaraďujú do tejto skupiny a správnejšie sa označujú ako fytostanoly. Fytosteroly a fytostanoly ako komponenty stravy inhibujú intestinálnu absorpciu diétneho aj endogénneho cholesterolu. Mechanizmus účinku fytosterolov úzko súvisí s ich chemickou štruktúrou. Fytosteroly majú sterolový skelet zhodný s cholesterolom, líšia sa iba postranným uhlíkovým reťazcom. Súťažia s cholesterolom o zabudovanie do miciel. Vznikajú micely, ktoré po absorpcii nepodliehajú metabolizmu a sú v nezmenenej forme vylúčené do žlče [22]. Fytosteroly okrem toho stimulujú expresiu ABC transportéra, ktorý zvyšuje eflux cholesterolu z intestinálnej bunky do lúmenu čreva [23]. Fytosteroly a ich nasýtené anológy uvedenými mechanizmami znižujú hladinu aterogénneho LDL cholesterolu o 10–15 % [19, 24].

Hypolipidemický efekt fytosterolov bol dokázaný v mnohých klinických štúdiách. Všetky výsledky preukázali takmer rovnakú redukciu totálneho cholesterolu. Zaznamenali sa však malé rozdiely v ovplyvnení hladín HDL cholesterolu a triacylglycerolov [25].

Efekt fytosterolov sa prejavuje pri konzumácií väčšieho množstva (2–3g/deň). Ďalšie zvyšovanie dávky fytosterolov ovplyvňuje hladinu cholesterolu len minimálne [26]. Konzumácia fytosterolov nie je spojená s výskytom závažných nežiaducich účinkov. Zníženie hladín α, ß karoténu, a vitamínu E sa odporúča kompenzovať zvýšeným príjmom čerstvého ovocia a zeleniny [19]. Pri konzumácií fytosterolov bol pozorovaný vplyv veku na ovplyvnenie hladiny LDL cholesterolu. U starších ľudí konzumácia fytosterolov znižuje výraznejšie hladinu LDL častíc [25].

Súčasné dodržiavanie nízkotukových diét a užívanie statínov prehlbuje hypolipidemický efekt fytosterolov. Dokázalo sa, že užívanie statínov a konzumácia margarínov obohatených o fytosteroly znižuje hladinu cholesterolu na hodnoty, ktoré sa inak dosahujú pri použití dvojnásobnej dávky statínu v monoterapii [26, 27].

Fytosteroly sú lipofilné látky, a preto vhodným vehikulom pre ich inkorporáciu do stravy sú margaríny. Krémové syry, dressingy a jogurty možno tiež použiť ako vehikulum [25]. Technologický problém solubilizovať tieto lipofilné látky sa vyriešil esterifikáciou s mastnými kyselinami, napríklad s kyselinou olejovou [19].

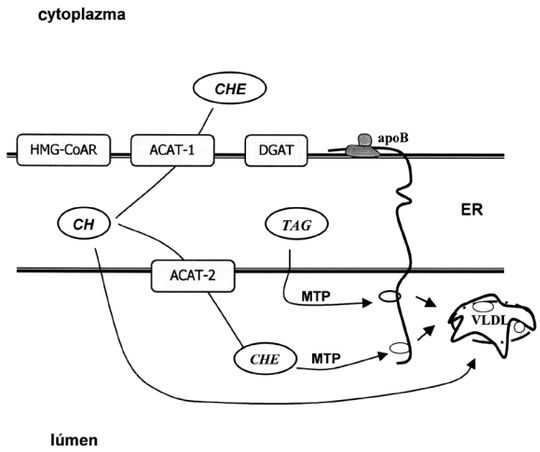
Aj napriek tomu, že bol zaznamenaný len mierny hypolipidemický účinok fytosterolov, ich konzumácia sa odporúča hlavne u pacientov s miernou hypercholesterolémiou. Vysoká cena potravín obohatených fytosterolmi a fytostanolmi môže byť určitým obmedzením ich konzumácie.

Ďalšie perspektívne skupiny hypolipidemík

ACAT inhibítory

Cielené biochemické sledovania osudu cholesterolu v organizme poukázali na významnú katalytickú úlohu enzýmu acyl CoA: cholesterol acyltransferázy (ACAT). Enzým ACAT zodpovedá za vznik esterifikovaného cho-

proLékaře.cz | 23.7.2025



Obr. 2. Lokalizácia izoforiem enzýmu acyl CoA: cholesterol acyltransferázy
HMG-CoAR – 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzým A reduktáza, ACAT-1 – acyl CoA: cholesterol acyltransferáza 1, ACAT-2 – acyl CoA: cholesterol acyltransferáza 2, DGAT – diacylglycerol acyltransferáza, CHE – esterifikovaný cholesterol, CH - voľný, neesterifikovaný cholesterol, apoB – apolipoproteín B, TAG – triacylglyceroly, MTP – mikrozomálny transportný proteín, ER – endoplazmatické retikulum, VLDL – lipoproteíny s veľmi nízkou hustotou

lesterolu, ktorý môže byť zabudovaný do jadra aterogénnych lipoproteínov. Esterifikácia cholesterolu je regulovaná ďalším enzýmom lecithin: cholesterol acyltransferázou (LCAT). Pôsobením LCAT vzniká esterifikovaný cholesterol, ktorý tvorí jadro HDL častíc [28, 29].

ACAT sa nachádza v ľudskom organizme najmenej v dvoch izoformách. Jednotlivé izoformy sa líšia výskytom v organizme a lokalizácou na endoplazmatickom retikule. ACAT-1 sa nachádza prevažne v makrofágoch a v tkanivách so steroidnou aktivitou. Je lokalizovaná na cytoplazmatickej strane endoplazmatického retikula. Izoforma ACAT-2 je exprimovaná vo všetkých telových bunkách na luminálnej strane endoplazmatického retikula. Pečeň a tenké črevo sú tkanivá s jej najvyššou aktivitou [15, 30] (obr. 2).

Enzým ACAT ovplyvňuje dyslipidémie a priebeh aterosklerózy niekoľkými mechanizmami. Katalýza esterifikácie cholesterolu, následná tvorba aterogénnych lipoproteínov v pečeni a absorbcia chylomikrónov z tenkého čreva predstavujú jeho najdôležitejší mechanizmus. Esterifikácia cholesterolu v makrofágoch je ďalší proces, ktorým enzým ACAT prispieva k rozvoju aterosklerotických plakov. Potreba vyvíjať nové liečivá, ktoré by pôsobili ako inhibítory enzýmu ACAT, vyplynula z poznatku, že inhibícia enzýmu ACAT môže viesť k redukcii cirkulujúcich aterogénnych lipoproteínov, ako aj k nižšej akumulácií penových buniek v aterosklerotických plakoch.

Predpokladaný hypolipidemický účinok ACAT inhibítorov sa potvrdil na rôznych patologických modeloch zvierat [30–44]. ACAT inhibítory znížili v makrofágoch podiel penových buniek, cytokínov a metaloproteináz [31–33]. Tieto liečivá okrem hypolipidemického a priameho antiaterosklerotického účinku preukázali v experimentoch aj ďalšie účinky, ktoré priaznivo ovplyvňujú

Tab. 2. Prehľad protektívnych účinkov ACAT inhibítorov v procese aterogenézy

Protektívny účinok ACAT inhibítorov v procese aterosklerózy
❑ inhibícia ACAT v pečeni, tenkom čreve, makrofágoch
❑ antioxidačný účinok
❑ stimulácia produkcie žlčových kyselín
❑ stimulačný účinok na aktivitu LDL receptorov v pečeni
❑ inhibícia syntézu cholesterolu
❑ inhibícia cholesterolesterázy, LCAT
❑ inhibícia väzby, uptake a degradácie acLDL
❑ inhibícia sekrécie apo B

ACAT inhibítory – inhibítory - acyl CoA: cholesterol acyltransferázy, ACAT – acyl CoA: cholesterol acyltransferáza, LDL – lipoproteín s nízkou hustotou, LCAT – lecithin cholesterol acyltransferáza, acLDL – acylovaný LDL, apoB – apolipoproteín B

proces aterosklerózy (tab. 2) [30, 31, 34–44]. Podobné priame antiaterosklerotické účinky sa v klinických štúdiách doposiaľ nepreukázali. ACAT inhibítor avasimib iba mierne redukoval hladinu cholesterolu u pacientov s hypercholesterolémiou [45]. Zistilo sa, že účinok avasimibu sa prehlbuje, ak sa súčasne podáva so statínmi. Štatisticky významný pokles totálneho cholesterolu sa zaznamenal u pacientov, ktorí užívali avasimib v dávke 750 mg súčasne s atorvastínom v dávke 80 mg, v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali samotný atorvastatín [46].

MTP inhibítory

Ďalším nedávno rozpoznaným faktorom, ktorý ovplyvňuje tvorbu lipoproteínov, je mikrozomálny transportný proteín (MTP). Sprostredkúva spojenie triacylglycerolov, esterifikovaného cholesterolu, fosfatidylcholínu a apolipoproteínu B medzi membránami endoplazmatického retikula. Pôsobí v miestach vzniku lipoproteínov, v hepatocytoch a enterocytoch. MTP, teda priamo ovplyvňuje tvorbu aterogénnych lipoproteínov, ktoré obsahujú apolipoproteín B [47, 48] (obr. 2). Pri abetalipoproteinémii, pri genetickom defekte génu, ktorý kóduje MTP, bola pozorovaná znížená hladina lipoproteínov apoB. Inhibícia MTP vedie k podobnému účinku. Je zrejmé, že by inhibícia MTP novosyntetizovanými látkami vyvolala tiež rovnaký podobný účinok. Problém inhibície tohto proteínu sa zdá byť zložitejší, pretože sa môže znížiť intestinálna sekrécia chylomikrónov a hepatálna sekrécia VLDL a triacylglycerolov a súčasne sa môžu akumulovať mastné kyseliny v pečeni a v tenkom čreve [19].

Látky s inhibičným účinkom na MTP, tzv. MTP inhibítory, boli testované vo viacerých laboratóriách. Výrazne znížili plazmatické hladiny cholesterolu a triacylglycerolov [19, 49, 50]. Do klinického skúšania bol zahrnutý implitapid. Výsledky skúšania potvrdili, že implitapid v dávke 20–160 mg/deň redukoval hladinu LDL cholesterolu o 8–55 %. Hypolipidemický účinok implitapidu

proLékaře.cz | 23.7.2025

však sprevádzali závažné nežiaduce účinky. Zvýšená hladina transamináz, GIT potiaže a absorpcia v tukoch rozpustných vitamínov limitujú zatiaľ zaradenie implitapidu medzi nové hypolipidemiká [19]. Ďalší výskum a klinické štúdie ukážu, či bude možné v terapeutickej praxi použiť liečivá z tejto skupiny s výhodnejším bezpečnostným profilom.

Antagonisty farnezylového receptora X

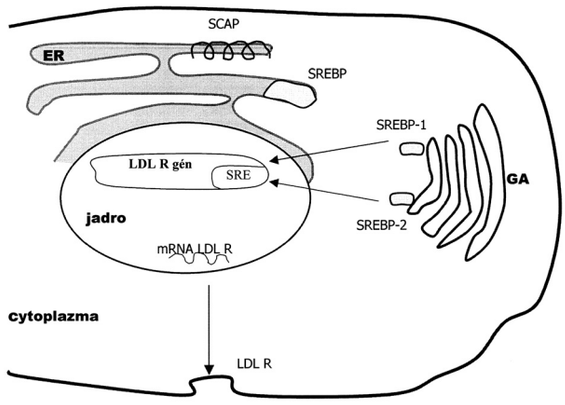
Molekulová analýza metabolizmu cholesterolu obrátila pozornosť výskumu na farnezylový receptor X (FXR). FXR je prítomný v enterohepatálnom obehu, kde pôsobí ako senzor žlčových kyselín. Chráni organizmus pred nadmerným množstvom žlčových kyselín. Prirodzenými agonistami uvedeného receptora sú žlčové kyseliny a v nefyziologických koncentráciách prekurzor syntézy cholesterolu – farnezol. Aktivácia FXR vedie k zvýšenej expresii dvoch proteínov ABCB11 (tiež nazývaný BSEP – efluxná pumpa žlčových kyselín) a IBABP (proteín tenkého čreva viažuci žlčové kyseliny). Prvý proteín ABCB11 pôsobí ako transportér žlčových kyselín do žlče, kde uľahčujú solubilizáciu, absorbciu lipidov a v tukoch rozpustných vitamínov. Druhý proteín IBABP vzniká po stimulácií FXR v enterocytoch a umožňuje translokáciu žlčových kyselín do portálnej cirkulácie. Pri zvýšenej expresii proteínov ABCB11 a IBABP sa zvýši vtok, sekrécia žlčových kyselín do žlče a súčasne sa zvýši ich vychytávanie do portálného obehu [51]. Poznatok, že pôsobenie uvedených proteínov je možné minimalizovať inhibíciou FXR, viedla k snahe o vývoj látok, ktoré by pôsobili ako antagonisty farnezylového receptora X. Týmito látkami sa zníži stupeň solubilizácie, absorbcie tukov a zároveň sa zníži množstvo resorbovaných žlčových kyselín do portálneho obehu. Hepatálny cholesterol sa následne spotrebuje na novotvorbu žlčových kyselín. Množstvo cholesterolu v hepatocytoch klesne, čo indukuje expresiu LDL receptorov, ktoré vo zvýšenej miere vychytávajú LDL cholesterol z krvi.

Predstaviteľom antagonistov FXR je guggulipid. V Spojených štátoch amerických je dostupný ako doplnok výživy. Znižuje hladinu LDL cholesterolu o 15–18 % a triacylglycerolov o 25–30 %. Účinnou látkou guggulipidu je pravdepodobne guggulsteron [4].

Inhibítory IBABP, iné potenciálne hypolipidemiká, sú v štádiu skúšania a pôsobia tiež na úrovni translokácie žlčových kyselín do portálneho obehu. Zistilo sa, že IBABP inhibítor S-8921 znižuje hladinu cholesterolu, kompenzačne zvyšuje aktivitu HMG-CoA reduktázy a expresiu LDL receptorov. S-8921 súčasne ovplyvňuje proces aterogenézy a inhibuje napríklad akumuláciu cholesterolu v aortálnom oblúku [52]. Očakáva sa, že IBABP inhibítory budú mať podobný hypolipidemický efekt a lepšiu znášanlivosť ako živice.

SREBP-SCAP ligandy

Posledným mechanizmom regulácie hladiny cholesterolu, ktorý uvádzame v práci a je vo vzťahu k novým prístupom v liečbe dyslipidémií, je expresia LDL receptorov stimuláciou SREBP-SCAP cesty.



Obr. 3. Ovplyvnenie expresie LDL receptora pomocou génovej transkripcie cez SREBP-SCAP cestu
ER – endoplazmatické retikulum, GA – Golgiho aparát, LDL – lipoproteín s nízkou hustotou, LDL receptor – receptor pre lipoproteíny s nízkou hustotou, LDL R gén - gén kódujúci LDL receptor, mRNA LDL R – mediátorová RNA pre LDL receptor, SCAP – proteín aktivujúci štiepenie SREBP, SRE – element LDL génu reagujúci na SREBP-1,2, SREBP – väzobný proteín regulujúci steroly, SREBP-1, 2 – aktívne formy SREBP

Intracelulárna koncentrácia sterolov, a teda aj cholesterolu, je regulovaná expresiou hepatálneho LDL receptora. Gény pre LDL receptory obsahujú element SRE, ktorý môže byť aktivovaný efektívnou formou proteínu SREBP. Proteín SREBP sa normálne nachádza na endoplazmatickom retikule pečeňových buniek, odkiaľ je pomocou proteínu SCAP transportovaný na Golgiho aparát, kde je pôsobením proteáz štiepený na aktívne formy SREBP-1 a SREBP-2, ktoré po prechode do jadra stimulujú transkripciu génu pre LDL receptory. Proteín SCAP pôsobí ako senzor intracelulárnej hladiny cholesterolu. Pri nízkej hladine cholesterolu v bunke SCAP transportuje SREBP na Golgiho aparát, kde vznikajú aktívne formy SREBP-1 a SREBP-2. Následne zvýšená expresia LDL receptorov a ich lokalizácia na povrchu buniek spôsobí zvýšené vychytávanie LDL cholesterolu a zníženie jeho hladiny v sére [4] (obr. 3).

Látky s aktivačným účinkom na SREBP-SCAP môžu v budúcnosti predstavovať účinnú skupinu hypolipidemík, ktoré redukujú LDL cholesterol. Prvé výsledky preukázali, že SREBP-SCAP ligandy redukujú u hyperlipidemických škrečkov hladinu triacylglycerolov a LDL cholesterolu o 80 %. Uvedené ligandy aktivujú SREBP-SCAP izolovaných ľudských hepatálnych buniek, a tak zvyšujú expresiu a aktivitu LDL receptorov [53]. V nedávnej dobe sa dokázalo, že statíny podobne aktiváciou SREBP-SCAP cesty ovplyvňujú expresiu LDL receptorov na povrchu hepatocytov, ktorá sa spúšťa ako kompenzačná odpoveď na redukciu tvorby cholesterolu [4].

Klinická prax potvrdila vysokú účinnosť statínov u väčšiny pacientov. U niektorých pacientov liečených so statínmi sa však stretávame s problémami či už zo strany účinnosti alebo bezpečnosti terapie. Kombinácia ezetimibu so statínmi sa ukázala u týchto pacientov vhodným terapeutickým postupom. Uskutočnenie klinických štúdií s nový-

proLékaře.cz | 23.7.2025

mi potenciálnymi hypolipidemikami uvedenými v tomto článku rozhodne o ich včasnom zavedení do humánnej praxe a zefektívnení liečby. Súčasné výsledky jednoznačne predstavujú nádej na rozšírenie možností efektívnej liečby dyslipoproteinémií, ktoré sú zodpovedné za vysokú predčasnú úmrtnosť na kardiovaskulárne ochorenia.

Táto práca bola podporovaná Vedeckou grantovou agentúrou MŠ SR a SAV, grant č. 1/0552/03.

LITERATÚRA

1. **Pedersen, T. R., Olsson, A. G., Faergeman, O. et al.:** Circulation, 1998; 21, 1453-1460.
2. **Kuželová, M., Švec, P.:** Farm. Obzor, 1997; LXVI, 35-41.
3. **Rašlová, K., Filipová, S., Mikeš, Z. et al.:** Interná med., 2003; 3, 10-18.
4. **Shan, P. K.:** Rev. Cardiovasc. Med., 2003; 4, 136-141.
5. **Zhao, H. L., Thomas, G. N., Leung, W. Y. S. et al.:** Acta Cardiol. Sin., 2003; 19, 1-11.
6. **Jones, P. H., Davidson, M. H., Stein, E. A. et al.:** Am. J. Cardiol., 2003; 15, 152-160.
7. **Lefer, D. J.:** Circulation, 2002; 106, 2041-2042.
8. **Laws, P. E., Spark, J. I., Cowled, P. A. et al.:** Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., 2004; 27, 6-16.
9. **Kuželová, M., Adameová, A., Švec, P. et al.:** Interná med., 2003; 3, 604-607.
10. **Pearson, T. A, Laurora, I., Chu, H. et al.:** Arch. Intern. Med., 2000; 28, 459-467.
11. **Shek, A., Ferrill, M. J.:** Ann. Pharmacother., 2001; 35, 908-917.
12. **Mohrschladt, M. F., Westendorp, R. G., Gevers Leuven, J. A. et al.:** Atherosclerosis, 2004; 172, 329-335.
13. **Detmers, P. A., Patel, S., Hernandez, M. et al.:** Biochim. Biophys. Acta., 2000; 19, 243-52.
14. **Bruckert, E., Giral, P., Tellier, P.:** Circulation, 2003; 107, 3124-3128.
15. **Brown, W. V.:** Am. J. Cardiol., 2001; 87, 23B-27B.
16. **Ezzet, F., Wexler, D., Statkevich, P. et al.:** J. Clin. Pharmacol., 2001; 41, 943-949.
17. **Dujovne, C. A., Ettinger, M. P., McNeer, J. F. et al.:** Am. J. Cardiol., 2002; 15, 1092-1097.
18. **Knopp, R. H., Gitter, H., Truitt, T. et al.:** Eur. Heart J., 2003; 24, 729-741.
19. **Sudhop, T., von Bergmann, K.:** Drugs, 2002; 62, 2333-2347.
20. **Ballantyne, C. M., Houri, J., Notarbartolo, A. et al.:** Circulation, 2003; 107, 2409-2415.
21. **Gagné, C., Gaudet, D., Bruckert, E.:** Circulation, 2002; 105, 2469-2475.
22. **Švec, P.:** Slovakofarma rev., 1998; 8, 130-131.
23. **de Jong, A., Plat, J., Mensink, R. P.:** J. Nutr. Biochem., 2003;14, 362-369.
24. **Plat, J., Mensink, R. P.:** Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis., 2001; 11, 31-40.
25. **Law, M.:** BMJ., 2000; 25, 861-864.
26. **Katan, M. B., Grundy, S. M., Jones, P. et al.:** Mayo Clin. Proc., 2003; 8, 965-978.
27. **Simons, L. A.:** Am. J. Cardiol., 2002; 90, 737-740.
28. **Chang, T. Y., Chang, C. C. Y., Cheng, D.:** Annu. Rev. Biochem., 1997; 66, 613-638.
29. **Voet, D., Voetová, J. G.:** Biochemie, 1. vyd. Praha, Victoria Publishing, 1995, s. 723-737.
30. **Burnett, J. R., Lisa, J. W., Huff, M. W.:** Clin. Chim. Acta, 1999; 286, 231-242.
31. **Asami, Y., Yamagishi, I., Akiyoshi, K. et al.:** Atherosclerosis, 1999; 146, 237-242.
32. **Bocan, T. M. A., Krause, B. R., Rosebury, W. S. et al.:** Arterioscler. Tromb. Vasc., 2000; 20, 70-79.
33. **Tauchi, Y., Yoshimi, A., Shirahase, H. et al.:** Biol. Pharm. Bull., 2003; 26, 73-78.
34. **Umeda, Y., Hirano, T., Kako, Y. et al.:** Life Sci., 1998; 63, PL.
35. **Kusunoki, J., Aragane, K., Kitamine, T. et al.:** Yakugaku Zasshi, 1997; 117, 233-241.
36. **Krause, B. R., Anderson, M., Bisgaier, L. et al.:** J. Lipid. Res., 1993; 34, 279-294.
37. **Kamiya, S., Shirahase, H., Yoshimi, A. et al.:** Chem. Pharm. Bull., 2000; 48, 817-827.
38. **Murakami, S., Yamagashi, I., Sato, M. et al.:** Atherosclerosis, 1997; 133, 94-104.
39. **Asami, Y., Kondo, Y., Murakami, S. et al.:** Gen. Pharmac., 1998; 31, 593-596.
40. **Asami, Y., Yamagishi, I., Murakami, S. et al.:** Life Sci., 1998; 62, 1055-1063.
41. **Rodriguez, A., Bachorik, P. S., Wee, S. B.:** Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol., 1999; 19, 2199-2109.
42. **Burnett, J. R., Wilcox, L. J., Telford, D. E. et al.:** Biochim. Biophys. Acta, 1998; 31, 63-79.
43. **Taghibiglou, C., van Iderstine, S. C., Kulinski, A. et al.:** Biochem. Pharmacol., 2002; 63, 349-360.
44. **Schmidtová, Ľ., Faberová, V., Bezek, Š. et al.:** Chem. Papers, 1998; 52, 351-352.
45. **Insull, W. Jr., Koren, M., Davignon, J. et al.:** Atherosclerosis, 2001; 157, 137-144.
46. **Raal, F. J., Marais, A. D., Klepack, E. et al.:** Atherosclerosis, 2003; 171, 273-279.
47. **Jamil, H., Dickson, J. K. Jr., Chu, CH. et al.:** J. Biol. Chem., 1995; 24, 6549-6554.
48. **Jamil, H., Chu, CH., Dickson, J. K. Jr. et al.:** J. Lipid. Res., 1998; 39, 1448-1454.
49. **Wetterau, J. R., Gregg, R. E., Harrity, T. W. et al.:** Science, 1998; 282, 751-754.
50. **Shiomi, M., Ito, T.:** Eur. J. Pharmacol., 2001; 431, 127-131.
51. **Chawla, A. , Repa, J. J., Evans, R. M. et al.:** Science, 2001; 30, 1866-1870.
52. **Higaki, J., Hara, S., Takasu, N. et al.:** Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1998; 18, 1304-1311.
53. **Grand-Perret, T., Bouillot, A., Perrot, A. et al.:** Nat. Med., 2001; 7, 1332-1338.

Došlo 8. 8. 2004.
Přijato ke zveřejnění 3. 11. 2004.

PharmDr. Adriana Adameová
Kalinčiakova 8, 832 32 Bratislava, SR
email: adameova@fpharm.uniba.sk