НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О.БОГОМОЛЬЦЯ
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

ГІПОЛІПІДЕМІЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

проф. М.В.Хайтович

13.03.2022

ПИТАННЯ ДЛЯ ОБГОВОРЕННЯ

- Класифікація гіполіпідемічних засобів
- Дані доказової медицини щодо ефективності та безпечності статинотерапії
- Фармакодинаміка статинів
- Фармакокінетика статинів
- НПР статинів
- Коморбідність і статинотерапія
- Взаємодія лікарських засобів
- Фармакогенетичні аспекти статинотерапії
- Особливості клінічної фармакології фібратів
- Особливості клінічної фармакології нікотинової кислоти
- Особливості клінічної фармакології омега-3 жирних кислот

Кейс 1

- Пацієнтка П., 72 роки, лікується з приводу гіпертонічної хвороби III ст (в анамнезі 10 років тому гострий інфаркт міокарда), постійно приймає антигіпертензивну терапію. Протягом останнього місяця посилилась задишка, з'явились набряки гомілок. ЕхоКГ - систолічна дисфункція, гіпокінезія в ділянці верхівці, гіпертрофія стінок лівого шлуночка та лівого передсердя, недостатність мітрального клапану (++), ФВ 45%.
  - Рівень загального холестерину – 7,0 ммоль/л,
  - ЛПВЩ 1,1 ммоль/л,
  - ЛПНЩ 4,8 ммоль/л,
  - ТГ 2,39 ммоль/л,
  - Індекс атерогенності 5,4.
- Лікар призначає ліпідмодифікуючую терапію. Який препарат в даній ситуації слід використати?

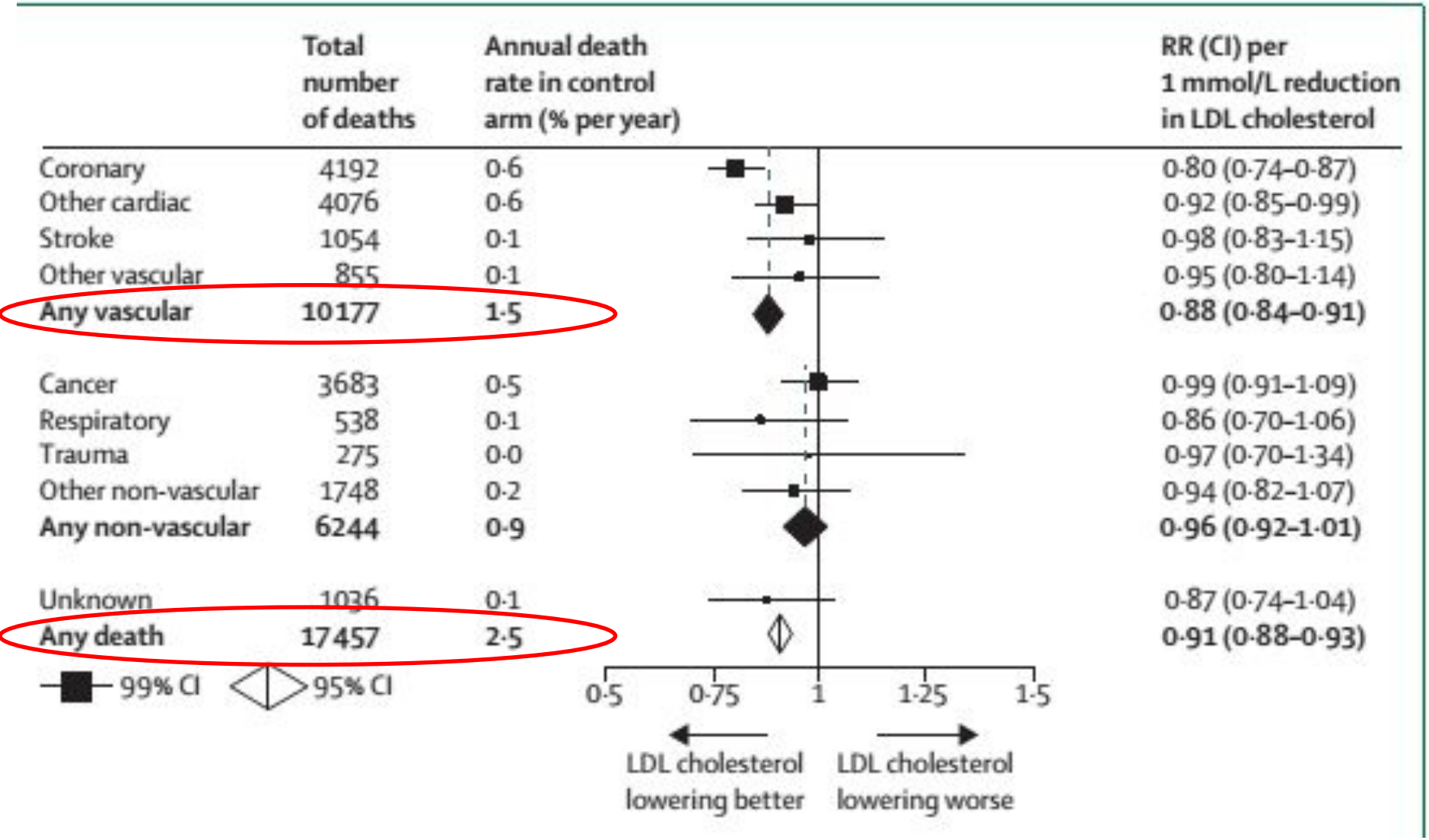
КЕЙС 2

Пацієнт із ХОЗЛ та гіпертонічною хворобою звернувся до терапевта із скаргами на задишку та кашель із гнійним харкотинням. Відмітив появу жовтих утворень на верхніх повіках. При обстежені виявлено гіперхолестеринемію та дисліпідемію. Який препарат з групи статинів слід рекомендувати?

КЛАСИФІКАЦІЯ ГІПОЛІПІДЕМІЧНИХ ЗАСОБІВ

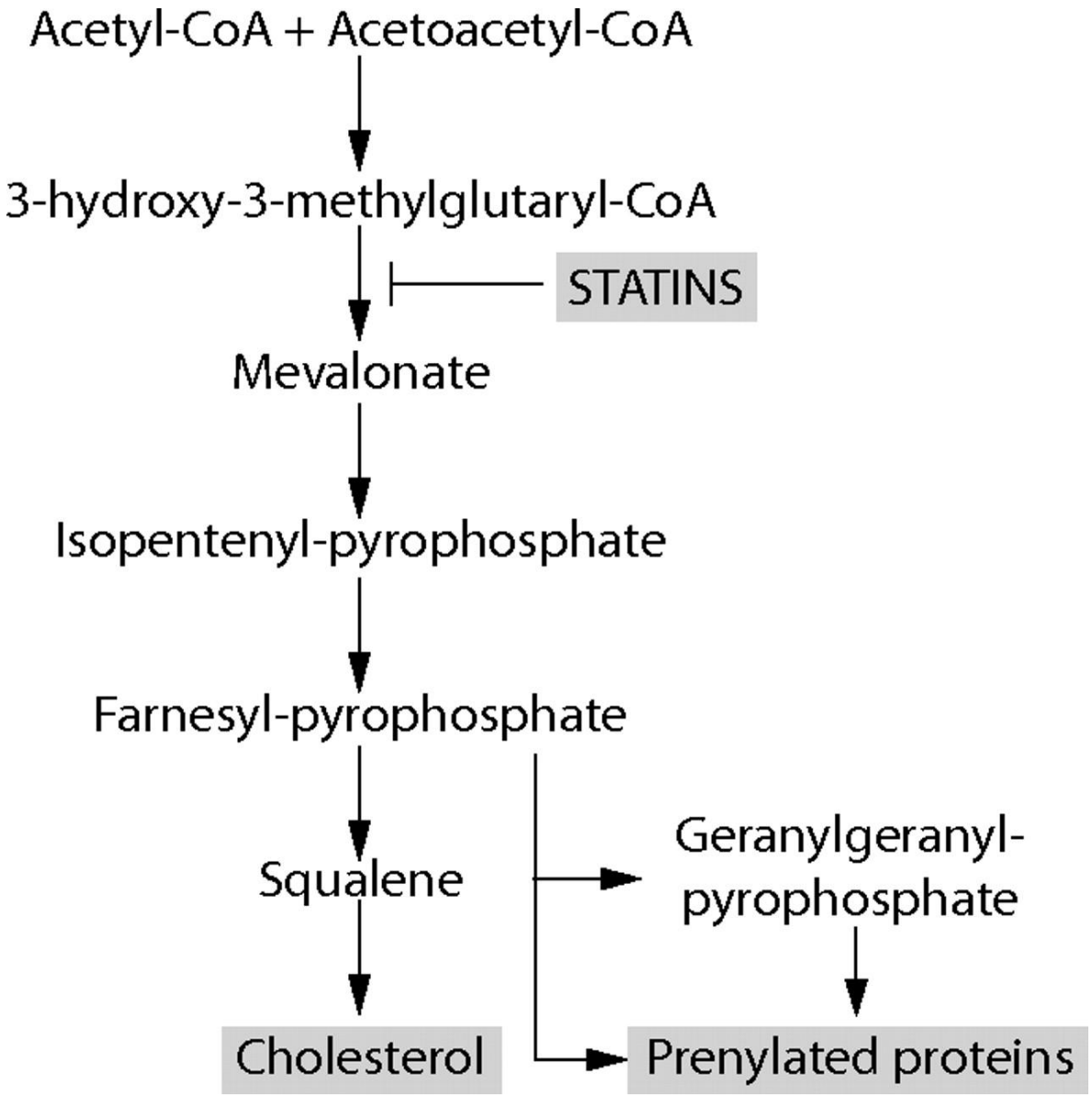
- **Інгібітори 3-гідроксиметил-глутарил коензим-А-редуктази (ГМК-КоА-редуктази) або статини;**
- **Похідні фіброєвої кислоти (фібрати);**
- **Нікотинова кислота (тіацин) та її похідні;**
- **Омега-3-гліцериди.**

Ефект зниження рівня ХС ЛНЩ внаслідок статинотерапії на смертність (мета-аналіз РКД)



Collins R. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. www.thelancet.com Vol 388 November 19, 2016

МЕХАНІЗМ ДІЇ СТАТИНІВ



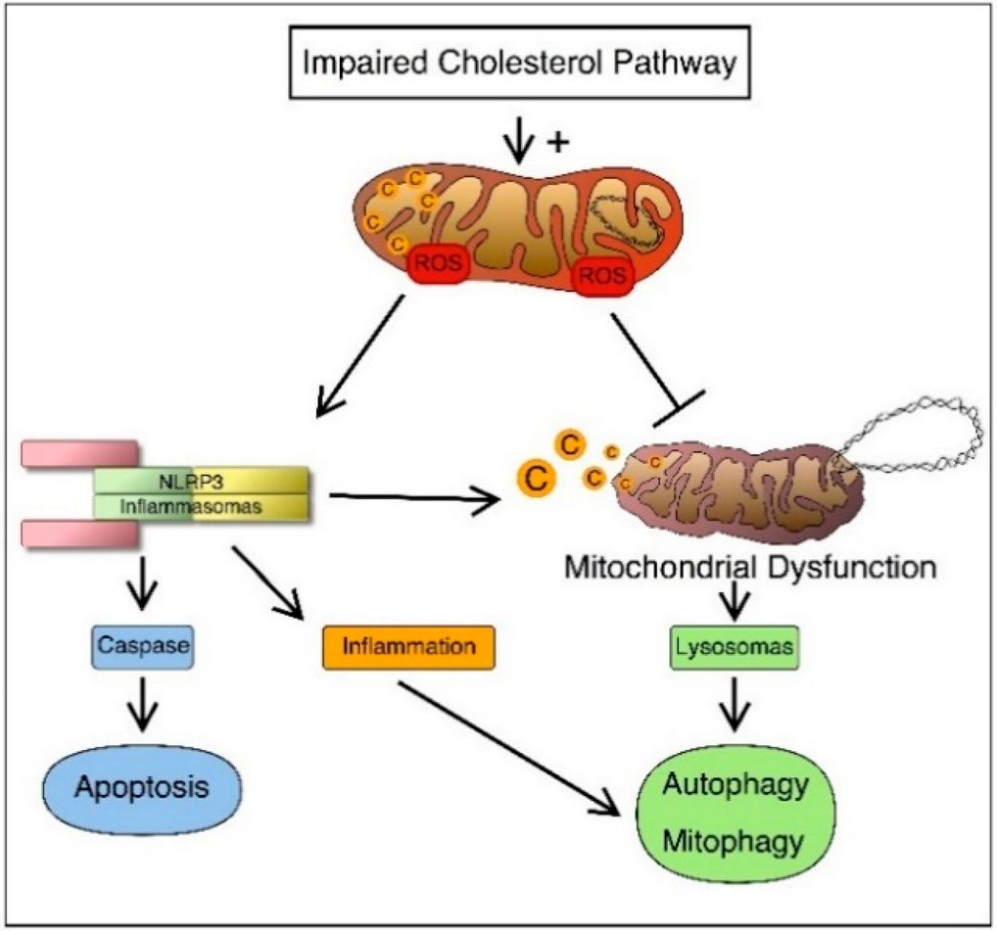
E Hothersall et al. Thorax 2006;61:729-734

Вплив статинотерапії на рівні ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ (STELLAR)

Хіміон Л.В. Переваги та перспективи широкого використання статинів у загальнолікарській практиці. МЛ №2 (78) 2011 р.

ПЛЕЙОТРОПНІ (НЕХОЛЕСТЕРИНОВІ) ЕФЕКТИ СТАТИНІВ

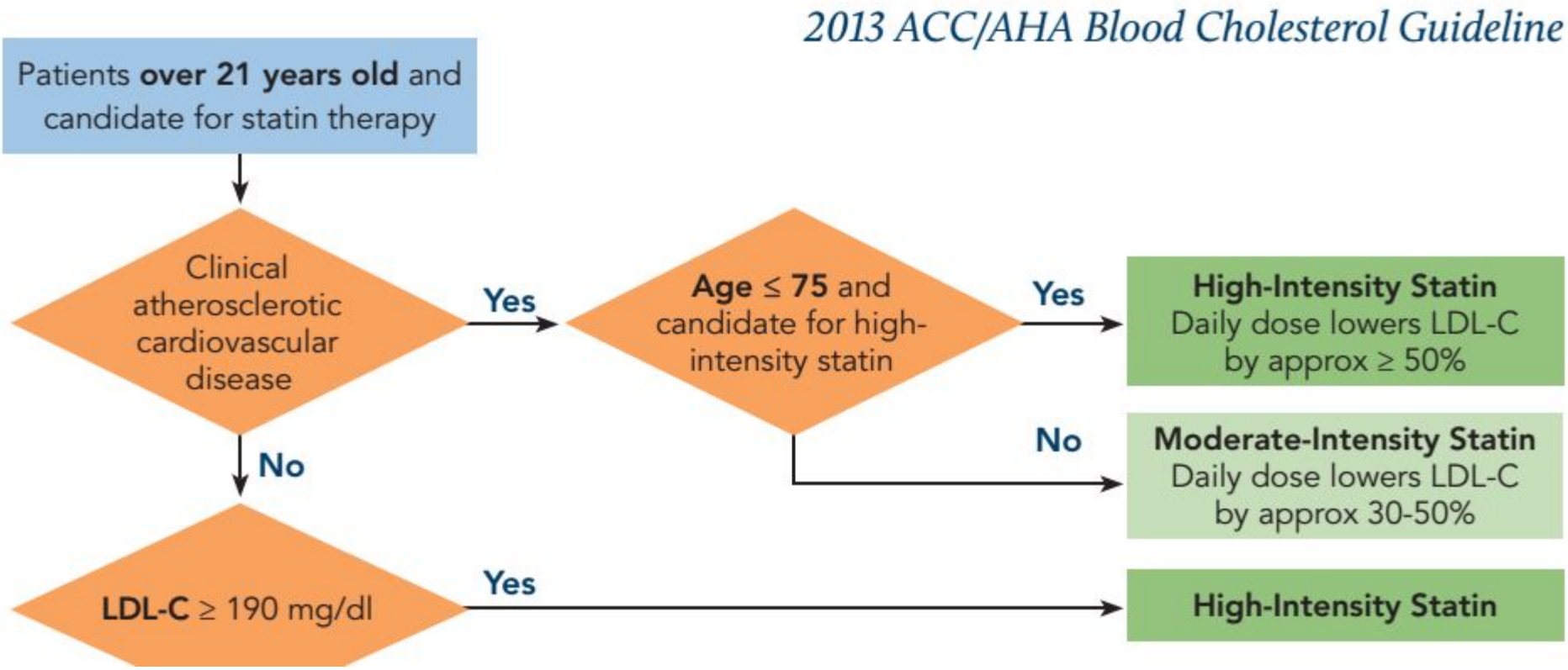
- Протизапальні,
- Антипроліферативні,
- Антитромботичні
- Імунодепресивні
- Вазодилатуючі



Marcuzzi A. et al. Innovative Target Therapies Are Able to Block the Inflammation Associated with Dysfunction of the Cholesterol Biosynthesis Pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, *17*(1), 47

РЕКОМЕНДАЦІЇ З ПРОФІЛАКТИЧНОЇ СТАТИНОТЕРАПІЇ

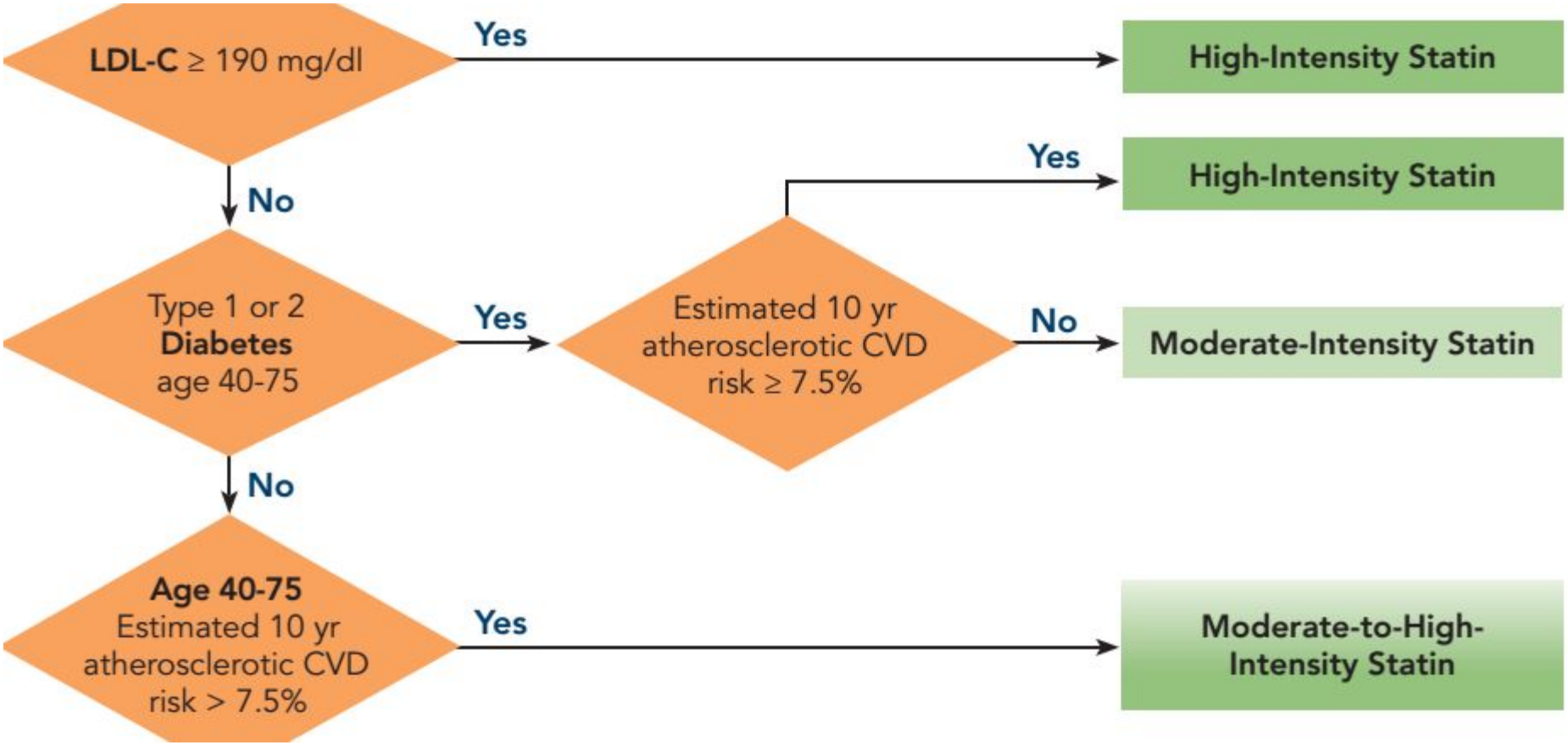
2013 ACC/AHA Blood Cholesterol Guideline



Minneapolis Heart Institute®
Center for Preventive Cardiology

РЕКОМЕНДАЦІЇ З ПРОФІЛАКТИЧНОЇ СТАТИНОТЕРАПІЇ

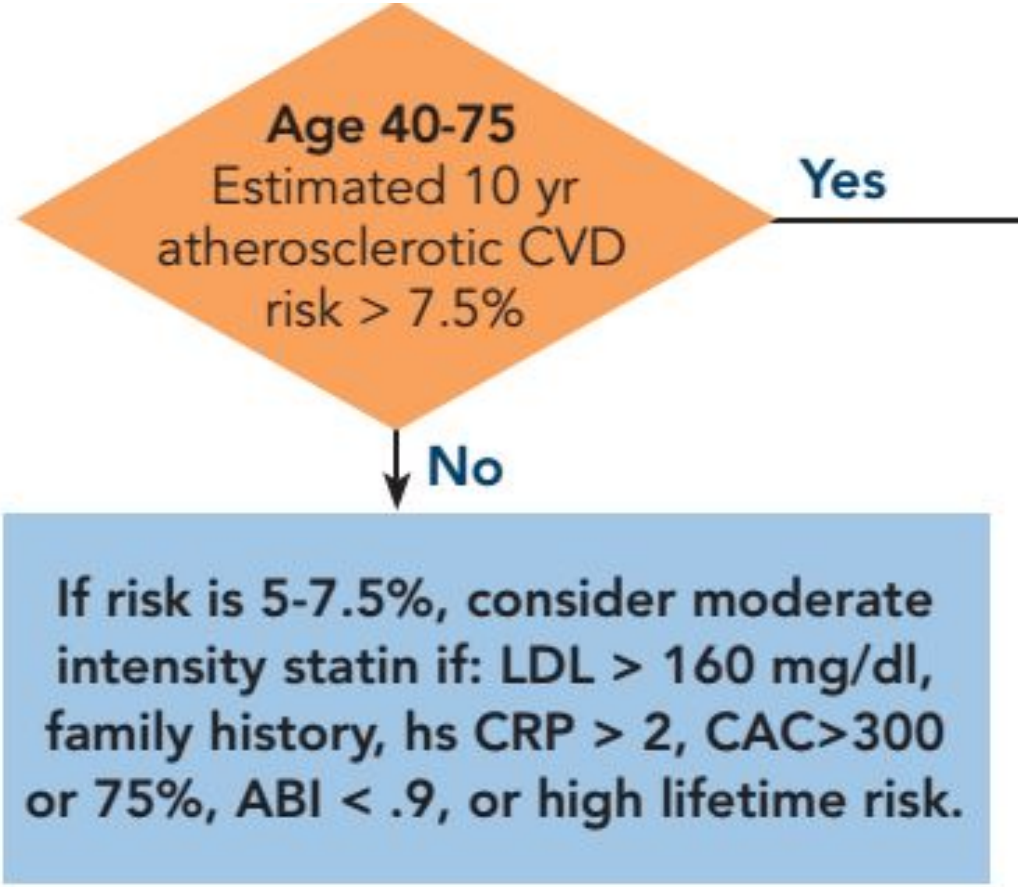
2013 ACC/AHA Blood Cholesterol Guideline



Minneapolis Heart Institute®
Center for Preventive Cardiology

РЕКОМЕНДАЦІЇ З ПРОФІЛАКТИЧНОЇ СТАТИНОТЕРАПІЇ

2013 ACC/AHA Blood Cholesterol Guideline



Minneapolis Heart Institute®
Center for Preventive Cardiology

ВИСОКО-, ПОМІРНО- ТА НИЗЬКОІНТЕНСИВНА СТАТИНОТЕРАПІЯ

High intensity	*Moderate intensity*	*Low intensity*
Daily dosage lowers LDL-C by approximately ≥ 50% on average	Daily dosage lowers LDL-C by approximately 30% to 50% on average	Daily dosage lowers LDL-C by < 30% average
Atorvastatin (Lipitor), 40† to 80 mg	**Atorvastatin, 10** *(20)* **mg**	*Simvastatin, 10 mg*
Rosuvastatin (Crestor), 20 *(40)* **mg**	**Rosuvastatin,** *(5)* **10 mg**	**Pravastatin, 10 to 20 mg**
	Simvastatin (Zocor), 20 to 40 mg‡	**Lovastatin, 20 mg**
	Pravastatin (Pravachol), 40 *(80)* **mg**	*Fluvastatin, 20 to 40 mg*
	Lovastatin (Mevacor), 40 mg	*Pitavastatin, 1 mg*
	Fluvastatin XL (Lescol XL), 80 mg	
	Fluvastatin, 40 mg twice daily	
	Pitavastatin (Livalo), 2 to 4 mg	

ACC/AHA Release Updated Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce ASCVD Risk. American Family Physician. 2014; 90(4)

ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ВИСОКОІНТЕНСИВНОЇ СТАТИНОТЕРАПІЇ

- **Клініка** атеросклеротичного серцево-судинного захворювання (АССЗ)
  - у пацієнтів віком ≤75 років (I, AI)
- **Первинна профілактика:**
  - ЛНЩ ≥190 мг/дл (4.92 ммоль/л) за виключенням випадків вторинної гіперліпідемії у пацієнтів віком ≥21 років (I,B)
    - досягти зниження ЛНЩ не менше 50% (IIa; B)
  - вік 40-75 років із цукровим діабетом і ЛНЩ 70-189 мг/дл (1.81-4.90 ммоль/л) ≥7.5% 10-річний ризик (АССЗ) за Pooled Cohort Equations†(IIa;B)

ACC/AHA Release Updated Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce ASCVD Risk. American Family Physician. 2014; 90(4)

СТАТИНОТЕРАПІЯ ІЗ УРАХУВАННЯМ КОМОРБІДНОСТІ: Аторвастатин (А) чи Розувастатин (Р)

Коморбідний стан	Статин	Механізм	Джерело
СН	А	Аторвастатин ліпофільний, попадає у кардіоміоцит, покращує ФВ, знижує рівень НУП	Takagi H., Umemoto T. Atorvastatin, not rosuvastatin, improves cardiac function in heart failure: a meta-analysis of randomized trials. Int J Cardiol. 2012; 155 (2): 296–299
ЦД2, гемодіаліз	А	Аторвастатин достовірно знижував частоту серцевих подій Розувастатин підвищував частоту інсульту в 5 разів	März W., Genser B., Drechsler C. et al; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6 (6): 1316–1325
ХНН	А	Властивості нефропротекції у аторвастатину	Di Nicolantonio J., Lavie C., Serebruany V., O'Keefe J. Statin Wars: The Heavyweight Match — Atorvastatin Versus Rosuvastatin for the Treatment of Atherosclerosis, Heart Failure, and Chronic Kidney Disease. Postgrad Med. 2013; 125 (1): 7-16
ГКС	Р	Плейотропна дія: ↓ концентрацію прозапальних цитокінів в плазмі крові і у вогнищі з стимульованими Т-лімфоцитами до 72 години	Pitt B., Loscalzo J., Monyak J. et al. Comparison of Lipid–Modifying Efficacy of Rosuvastatin Versus Atorvastatin in Patients With Acute Coronary Syndrome (from the LUNAR Study) // Am. J. Cardiol. 2012. Vol. 109. P. 1239–1246.

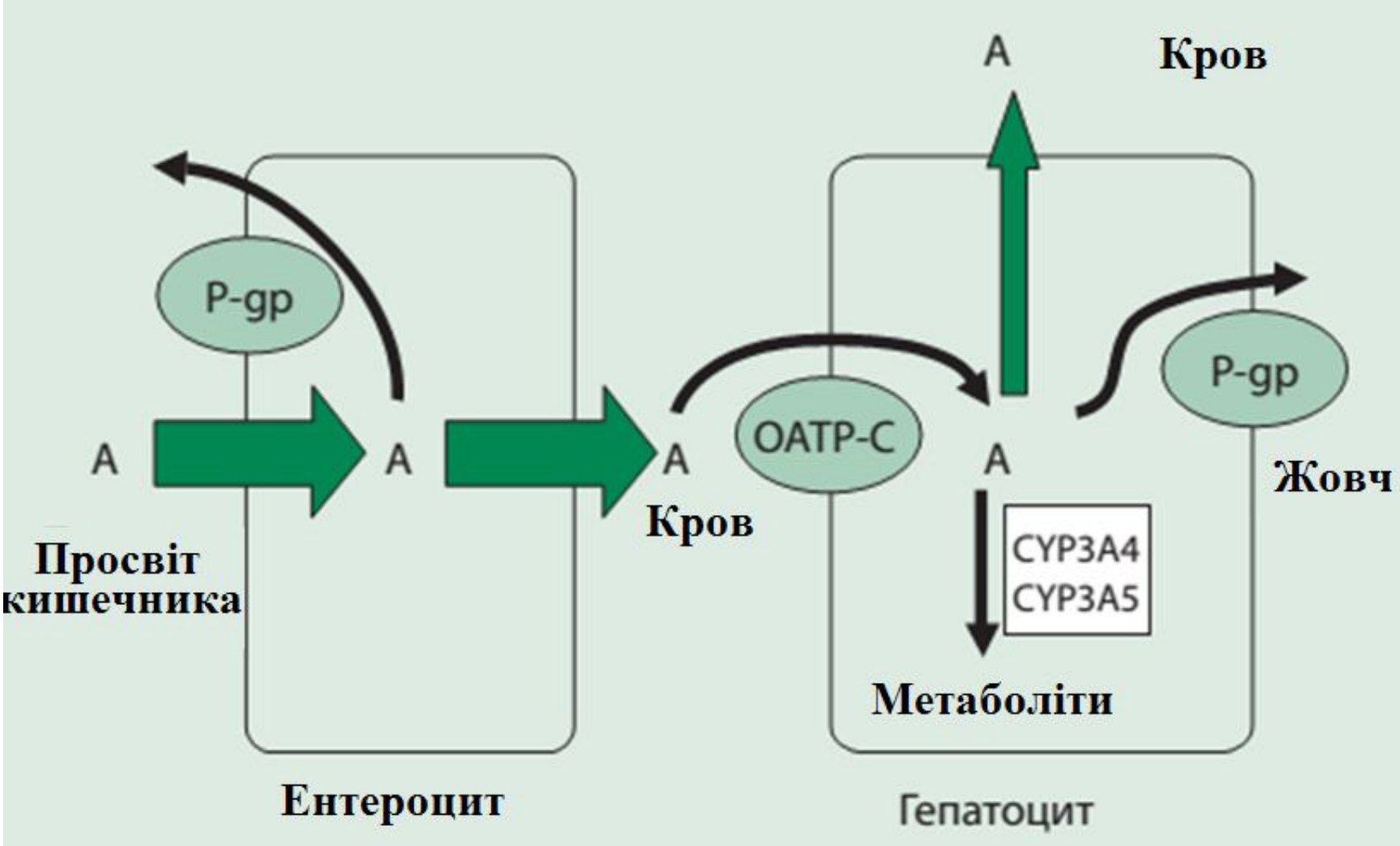
СТАТИНОТЕРАПІЯ ІЗ УРАХУВАННЯМ КОМОРБІДНОСТІ: Аторвастатин (А) чи Розувастатин (Р)

Коморбідний стан	Статин	Механізм	Джерело
Пневмонія	Р	Знижується рівень системного запалення і покращуються ендотеліальні функції	Novack V., MacFadyen J., Malhotra A. et al. The effect of rosuvastatin on incident pneumonia: results from the JUPITER trial // CMAJ. 2012. Vol. 184(7). P. E367–E372
Стеатоз печінки	Р	Достовірно більш виражене зниження ознак стеатозу печінки, підтверджене гістологічно, порівняно з пацієнтами, які не отримували статини	Nakahara T., Hyogo H., Kimura Y. et al. Efficacy of rosuvastatin for the treatment of non–alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia: An open–label, pilot study // Hepatol. Res. 2012. Vol. 42(11). P. 1065–1072
ХОЗЛ	Р	Знижується рівень системного запалення і покращуються ендотеліальні функції у пацієнтів із стабільною ХОЗЛ	Neukamm A. et al. Rosuvastatin treatment in stable chronic obstructive pulmonary disease (RODEO): a randomized controlled trial //Journal of internal medicine. – 2015
Атеросклеро-тична бляшка	Р	↓асептичного запалення в атеромі, зміцнюється поверхня фіброзної бляшки за рахунок ↓секреції металопротеїназ, активність яких дестабілізує атерому і руйнує колаген фіброзної капсули	Paraskevas K. I., Stathopoulos V., Mikhailidis D. P. Pleiotropic Effects of Statins: Implications for a Wide Range of Diseases // Curr Vasc Pharmacol. 2008; 6 (4): 237–239.

ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОКІНЕТИКИ АТОРВАСТАТИНУ ТА РОЗУВАСТАТИНУ

Особливості ФК	Аторвастатин	Розувастатин
Біодоступність, %	14	20
Об’єм розподілу, л	381	134
Зв’язок із білками, %	98	88
Метаболізм	CYP3A4	2C9 (10%)
Транспортери	Gl-P і OAT	OAT
T1/2, год	14	19
Переважний шлях виведення	Біліарна секреція (OAT)	Біліарна секреція (OAT)

УЧАСТЬ ТРАНСПОРТЕРІВ У ФАРМОКІНЕТИЦІ АТОРВАСТАТИНУ (А)



Семенов А.В. , Сычев Д.А. , Кукес В.Г. Влияние полиморфизма генов SLCO1B1 и MDR1 на фармакокинетику и фармакодинамику аторвастатина у пациентов с первичной гиперхолестеринемией. результаты пилотного фармакогенетического исследования. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2008;№2: 47-50.

НПР СТАТИНІВ

- **Нудота, діарея, метеоризс, запаморочення**
- **Міопатії (рабдоміоліз)**
  - Частота у **10 разів більше при прийомі верапамілу (інгібітор P-Gl)**
  - **Ще вище при прийомі коназолів**

(Neuvonen et al.2006)

ВПЛИВ СТАТИНІВ НА ФАРМАКОКІНЕТИКУ ІНШИХ ЛЗ

- **Підвищення концентрації:**
  - **Дигоксину (P-gp)**
  - **Терфенадину (CYP3A4)**
  - **Мідазоламу (CYP3A4)**
  - **Варфарину**

- **Зниження концентрації клопідогрелю**

ГЕНИ МЕТАБОЛІЗМУ ЛЗ, ЩО ВИЗНАЧАЮТЬ ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ СТАТИНОТЕРАПІЇ

Gene	Location	Polymorphism	ADRs	Efficacy
CYP2D6	22q13.2	CYP2D6*4 c.1846G>A-rs3892097	√ [A, S]	√ [A, F, P, R, S]
		CYP2D6*10 c.188C>T-rs1065852	–	√ [S]
CYP2C9	10q23.33	CYP2C9*2 c.430C>T-rs1799853	√ [F]	√ [F]
		CYP2C9*3 c.1075A>C-rs1057910	√ [F, R]	√ [F, R]
CYP3A4	7q21.1	CYP3A4*1B c.-392A>G-rs2740574	√ [A, S]	√ [A, S]
		CYP3A4*22 c.522-191C>T-rs35599367	–	√ [A, F, P, R, S]
CYP3A5	7q21.1	CYP3A5*3 c.6986A>G-rs776746	–	√ [A, L, S]

A: atorvastatin; F: fluvastatin; L: lovastatin; P: pravastatin; R: rosuvastatin; S: simvastatin

Arrigoni E. et al. Pharmacogenetic Foundations of Therapeutic Efficacy and Adverse Events of Statins. Int. J. Mol. Sci. 2017, 18, 104

ГЕНИ ТРАНСПОРТЕРІВ ЛЗ, ЩО ВИЗНАЧАЮТЬ ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ СТАТИНОТЕРАПІЇ

Gene	Location	Polymorphism	ADRs	Efficacy
ABCB1/MDR-1	7q21.12	c.1236C>T-rs1128503	√ [S]	√ [S]
		c.2677G>T/A-rs2032582	√ [S]	√ [A, P, S]
		c.3435C>T-rs1045642	√ [A, S]	√ [A, S]
		Haplotype TTT	√ [S]	√ [A, R, S]
ABCC2/MPR-2	10q24.2	c.1446C>G	–	√ [P]
		c.-24C>T-rs717620	–	√ [Pi, S]
ABCG2/BCRP	4q22.1	c.421C>A-rs2231142	√ [A, F, R]	√ [A, F, R, S]
		c.34G>A-rs2231137	–	√ [R]
SLCO1B1/OATP1B1	12p12.1	SLCO1B1*1B c.388A>G-rs2306283	–	√ [P]
		SLCO1B1*5 c.521T>C-rs4149056	√ [C, S]	√ [A, P, R, S]
		SLCO1B1*15 (c.388G-c.521C)	√ [L, S]	√ [L, P, Pi, S]
SLCO1B3/OATP1B3	12p12.2	c.344T>G-rs4149117	–	√ [A, F, Pi, R]
		c.699G>A-rs7311358	–	√ [A, F, Pi, R]
SLCO2B1/OATP2B1	11q13.4	c.1457C>T-rs2306168	–	√ [A, R]

A: atorvastatin;
F: fluvastatin;
L: lovastatin;
P: pravastatin;
R: rosuvastatin;
S: simvastatin

Arrigoni E. et al. Pharmacogenetic Foundations of Therapeutic Efficacy and Adverse Events of Statins. Int. J. Mol. Sci. 2017, 18, 104

БІЛОК РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ (BCRP)

- ABCG2, 421C>A
  - 10-15% (європейці);
  - 25-35% (азіати);
  - 0-5% (африканці)

- 421AA – збільшення біодоступності
  - розувастатину (144%),
  - аторвастатину (72%)

ТРАНСПОРТЕР ОРГАНІЧНИХ АНІОНІВ OATP1B1

- Жовчні кислоти
- Гормони щитоподібної залози
- Метотрексат
- Статини
  - Аторвастатин
  - Розувастатин

SNP - 14 поліморфізмів

У європейців (2-5%):

388A/G

521T/C

463C/A

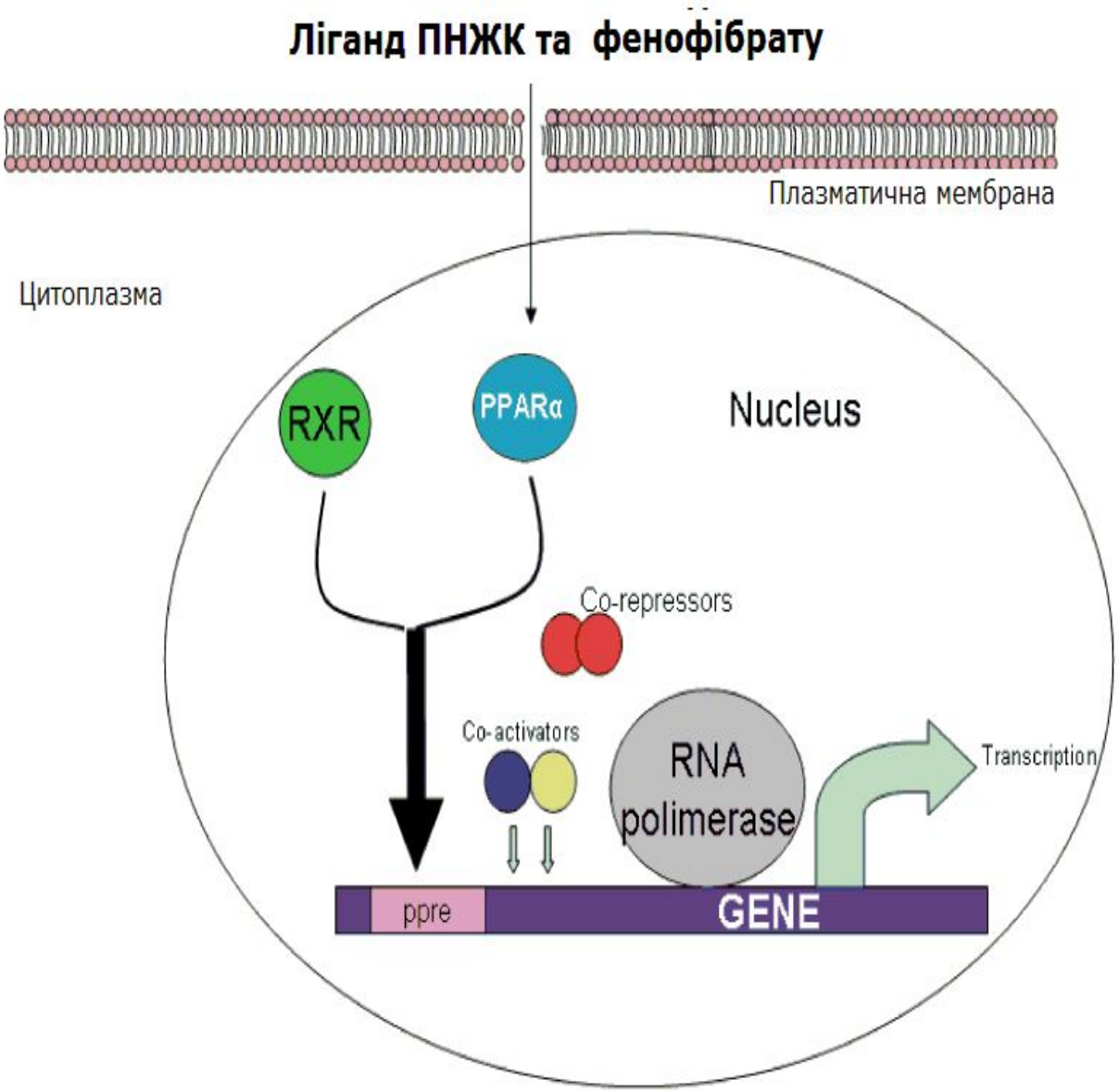
Генотип 521 TC - менше зниження ЛПНЩ порівняно з TT (-16,5% проти -22,3%, p <0,05) - Tachibana-Limori (2004)

РЕКОМЕНДОВАНІ МАКСИМАЛЬНІ ДОЗИ СТАТИНІВ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПУ SLCO1B1 (мг/добу)

Препарат	Генотип SLCO1B1 521T>C			Звичайна доза
	TT	TC	CC	
Аторвастатин	80	40	20	10-80
Розувастатин	40	20	20	5-50

Niemi M. Transporter Pharmacogenetics and Statin Toxicity. Clinical pharmacology & Therapeutics 2010; 87(1):130-133.

ФЕНОФІБРАТ ВПЛИВАЄ ЧЕРЕЗ PPARα



UKR213682
8

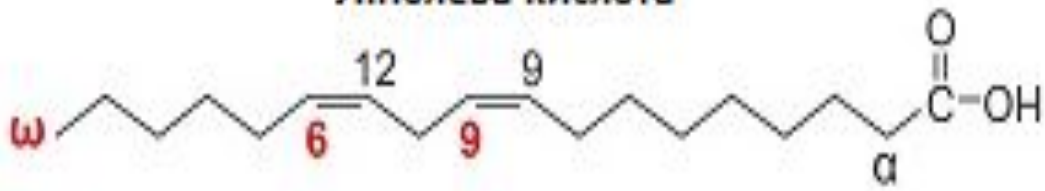
ПОХІДНІ ФІБРОЄВОЇ КИСЛОТИ (ФІБРАТИ)

- Клофібрат (не застосовується із-за розвитку холелітіазу), гемфіброзил, безафібрат, ципрофібрат і фенофібрат.
- **Механізми дії.**
  - впливають на нуклеарні PPARα і забезпечують синтез апоА-1 (транспортного протеїну, який бере участь у видаленні холестерину);
  - за рахунок активації ензиму протеїнліпази підвищують катаболізм ліпідних часток, збагачених ТГ, що каталізує гідроліз хіломікронів і ЛПДНЩ;
  - збільшують фібринолітичну активність крові, зменшують вміст фібриногену й агрегації тромбоцитів.
- **Фармакокінетика.** Висока біодоступність не залежно від прийому їжі. Виведення переважно через нирки.
- **Покази. д**исліпідемія з підвищенням рівня ТГ і зниженням ЛПВЩ.
- **Протипоказання:** тяжке захворювання нирок та печінки.
- **Взаємодія.** Ризик розвитку міопатій підвищується при комбінації із статинами; потенціюють дію варфарину.

НІКОТИНОВА КИСЛОТА

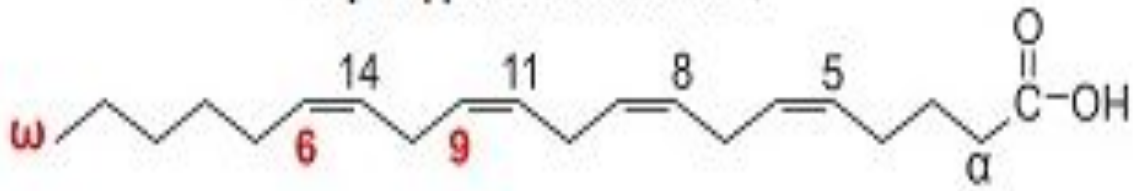
- Є вітаміном групи В, але використовується у вищих дозах
- **Механізм дії.** Пригнічує синтез ЛПДНЩ в печінці (знижує утворення ЛПНЩ), знижує рівень ТГ і загального ХС, підвищує рівень ЛПВЩ, активує систему фібринолізу.
- **Фармакокінетика.** Добре всмоктується в ШКТ, у печінці перетворюється в фармакологічно активний метаболіт нікотинамід, а потім – в неактивний метилнікотинамід. Екскреція переважно нирками.
- **Протипоказання:** виразкова хвороба в стадії загострення, захворювання печінки, цукровий діабет, метаболічний синдром, подагра, вагітність і лактація.
- **Взаємодія.** Комбінація з аспірином, дозволяє усунути або істотно зменшити вираженість побічних реакцій.
- У комбінації з статинами і фібратами зростає ризик розвитку міопатії
- Може потенціювати дію гіпотензивних препаратів.

Лінолева кислота



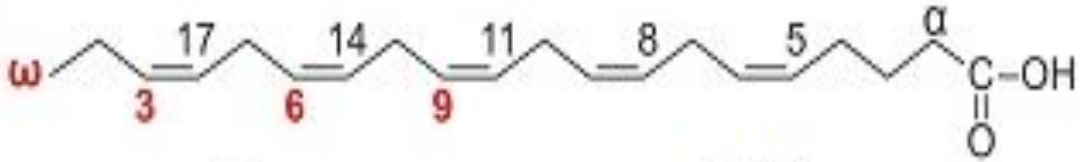
C17H31COOH

Арахідонова кислота



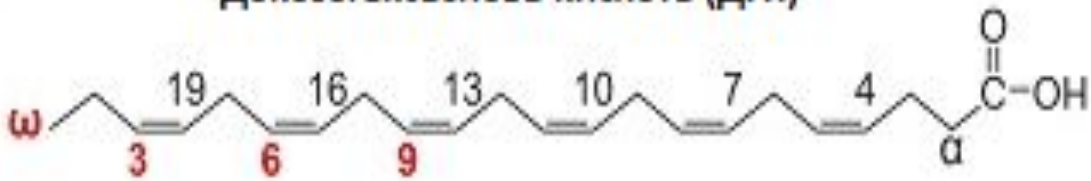
C19H31COOH

Ейкозопентаєнова кислота (ЕПК)



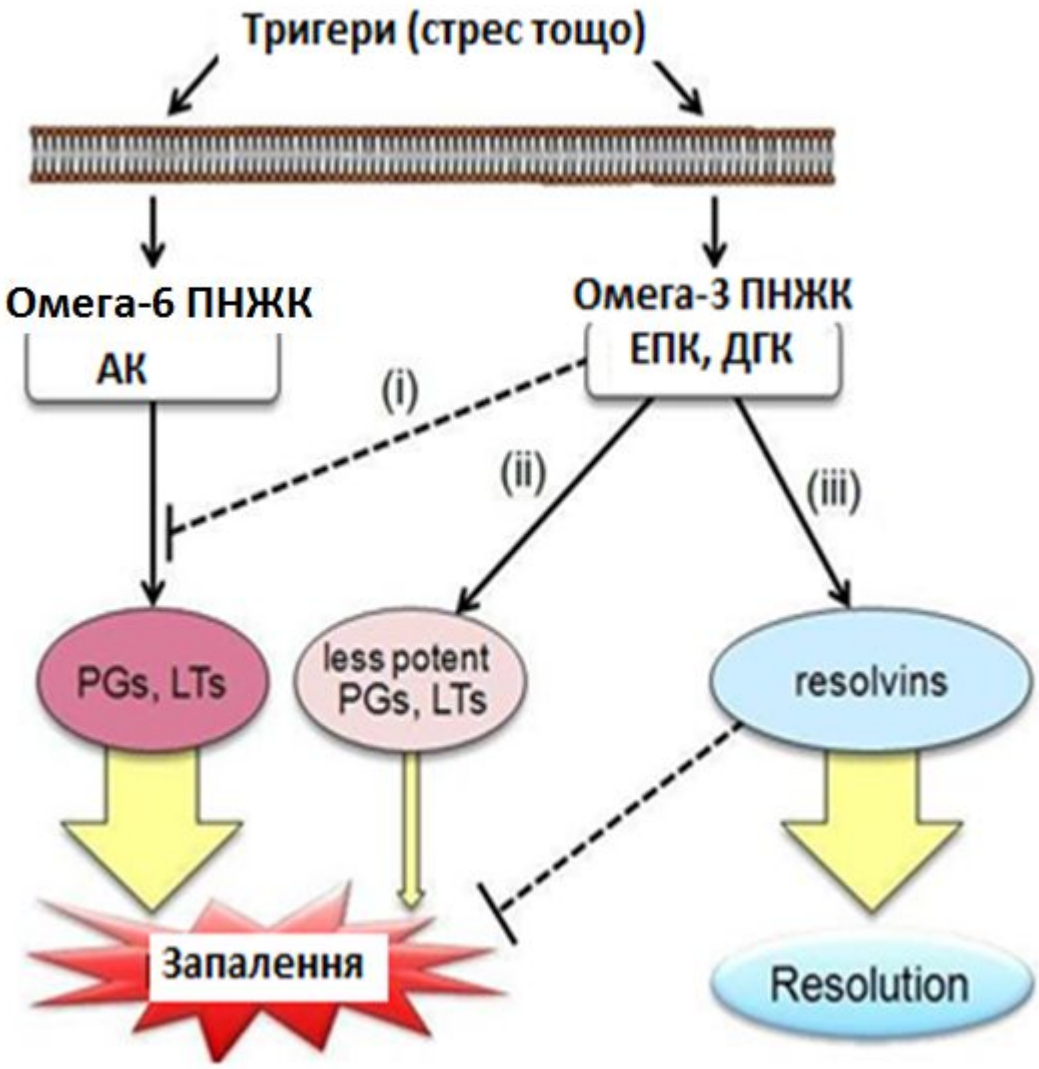
C19H29COOH

Докозогексаєнова кислота (ДГК)



C21H31COOH

РОЛЬ ПНЖК У РОЗВИТКУ ЗАПАЛЕННЯ



Омега-3-гліцериди

- ПНЖК класу омега-3 - ейкозапентаєнова і докозагексаєнова - незамінимі (есенціальні) ЖК (їх дефіцит одна із причин розвитку атеросклерозу).

- **Фармакодинаміка.** Знижують рівень загального ХС, ТГ і ЛПДНЩ, дещо підвищують вміст ЛПВП; виявляють протизапальну, антитромботичну, мембраностабілізуючу, гіпотензивну дію
- **Фармакокінетика.** 3 основні шляхи метаболізму:
  - в печінці включаються до складу різних категорій ліпопротеїдів і направляються до периферичних запасів ліпідів;
  - фосфоліпіди ліпопротеїдів замінюють фосфоліпіди клітинних мембран, після чого ЖК виступають як попередники різних ейкозаноїдів;
  - окислюються з метою забезпечення енергетичних потреб.
- **Показання:** профілактика й комплексна терапія дисліпопротеїнемії та ряду станів, в патогенезі яких велику роль відіграє окисний стрес
- **Побічна дія.** При тривалій терапії можлива діарея і шлунково-кишкові кровотечі.

Кейс 1

- Пацієнтка П., 72 роки, лікується з приводу гіпертонічної хвороби III ст (в анамнезі 10 років тому гострий інфаркт міокарда), постійно приймає антигіпертензивну терапію. Протягом останнього місяця посилилась задишка, з'явились набряки гомілок. ЕхоКГ - систолічна дисфункція, гіпокінезія в ділянці верхівці, гіпертрофія стінок лівого шлуночка та лівого передсердя, недостатність мітрального клапану (++), ФВ 45%.
  - Рівень загального холестерину – 7,0 ммоль/л,
  - ЛПВЩ 1,1 ммоль/л,
  - ЛПНЩ 4,8 ммоль/л,
  - ТГ 2,39 ммоль/л,
  - Індекс атерогенності 5,4.
- Лікар призначає ліпідмодифікуючую терапію. Який препарат в даній ситуації слід використати?

ВІДПОВІДЬ НА КЕЙС 1

Аторвастатин. Позитивний вплив на клінічні наслідки (зниження загальної смертності, СС смертності) у пацієнтів з хронічною серцевої недостатністю, покращує фракцію викиду, знижує рівні мозкового натрійуретичного пептиду

Takagi H., Umemoto T. Atorvastatin, not rosuvastatin, improves cardiac function in heart failure: a meta-analysis of randomized trials. Int J Cardiol. 2012; 155 (2): 296–299

КЕЙС 2

Пацієнт із ХОЗЛ та гіпертонічною хворобою звернувся до терапевта із скаргами на задишку та кашель із гнійним харкотинням. Відмітив появу жовтих утворень на верхніх повіках. При обстежені виявлено гіперхолестеринемію та дисліпідемію. Який препарат з групи статинів слід рекомендувати?

ВІДПОВІДЬ НА КЕЙС 2

- **Розувастатин при ХОЗЛ знижує 90 денну смертність при загостренні, знижує рівень системного запалення і покращує ендотеліальну функцію при стабільній ХОЗЛ, навіть при відсутності прямих показань до призначення статинів.**

Neukamm A. et al. Rosuvastatin treatment in stable chronic obstructive pulmonary disease (RODEO): a randomized controlled trial //Journal of internal medicine. – 2015

Література

- ACC/AHA Release Updated Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce ASCVD Risk. American Family Physician. 2014; 90(4)
- Arrigoni E. et al. Pharmacogenetic Foundations of Therapeutic Efficacy and Adverse Events of Statins. Int. J. Mol. Sci. 2017, 18, 104
- Collins R. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. www.thelancet.com Vol 388 November 19, 2016
- Marcuzzi A. et al. Innovative Target Therapies Are Able to Block the Inflammation Associated with Dysfunction of the Cholesterol Biosynthesis Pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, *17*(1), 47
- Mohammed A. et al. Atorvastatin delays progression of pancreatic lesions to carcinoma by regulating PI3/AKT signaling in p48Cre/+ LSL-KrasG12D/+ mice. nt. J. International Journal of Cancer. 2012. 1951–1962.
- Niemi M. Transporter Pharmacogenetics and Statin Toxicity. Clinical pharmacology & Therapeutics 2010; 87(1):130-133.
- Семенов А.В. , Сычев Д.А. , Кукес В.Г. Влияние полиморфизма генов SLCO1B1 и MDR1 на фармакокинетику и фармакодинамику аторвастатина у пациентов с первичной гиперхолестеринемией. результаты пилотного фармакогенетического исследования. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2008;№2: 47-50.
- Хіміон Л.В. Переваги та перспективи широкого використання статинів у загальнолікарській практиці. МЛ №2 (78) 2011 р.
- Клінічна фармація /під ред. В.П.Черниха . 2013

nik3061@gmail.com