

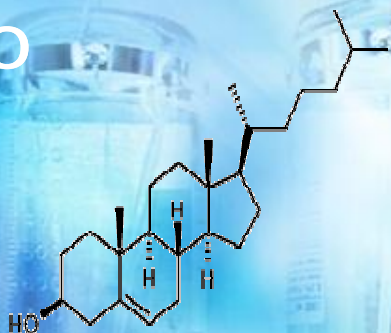
30.05.2013

Клинико-фармакологические акценты в стратегии рационального выбора статинов

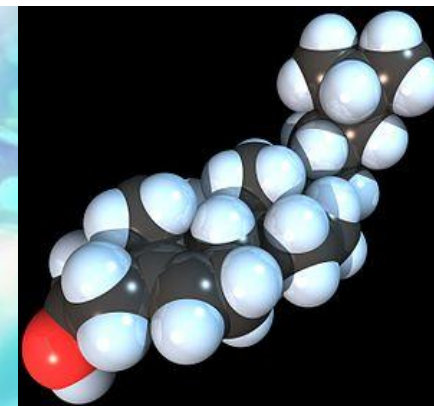


*Профессор Кевра М.К.
Кафедра клинической фармакологии БГМУ*

L/O/G/O



Холестерин (Холестерол)

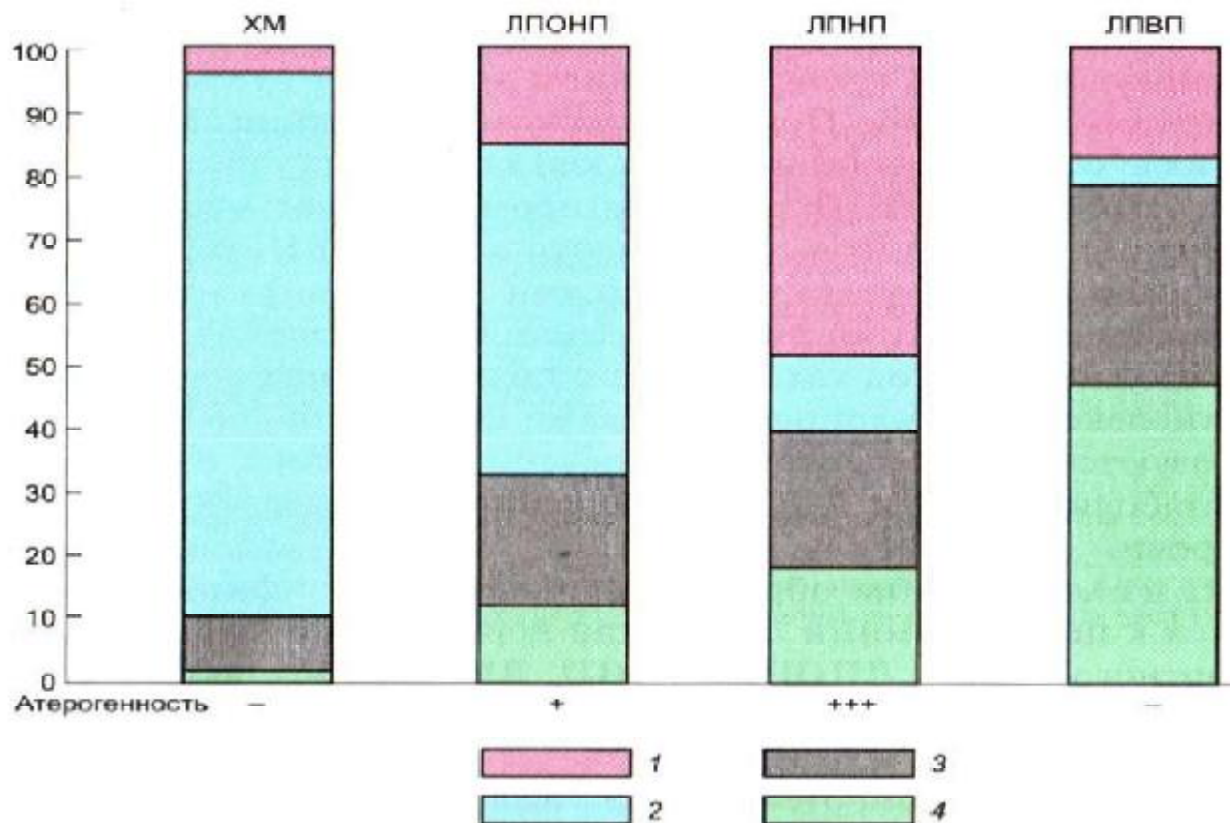


н — органическое стероидное соединение, природный жирный спирт, содержащийся в клеточных мембранах всех живых. Согласно последним научным данным в организме синтезируется около 70% холестерина и только 30% - поступает с пищей.

Холестерин нерастворим в воде. В крови он циркулирует в виде комплексных соединений с другими липидами и белками, получивших название липопротеины.



Состав и атерогенность липопротеинов



ХМ - хиломикроны, ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности; 1- холестерин, 2- триглицериды, 3 – фосфолипиды, 4 – протеины.

L/O/G/O

Средства, применяемые для коррекций нарушений липидного обмена

статины

Ингибиторы
всасывания
холестерина в
кишечнике
(Эзетимиб)

Секвестранты
желчных кислот
(холестирамин,
колестепоп)

фибраты

Никотиновая
кислота

Омега-3
ПНЖК

Статины – основной класс ЛС для лечения пациентов с гиперлипидемиями и атеросклерозом

Гиперхолестеринемия является одним из важнейших модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Статины являются наиболее эффективными препаратами с хорошей доказательной базой, рекомендуемыми как в первичной, так и во вторичной профилактике ССЗ.

За последние 20 лет статины неоднократно демонстрировали свою эффективность в различных крупных научных исследованиях. В РКИ **4S, HPS, ASCOT-LLA, LIPID** было показано, что длительное применение статинов уменьшает число повторных осложнений ИБС: инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и смертельных исходов на **25–40%**, а также ишемических инсультов – на **25–30%**. При этом происходит снижение уровней общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) на **25–30%** и **30–35%**, соответственно.

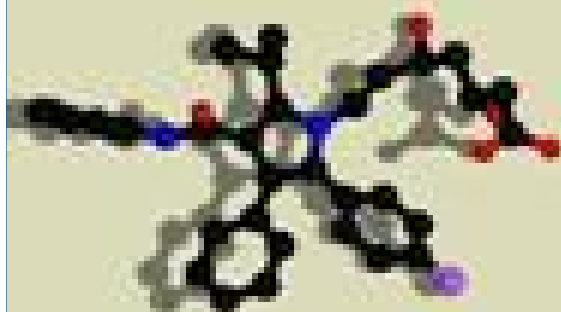
Статины, зарегистрированные в Республике Беларусь

- **АТОРВАСТАТИН** (липримар, азтор, аторис, аторвокс, атохол, корат, липимакс, липофорд, липромак-ЛФ, статинам, торвакард, торвакол, трован, тулип)
- **СИМВАСТАТИН** (зокор, зокор форте, вазилип, зовастикор, симвалип-ЛФ, симвастерол)
- **ЛОВАСТАТИН** (ловаст, ловастатин)
- **ФЛУВАСТАТИН** (лескол XL)
- **РОЗУВАСТАТИН** (мертенил, розукард)

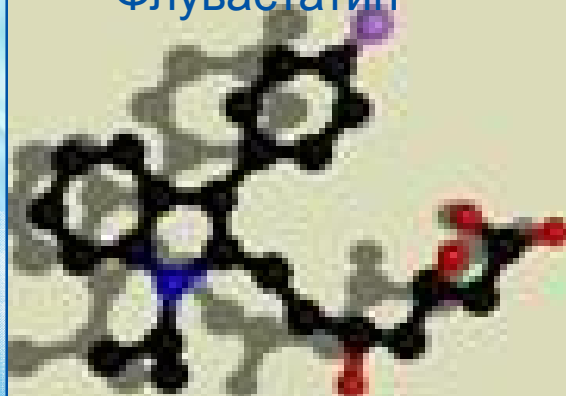
L/O/G/O Трехмерная химическая структура статинов

(<http://www.biochem.ucl.ac.uk/bsm/pdbsum/index.html>)

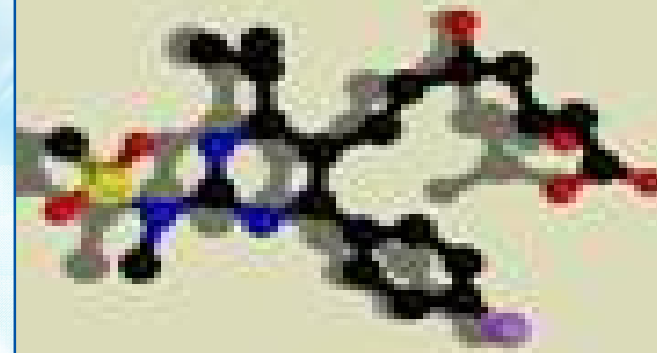
Аторвастатин



Флувастатин



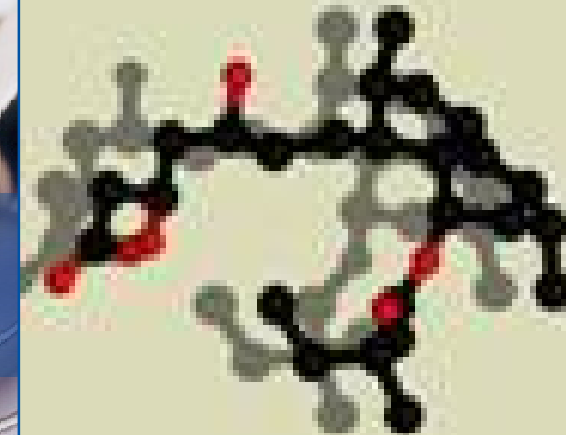
Розувастатин



Ловастатин



Симвастатин



Лова-, симва- получены в результате ферментации грибов, флува-, аторва и розува- синтетические ЛС. (черный цвет - атомы углерода с недостающими до валентности атомами водорода, красный – атомы кислорода, синий – атомы азота, фиолетовый – атомы фтора, желтый – атомы серы.)

Механизм действия и фармакологические эффекты статинов

Ингибируют активность 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА - редуктазы


По принципу конкурентного антагонизма молекула статина связывается вместо указанного фермента с рецептором коэнзима А. В результате - угнетается биосинтез ХС и компенсаторно увеличивается число рецепторов-ЛПНП в печени, что сопровождается снижением содержания, ЛПОНП и ЛПНП в крови вследствие ускорения их эндоцитоза и катаболизма.

- Статины обладают нелипидными (плейотропными) эффектами: противовоспалительным, антипролиферативным, антиоксидантным.

L/O/G/O **Механизм действия и фармакологические эффекты статинов**

Противосклеротический эффект статинов обусловлен не только их гиполипидемическим действием, но и непосредственным влиянием на сосуды.


Они улучшают функцию эндотелия, подавляют воспалительный процесс, повышают стабильность атеросклеротической бляшки, уменьшают вероятность тромбообразования.

- 
- Угнетают миграцию и
 - пролиферацию миоцитов артерий, ингибируют активность макрофагов, уменьшают накопление в них холестерина, снижают продукцию металлопротеиназ, повышают образование в эндотелии NO-синтазы, снижают адгезию и агрегацию тромбоцитов и т.д.

Механизм действия и фармакологические эффекты статинов

- Основная цель применения статинов – это достижение целевого уровня ХС ЛПНП: менее 2,5 ммоль/л у пациентов с высоким риском ИБС и менее 1,8 ммоль/л у пациентов с очень высоким риском

Снижение уровня ХС ЛПНП зависит от дозы статина. При этом следует знать, что каждое удвоение дозы приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП примерно на 6%.



Эффективность разных статинов по снижению уровня ХС ЛПНП не одинакова, но и у каждого пациента ответ на терапию статинами может отличаться.

Сравнительная фармакокинетика статинов

Параметры	Ловастатин	Симвастатин	Правастатин	Флювастатин	Аторвастатин	Розувастатин
Липофильность	липофильный	липофильный	гидрофильный	липофильный	липофильный	гидрофильный
Оптимальное время приема	утром или вечером с едой	вечером	на ночь	на ночь	любое	любое
Абсолютная биодоступность, %	5	5	18	24	12	20
Время полувыведения, часы	3	2	1,3	1,2	14	19
Связывание с белками	> 95	95–98	50	> 98	98	88
Наличие активных метаболитов	да	да	нет	нет	да	мало
Участие в метаболизме ферментов CYP450	CYP3A4	CYP3A4	нет	CYP2C9	CYP3A4	практически нет
Экскреция с мочой	10	13	20	6	< 5	10



L/O/G/O

Особенности фармакокинетики розувастатина

Имеет наиболее длительный период полувыведения среди всех статинов (19 часов)

Является единственным статином, который минимально метаболизируется системой ферментов цитохрома P450 (CYP 450) без значимого вовлечения других изофермента.

В результате клинически значимых лекарственных взаимодействий розувастатина и других препаратов, которые ингибируют ферменты CYP 450, практически не происходит.

Это свойство розувастатина облегчает его назначение в составе комплексной терапии, например, с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, нитратами, антагонистами кальция, диуретиками, β -адреноблокаторами

Особенности фармакокинетики розувастатина

Розувастатин является синтетическим статином IV генерации. Молекула розувастатина более гидрофильна, чем у других статинов, высокоселективна к мембранам гепатоцитов и оказывает гораздо более выраженное ингибирующее влияние на синтез ХС ЛПНП, чем другие

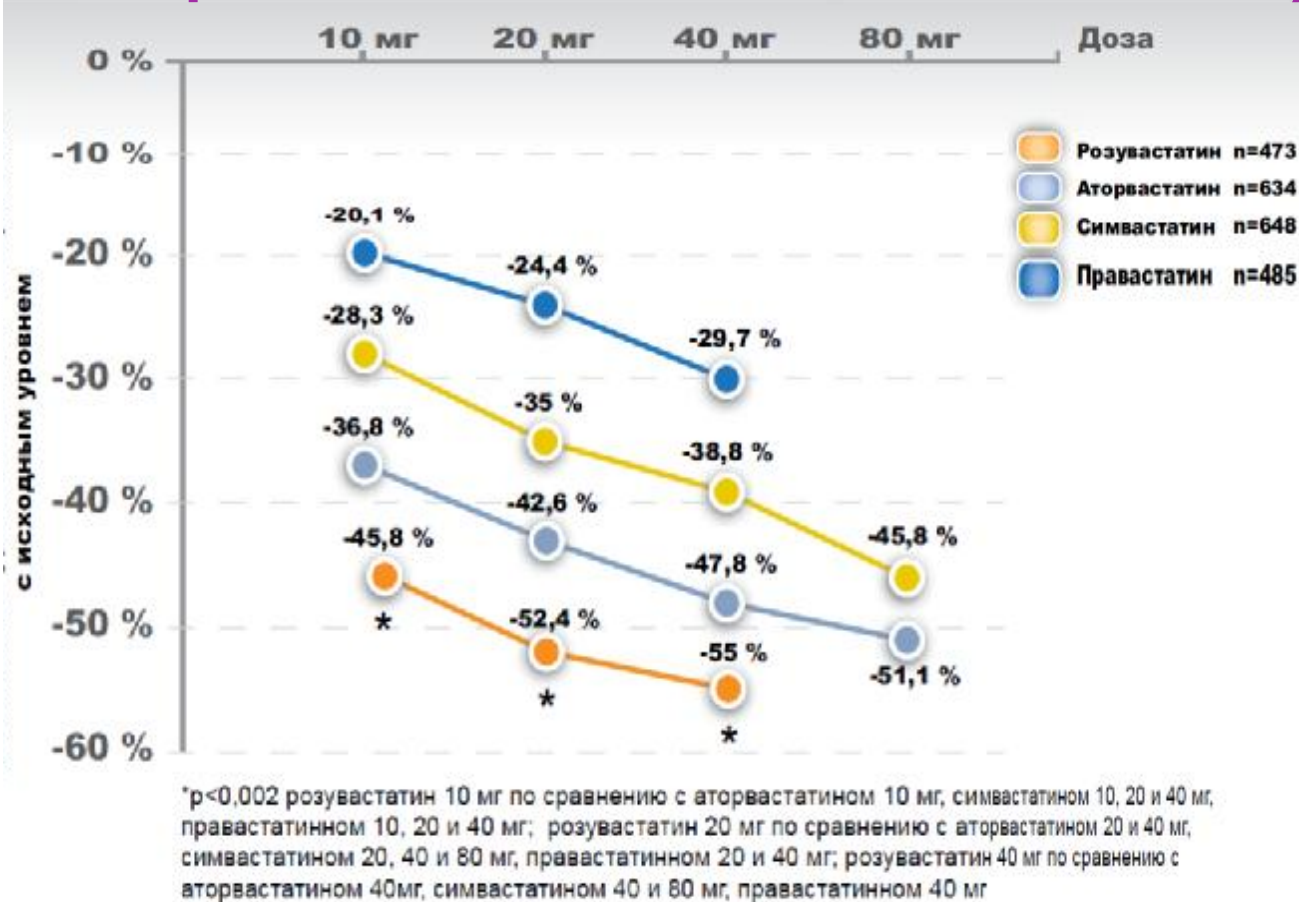
Выраженный ХС-снижающий эффект розувастатина связан и с продолжительным периодом его полувыведения (19 ч), что позволяет длительно блокировать активность ключевого фермента биосинтеза ХС.

Розувастатин – один из немногих статинов, под влиянием которого активизируется синтез основного белка ЛПВП – аполипопротеина: он повышается на разных дозах препарата от 5 до 15%.

Препарат быстро всасывается из кишечника, независимо от сопутствующего приема пищи и времени суток. Пиковая концентрация розувастатина в плазме достигается через 3–5 ч после приема, период полувыведения составляет 18–20 ч. До 90% принятого препарата выделяются в неизмененном виде через ЖКТ, около 10% выводится с мочой. Кишечно-печеночная рециркуляция обеспечивает сравнительно большую продолжительность полувыведения розувастатина, однако исходное снижение функциональной активности печени не влияет на фармакокинетику препарата.

L/O/G/O

STELLAR – Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin)



- Доказана высокая гиполипидемическая активность розувастатина: Розувастатин в дозе 40 мг снижал уровень ХС ЛПНП на 55%, ТГ – на 34% и повышал уровень ХС ЛПВП на 10%, т.е. превосходил по этим показателям все другие статины

- [Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). Am J Cardiol 2003; 92: 152–160.].

Сравнительная эффективность статинов

(исследование STELLAR P.Jones et al. 2003)

Доза статина	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин	Правастатин
ХС ЛНП				
10мг	-46%	-37%	-28%	-20%
20мг	-52%	-43%	-35%	-24%
40мг	-55%	-48%	-39%	-30%
80мг	----	-51%	-46%	-----
ТРИГЛИЦЕРИДЫ				
10мг	-20%	-20%	-12%	-8%
20мг	-24%	-23%	-18%	-8%
40мг	-26%	-27%	-15%	-13%
80мг	-----	-28%	-18%	-----
ХС ЛВП				
10мг	+8%	+6%	+5%	+3%
20мг	+10%	+5%	+6%	+4%
40мг	+10%	+4%	+5%	+6%
80мг	-----	+2%	+7%	----

L/O/O/O

Относительная эффективность снижения содержания ХС-ЛПНП статинами (эквивалентные дозы)

Аторвастатин, мг	Ловастатин, мг	Розувастатин, мг	Симвастатин, мг	%↓ ХС-ЛПНП
-	20	-	10	30%
10	40-80	-	20	38%
20	80	5	40	41%
40	-	10	80	47%
80	-	20	-	55%
-	-	40	-	63%

L/O/G/O

STELLAR – Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin.

Сравнение эффективности розувастатина с другими статинами во всем спектре дозировок у пациентов с гиперхолестеринемией:

- Розувастатин 10 мг снижает ХС ЛПНП достоверно сильнее, чем аторвастатин 10мг, симвастатин 10-40 мг, правастатин 10-40 мг
- Розувастатин 20 мг также значительно снижает уровень ХС ЛПНП
- **Розувастатин значительно повышает уровень ХС ЛПВП во всем спектре дозировок**
- Больше пациентов достигли целевых уровней ХС ЛПНП на розувастатине по сравнению с другими статинами
- Розувастатин 10–40 мг хорошо переносился, профиль безопасности не отличался от других статинов во всем спектре дозировок

Jones PH, et al. for the STELLAR Study Group. Am J Cardiol 2003; 92: 152-160

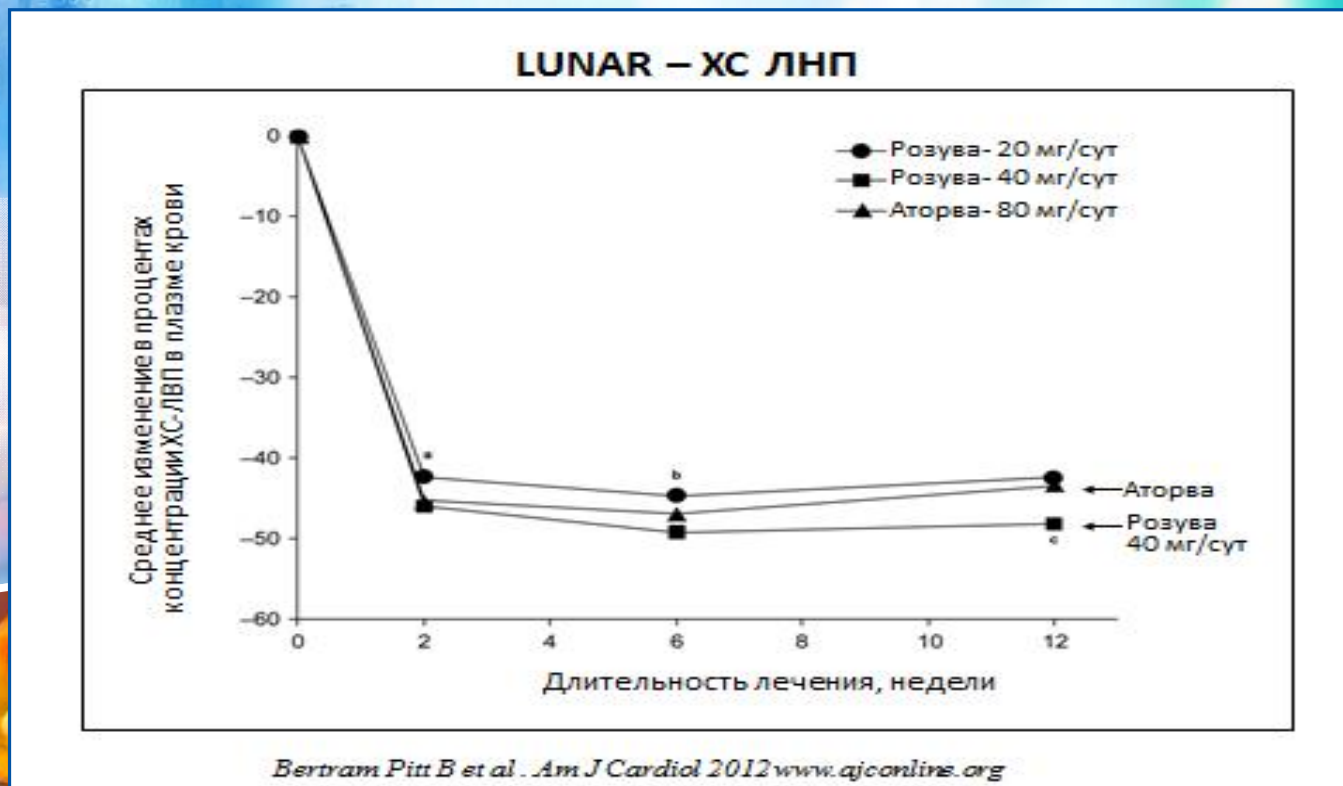
L/O/G/O

LUNAR Study (Comparison of Lipid-Modifying Efficacy of Rosuvastatin Versus Atorvastatin in Patients With Acute Coronary Syndrome)

- В исследовании LUNAR сравнивали эффективность розувастатина и аторвастатина в отношении снижения ХС ЛПНП **у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).**
- Взрослые пациенты с коронарной болезнью сердца, госпитализированные из-за ОКС в пределах 48 часов после первых симптомов (n=825) были рандомизированы к открытому лечению розувастатином 20 мг, розувастатином 40 мг или аторвастатином 80 мг 1 раз в сутки на протяжении 12 недель. Пациентов обследовали через 2, 6, и 12 недель.
- **Первичной конечной точкой** была эффективность лечения в отношении усреднённого снижения холестерина ЛНП через 6 и 12 недель. Оценивались изменения других липопротеинов, включая холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛВП), и безопасность.
- **Заключение:** Установлено, что у больных с ОКС розувастатин в дозе 40 мг/сут более эффективно снижал уровень ХС ЛПНП и увеличивал уровень ХС ЛВП и улучшал другие параметры липидов крови, чем аторвастатин в дозе 80 мг/сут».

L/O/G/O

LUNAR – Comparison of Lipid-Modifying Efficacy of Rosuvastatin Versus Atorvastatin in Patients With Acute Coronary Syndrome

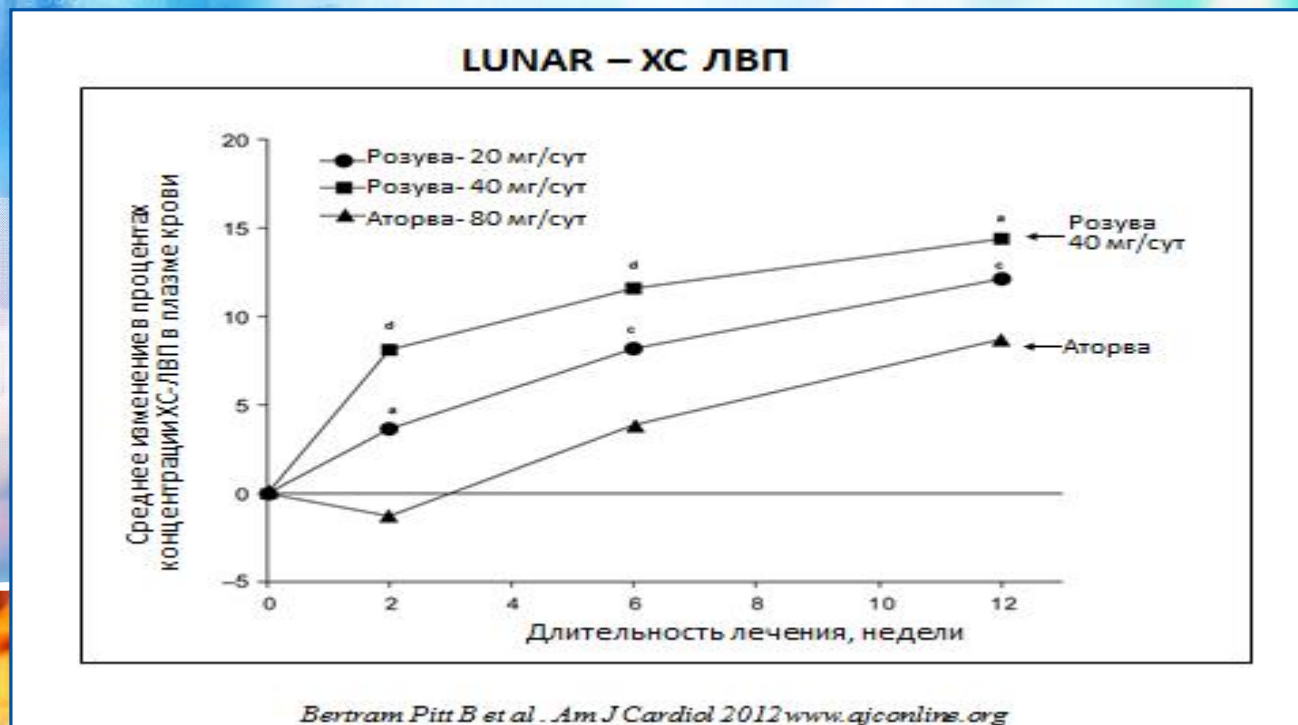


Эффективность розувастатина 40 мг в отношении снижения ХС ЛПНП была достоверно выше, чем аторвастатина 80 мг (уменьшение на 46.8% по сравнению с 42.7%, $p = 0.02$)

Снижение уровня ХС ЛПНП розувастатином в дозе 20 мг/сут было таким же, как и аторвастатином 80 мг/сут. у пациентов с ОКС

L/O/G/O

LUNAR – Comparison of Lipid-Modifying Efficacy of Rosuvastatin Versus Atorvastatin in Patients With Acute Coronary Syndrome



Увеличение холестерина ЛПВП было достоверно большим при применении розувастатина в дозах 40 мг (11.9%, $p < 0.001$) и 20 мг (9.7%, $p < 0.01$), чем при применении аторвастатина в дозе 80 мг (5.6%)

Эффективность применения розувастатина

- Эффективность применения розувастатина была изучена в исследовании **GALAXY**, которая представляла собой мета-анализ 18 многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований.

В программе исследовалась связь между оптимальным контролем уровня липидов, атеросклерозом и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью.

- Исследования включали:

- 1) изучение влияния розувастатина на липиды и маркеры воспаления;
- 2) изучение влияния розувастатина на атеросклеротическое поражение коронарных и сонных артерий;
- 3) изучение влияния розувастатина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений, сердечно-сосудистую и общую смертность.

Показаны преимущества розувастатина как в нормализации показателей липидного обмена, маркеров воспаления, так и в стабилизации развития атеросклероза в коронарных и сонных артериях.

- Таким образом, **розувастатин в настоящее время является наиболее перспективным препаратом в профилактике развития и прогрессирования атеросклероза.**

L/O/G/O

MERCURI (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy)

- В двух исследованиях MERCURI I и MERCURI II, было показано преимущество розувастина в дозе 10–20 мг/сут. по сравнению с эквивалентными дозами аторвастатина, симвастатина и правастатина **у пациентов высокого риска** в достижении целевого уровня ХС ЛПНП, согласно критериям NCEP ATP III (*National Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel III – Национальная образовательная программа США по снижению холестерина*) и EAS (*Европейского общества по атеросклерозу*).

Schuster H., Barter P., Stender S. et al. MERCURI 1 Study Group. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. Am Heart J 2004; 147:705–712. Ballantyne C.M., Bertolami M., Hernandez Garcia H.R. et al. Achieving LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B target levels in high-risk patients: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (MERCURY II). Am Heart J 2006;151: 975.e1–e9.]

L/O/G/O

MERCURY I

- В РКИ приняли участие более 3 тыс. пациентов с ИБС, атеросклерозом и сахарным диабетом 2-го типа. Оценивали эффективность перевода на низкие дозы розувастатина с терапии аторвастатином, симвастатином и правастатином.
- Эффективность терапии оценивали по количеству пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП <3 ммоль/л на 16-й неделе.
- Установлено, что перевод на розувастатин в дозе 10 мг позволил пациентам значительно быстрее достичь целевого уровня ХС ЛПНП по сравнению с теми пациентами, которые продолжили лечение аторвастатином в дозе 10 мг (86% vs. 80%), симвастатином в дозе 20 мг (86% vs. 72%) и правастатином в дозе 40 мг (88% vs. 66%)

[Schuster H., Barter P.J., Stender S. et al. Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy I study group Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. // Am Heart J. 2004;147:705–713.]

L/O/G/O

Эффект статинов состоит: не только в способности предотвращать или замедлять развитие, но и вызывать регрессию уже существующей атеросклеротической бляшки.

В исследованиях ASTEROID (манифестирующее течение атеросклероза), METEOR (субклиническое течение атеросклероза), ORION подтверждено позитивное влияние розувастатина на атеросклеротическое поражение коронарных и сонных артерий, а также показана его способность вызывать умеренную регрессию коронарного атеросклероза.

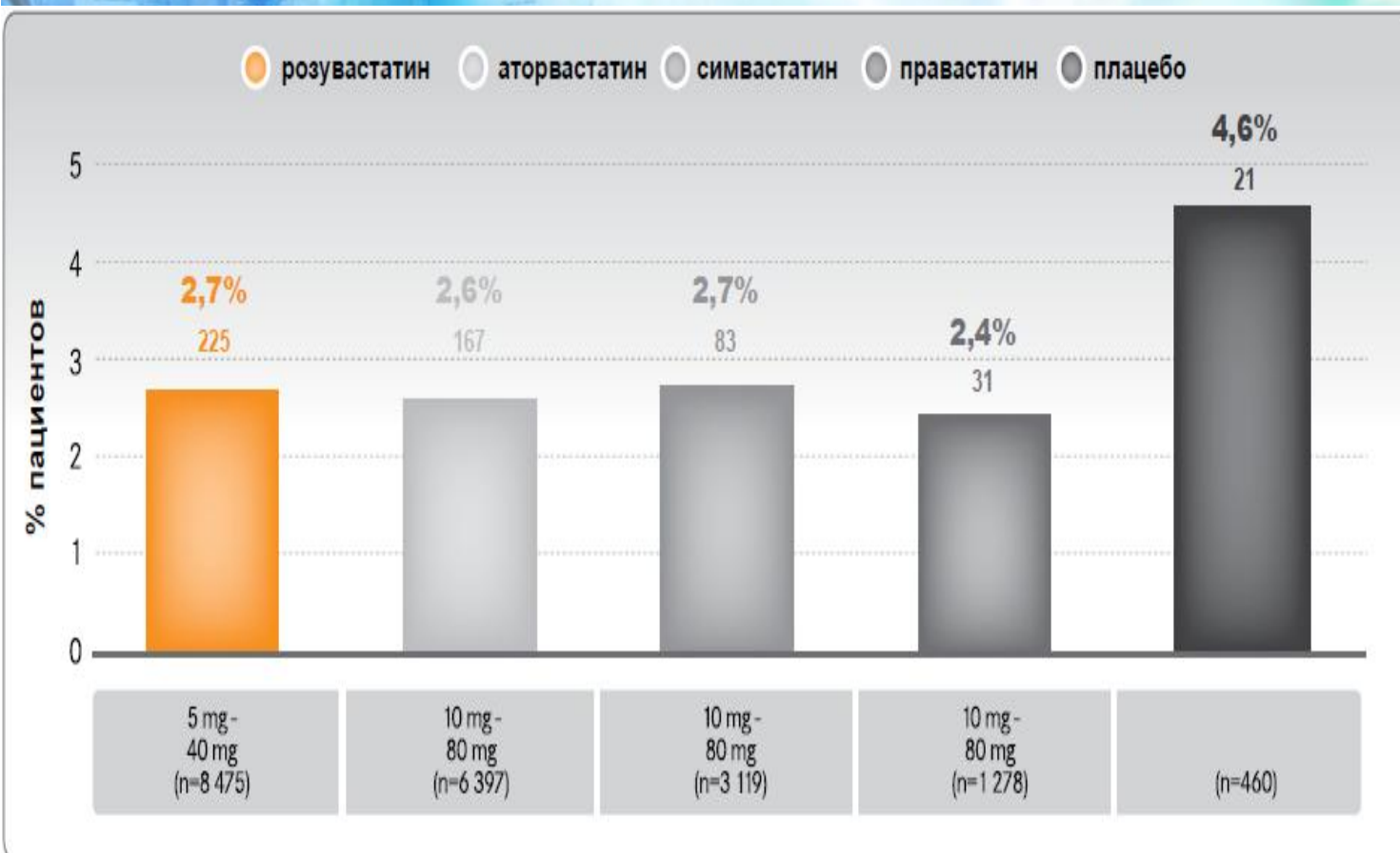
[Nissen S.E., Nicolls S.J., Sapahi I. et al. ASTEROID Investigators. Effect of very high intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA 2006; 296 (13): 1556–1565. 18. Crouse J.R.3rd, Raichlen J.S., Riley W.A. et al. METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima–media thickness in low–risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. JAMA 2007; 297:1344–1353.].

Безопасность статинов

- **Повышение активности печеночных ферментов** - наиболее частый побочный эффект статинов. Оно наблюдается в 0,5-2 % случаев и зависит от дозы препарата.
- **Миопатия** – редкий (0,06-0,24%), но наиболее тяжелый дозозависимый побочный эффект статинов. Часто сопровождается повышением активности КФК. Миопатия учащается при комбинации статинов с фибратами, никотиновой кислотой, эритромицином или циклоспорином.
- **Бессоница.**
- **Гиперчувствительность** к препаратам.
- **Тератогенность и канцерогенность** (в экспериментах на грызунах)
- **Диспепсические расстройства.**
- Тяжелые побочные эффекты, требующие отмены статинов, отмечались в 1,0-4,6% случаев.
- При использовании **розувастатина** в дозе 5–40 мг не было зарегистрировано ни смертельных случаев, обусловленных приемом препарата, ни рабдомиолиза .

L/O/G/O

Профиль безопасности розувастатина сопоставим с другими статинами



Доля
пациентов,
прекративших
терапию
розувастатином
из-за
возникновения
побочных
реакций,
сопоставима с
плацебо и
другими
статинами

L/O/G/O

Частота повышения активности АЛТ при применении розувастатина сопоставима с другими статинами

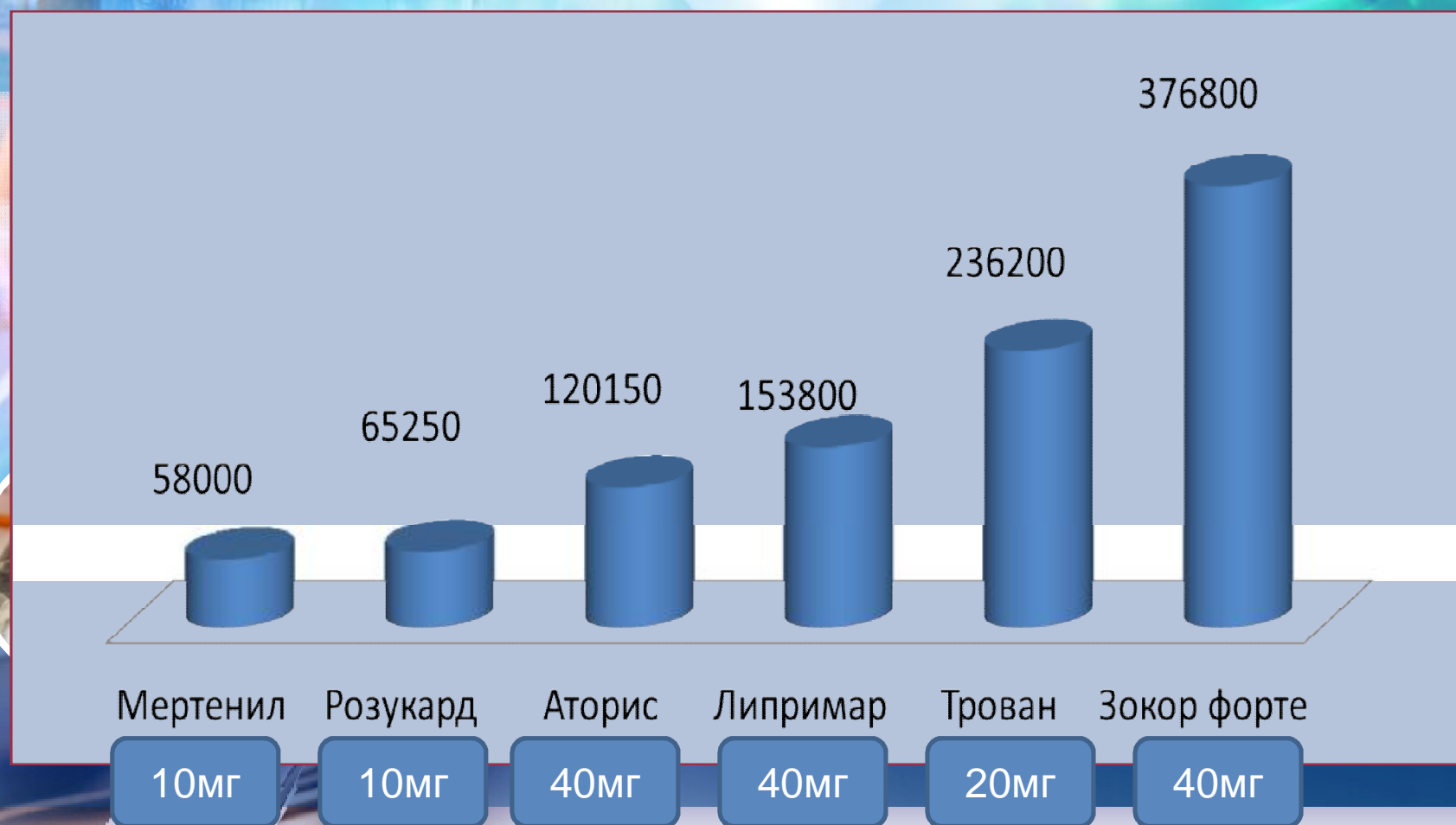
Доля пациентов с клинически значимым повышением уровня АЛТ в контролируемых исследованиях.*²

розувастатин от 5 мг до 40 мг	0,2% (n=10,748)
аторвастатин от 10 мг до 80 мг	0,2% (n=6315)
симвастатин от 10 мг до 80 мг	0,1% (n=3070)
правастатин от 10 мг до 40 мг	0,2% (n=1260)

* определяется как превышение уровня АЛТ в 3 раза от верхней границы нормы в 2-х и более определениях²

L/O/G/O

Сравнительная стоимость эквивалентных доз статинов на один месяц лечения



По данным сайта tabletki.by на 20.05.2013 г.

L/O/G/O

Клинико-фармакологические акценты в стратегии рационального выбора статина

Эффективность в достижении целевых уровней холестерина ЛПНП

Доказательная база влияния на атеросклеротическую бляшку

□ Доказательная база снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений

ü Доказательная база безопасности применения

ü Стоимость- затраты/эффективность



L/O/G/O

Благодарю за внимание!

Будьте здоровы!

