

Поліморфізм генів, що впливають на дію серцево-судинних засобів

КОНКУРЕНТНИЙ ІНГІБІТОР ГМГ-КоА РЕДУКТАЗИ (ІНГІБІТОР РЕДУКТАЗИ, «СТАТИНИ»)

Ці препарати є структурними аналогами ГМГ-КоА (3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А). До цієї групи належать ловастатин, аторвастатин, флувастатин, правастатин, симвастатин, розувастатин і пітавастатин. Ці препарати є найбільш ефективними засобами для зниження вмісту ліпопротеїдів низької щільності. Додатково статини зменшують виразність окислювального стресу і запалення судинної стінки. Інгібітори редуктази стандартно призначають після гострого коронарного нападу, незалежно від ліпідного профілю крові.

Ловастатин і симвастатин є неактивними проліками, що зазнають гідроліз в ШКТ перетворюючись в активні бета-гідроксильні похідні, водночас правастатин є відпочатку активною сполукою. Аторвастатин, флувастатин і розувастатин є фтор-місними похідними відпочатку активними. Всмоктування інгібіторів редуктази в ШКТ коливається в межах 40-75%, за виключенням флувастатину, який всмоктується повністю. Всі статини відрізняються знаються пресистемною елімінацією і переважно виділяються з жовчу. Період напіввиведення становить 1-3 год (за виключенням аторвастатину – 14 год; пітавастатину – 12 год; розувастатин – 19 год).

ГМГ-КоА редуктаза забезпечує перший етап синтезу стеролів. Активні форми інгібіторів редуктази є структурними аналогами проміжної сполуки, з якої утворюється мевалонат. Водночас, інгібітори редуктази збільшують кількість ЛПНЩ-рецепторів. Цей ефект збільшує як інтенсивність катаболізму ЛПНЩ, так і печінкову екстракцію прекурсорів ЛПНЩ (залишків ЛПДНЩ) в крові, т.ч. знижуючи ЛПНЩ. У зв'язку зі значною пресистемною елімінацією в печінці, головний ефект статини справляють саме на цей орган. Інгібітори редуктази помірно знижують рівень тригліцеридів і дещо збільшуються вмість ЛПВЩ в плазмі крові. Клінічні дослідження з використанням багатьох статинів показали вірогідне зниження ризику нових коронарних нападів і атеротромботичних інсультів. Механізм даного захисного ефекту ймовірно полягає у зниженні вмісту ліпопротеїдів. Факт того, що зниження ймовірності нових коронарних нападів виникає швидше, ніж виникають морфологічні зміни атеросклеротичних бляшок, підтверджує плейотропний (багатофакторний) ефект статинів. Ймовірно, що статини можуть зменшувати ознаки хвороби Альцгеймера.

Інгібітори редуктази ефективні щодо зниження вмісту ЛПНЩ як за умов ізольованого застосування, так і при поєднанні зі смолами, нікотиною кислотою. Жінкам

з гіперліпідемією під час вагітності, лактації або готується до вагітності бажано не використовувати статини. Використання в педіатрії обмежено лише категорією дітей з родинною гіперхолестеролемією. Оскільки синтез ендogenousного холестерину відбувається переважно вночі, інгібітори редуктази, крім аторвастатину, розувастатину і пітавастатину бажано вживати ввечері. Загалом всмоктування статинів посилюється в присутності їжі (окрім правастатину і пітавастатину). Добова доза ловастатину, правастатину, симвастатину, аторвастатину складає 10-80 мг.

Побічні ефекти. Підвищення активності амінотрансфераз плазми (до трьох разів зростання відносно норми) виникає у деяких хворих. Це порушення має тимчасовий характер і зазвичай не супроводжується іншими ознаками ураження печінки. За умов відсутності інших ознак гепатотоксичності і стабільності активності амінотрансфераз, терапія у таких пацієнтів може продовжуватись. У хворих з попередньо діагностованим ураженням печінки або зі зловживанням алкоголю, активність амінотрансфераз також може перевищувати нормальний рівень в три рази, що може передвіщати небезпечну гепатотоксичність. У таких хворих може спостерігатись слабкість, анорексія і різке зниження рівня ЛПНЩ. В такому випадку, а також при асимптомному перевищенні активності амінотрансфераз в понад три рази від норми статини необхідно відмінити. Наявність тяжкої хвороби печінки виключає застосування статинів. Загалом, активність амінотрансфераз під час призначення статинів має перевірятися кожні 1-2 місяці і при стабільному стані – кожні 6-12 місяців.

Моніторинг активності печінкових ферментів може бути і частішим у паралельного застосування інших препаратів, що можуть взаємодіяти з і статинами. Надмірне вживання алкоголю може посилювати гепатотоксичність статинів. Застосування статинів може збільшувати рівень глюкози в плазмі натщесерце до 5-7 мг/дл. Тривалі дослідження довели факт невеликого, але вірогідного зростання ризику цукрового діабету IIого типу при застосуванні статинів серед пацієнтів, у більшості яких до початку лікування відзначався стан переддіабету.

Незначне зростання активності креатинін кінази в плазмі, що спостерігається під час застосування інгібіторів редуктази, часто пов'язане з важкою фізичною роботою. Зрідка, у пацієнтів фіксується значне зростання активності креатинін кінази, яке часто супроводжується слабкістю в скелетних м'язах. Якщо лікування продовжити, може виникнути міоглобінурія, що призводить до ураження нирок. Міопатія може виникати під час монотерапії статинами, але значно частіше при додаванні деяких інших препаратів. Генетичні варіації транспортера аніонів (OATP1B1) при застосуванні статинів, пов'язане з серйозною міопатією і рабдоміолізу.

Транспортер OATP1B1 (кодується геном SLCO1B1) знаходиться на синусоїдній мембрані гепатоцитів (контактує з кров'ю) і відповідає за захоплення печінкою переважно сполук, що є слабкими кислотами, та ендогенних сполук, наприклад статинів, метотрексату і білірубину. Виявлено понад 40 варіацій на цьому транспортері (nsSNPs), деякі з яких призводять до послаблення транспортної функції. Поширений поліморфізм rs4149056, що призводить до зниження функції і транспорту субстратів OATP1B1 *in vitro*, а також порушує фармакокінетику і ефективність лікування *in vivo*. Мутації, що пов'язані з амінокислотою заміною Val174Ala, супроводжуються зниженням транспортної спроможності. Алель *5 є відносно рідким (виключно rs4149056; ~1%), однак інші варіанти алелів зі зниженням функції (*15 і *17; гаплотипи, що містять rs4149056) часто зустрічаються серед мешканців Європи і Азії (5%-15%).

Заміна rs4149056 у SLCO1B1 збільшує дію симвастатину (+221% збільшення концентрації в крові – AUC – у індивідів-гомозигот заміни rs4149056, наприклад SLCO1B1*5/*5; *5/*15 або *17]; або [*15 or *17]/[*15 or *17]) і була виявлена як потужний передвісник симвастатин викликаної міопатії. Для пацієнтів зі звичайним генотипом і активністю OATP1B1 призначається звичайна стандартна доза симвастатину; у індивідів зі зниженням функції OATP1B1 (одна або обидві алелі, що не функціують), CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) рекомендує знизити дозу симвастатину або використовувати інший статин.

Катаболізм ловастатину, симвастатину і аторвастатину відбувається головним чином за участю CYP3A4, водночас катаболізм флувастатину, розувастатину і в меншій мірі пітавастатину – за участю CYP2C9. Статини, що метаболізуються за участю CYP3A4, мають здатність до накопичення при застосуванні препаратів, що пригнічують або конкурують за CYP3A4. Зокрема, це антибіотики-макроліди, циклоспорин, кетоконазол та близькі до нього препарати, деякі інгібітори протеаз, такролімус, фібрати, деякі антидепресанти (нефазодон, пароксетин, венлафаксин). Поєднання інгібіторів редуктази з аміодароном або верапамілом також збільшує ризик міопатії.

Навпаки, такі препарати, як фенітоїн, гризеофульвін, барбітурати, збільшують активність CYP3A4 і знижують концентрацію 3A4-залежних інгібіторів редуктази. Інгібітори CYP2C9 такі, як кетоконазол та похідні, метронідазол, аміодарон і циметидин можуть збільшувати рівень флувастатину і розувастатину в плазмі крові. Правастатин і розувастатин є статина вибору для поєданого застосування разом з верапамілом, протигрибковою групою кетоконазолу, макролідами і циклоспорином. Рівень ловастатину, симвастатину і аторвастатину може бути підвищеним при вживанні понад 1 літру грейпфрутового соку на день.

Активність креатинін кінази має вимірюватись у випадку застосування препаратів, які можуть взаємодіяти. В такому випадку активність креатинін кінази має вимірюватись на початку лікування. У випадку виникнення м'язового болю, тактильного болю або слабкості слід негайно виміряти активність креатинін кінази і у випадку вірогідного зростання активності креатинін кінази статини мають відмінитись. Зазвичай міопатія швидко зникає після припинення лікування. Міопатія може виникати і при відсутності зростання активності креатинін кінази. Зрідка виникають алергічні ураження (СЧВ-подібний стан, аутоімунна міопатія тощо). В останньому випадку виразний біль і слабкість в скелетних м'язах не зменшується після відміни статинів. При цьому в крові з'являються антитіла до ГМГ-КоА редуктази, що потребує імуносупресивної терапії.

Протиаритмічний засіб **пропафенон** (ІА клас) метаболізується в печінці CYP2D6. У повільних метаболізаторів метаболізм пропафенону уповільнюється і це призводить до підвищення концентрації препарату в крові і збільшення ймовірності побічних ефектів (аритмій). **Прокаїнамід** – протиаритмічний засіб ІА класу метаболізується N-ацетилтрансферазою (NAT). При генотипі повільних метаболізаторів («повільні ацетилятори») збільшується концентрація новокаїнамиду в крові, що може посилювати виразність побічних ефектів. Протиаритмічний засіб **аміодарон**, що метаболізується в печінці за участю CYP2D8, може накопичуватись в крові і викликати і посилення небажаних ефектів у «повільних метаболізаторів».

Бета-блокатори (**карведілол, метопролол, небіволол, пропранолол**) метаболізуються в печінці за участю ферменту CYP2D6; наявність генотипу «повільних метаболізаторів» буде сприяти збільшенню їх концентрації в крові і відповідно зростання ризику виникнення небажаних ефектів.

Гіпотензивний засіб **гідралазин** зазнає ацетилювання в печінці за участю ферменту N-ацетилтрансферази; у «повільних ацетиляторів» може спостерігатись зміни концентрації вихідної речовини (зростання) та її метаболіту в організмі пацієнта, що в свою чергу посилює частоту виникнення небажаних ефектів (наприклад, псевдосистемний червоний вовчак та ін.).