

На правах рукописи

Хохлов Александр Александрович

**МЕЖЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НА УРОВНЕ
ИЗОФЕРМЕНТА ЦИТОХРОМА Р-450 3А4: ВЛИЯНИЕ НА
ЭФФЕКТИВНОСТЬ (ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ И
ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ) И БЕЗОПАСНОСТЬ АТОРВАСТАТИНА**

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Волгоград – 2016

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России

Научный руководитель: профессор РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России **Сычѳв Дмитрий Алексеевич**

Официальные оппоненты:

Журавлева Марина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова" Минздрава России

Кетова Галина Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-образовательного центра «Клиническая фармакология» ФГБОУ ВО «Южно-Уральского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущее учреждение: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2016 г. в __ часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (www.volgmed.ru) ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2016г.

Ученый секретарь Диссертационного

Совета, доктор биологических наук

Любовь Ивановна Бугаева

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Статины - наиболее распространенный класс препаратов для лечения гиперхолестеринемии. В настоящее время применение статинов в повседневной клинической практике неуклонно растет (Петров В.И. и соавт., 2014).

Статины зарекомендовали себя как эффективные лекарственные средства. В рандомизированных международных клинических исследованиях (4S, WOSCOPS, CARE, LIPID, AFCAPS/TexCAPS, MIRACL, REVERSAL, ASTEROID, ESTABLISH, ASCOT, MIRACLE, PROVE IT, JUPITER) доказана высокая гиполипидемическая активность статинов, также доказано эффективное снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности как при первичной, так и при вторичной профилактике ИБС.

Но у многих пациентов применение статинов, даже с высоким комплаенсом, не дает необходимого результата или вызывает развитие нежелательных лекарственных реакций (НЛР), иногда даже опасных для жизни (рабдомиолиз) (Rockstroh JK. et al., 2015). Американское агентство по контролю за качеством лекарственных средств и пищевых продуктов (Food and Drug Administration (FDA) заявляет о бесспорной выгоде применения статинов, но и предупреждает о том, что применяться данные препараты должны с осторожностью и знанием возможных побочных эффектов.

Терапия статинами ассоциирована с увеличением риска любого типа поражения мышечной ткани на 19% ($p < 0,001$), риска дислокаций, растяжений, вывихов на 13% ($p = 0,001$), риска развития мышечной боли на 9% ($p = 0,02$) (Li X. et al., 2015).

Риск развития НЛР имеет ряд определяющих факторов. Первый фактор обусловлен непосредственным действием статинов: недостаток внутриклеточного холестерина приводит к нестабильности клеточной мембраны, дефицит изопреноидов – к нарушению передачи внутриклеточных «сигналов», дефицит коэнзима Q10 – к нарушению дыхательной функции митохондрий (Marcsisin SR. et al., 2013). Вторым фактором – это механизмы,

приводящие к изменению фармакокинетики статинов (на уровне транспортера органических ионов 1В1 (OATP1В1) в печени и на уровне изофермента 3А4 цитохрома Р450) (Tansel A. et al., 2015).

Степень разработанности проблемы

За последние годы были проведены исследования, доказывающие наличие межлекарственных взаимодействий на уровне изофермента цитохрома Р450 3А4, что может приводит к изменению плазменной концентрации и профилю безопасности ЛС (Bellosta S. et al., 2004; Causevic-Ramosevac A. et al., 2013).

Доказательством этого служат много клинических примеров совместного применения статинов с другими ЛС, в результате чего были зафиксированы НЛР, иногда даже опасные для жизни - рабдомиолиз: совместное применение симвастатина с амлодипином (Cvetković Z. et al., 2014; Son H. et al., 2014), ципрофлоксацином (De Schryver N. et al., 2015), рокситромицином (Skovbolling SL. et al., 2014), аторвастатина и тикагрелолола (Kido K. et al., 2015), флувастатина и телмисартана (Meyer zu Schwabedissen HE. et al., 2014). Одним из индукторов изофермента цитохрома Р450 3А4, который может влиять на плазменную концентрацию аторвастатина, является амиодарон (Indiana University. Department of Medicine. URL: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table/> (дата обращения 18.10.2015)

Развитие статин-индуцированных НЛР, так же все чаще связывают с особенностями работы переносчиков органических анионов, кодируемых геном SLCO1В1 и осуществляющих захват статинов гепатоцитами (Dou Y. et al., 2015). У пациентов - носителей (как гетерозиготных, так и гомозиготных) аллельного варианта SLCO1В1*5 миопатия при применении статинов в высоких дозах встречается в 60% случаях (Meyer zu Schwabedissen HE, et al., 2015).

Таким образом, изучение влияния совместного применения амиодарона, а также роль полиморфизма гена SLCO1В1*5 на гиполипидемические,

плейторопные эффекты аторвастатина и развитие миопатии при его применении, является актуальным.

Цель исследования

Провести комплексную оценку эффективности и безопасности применения аторвастатина с учетом потенциального взаимодействия аторвастатина с амиодароном, встречаемости полиморфизмов генов, ассоциированных с риском развития статин-индуцированной миопатии для разработки алгоритма принятия решений по оптимизации фармакотерапии.

Задачи исследования

1. Проанализировать частоту встречаемости и структуру потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием статинов.
2. Выявить частоту и структуру факторов риска развития статин-индуцированной миопатии у пациентов, принимающих статины.
3. Изучить активность цитохрома P450 3A4 у пациентов, принимающих аторвастатин и комбинацию аторвастатина и амиодарона.
4. Оценить влияние совместного применения амиодарона на гиполипидемические, плейторопные эффекты аторвастатина, а также развитие миопатии при его применении.
5. Определить влияние полиморфизма гена SLCO1B1*5 на профиль эффективности и безопасности аторвастатина при его применении с амиодароном и без него.

Научная новизна

1. Впервые по результатам проведённого ретроспективного клинического исследования выявлена связь потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием статинов и факторов риска статин-индуцированной миопатии.
2. Впервые определено отсутствие влияния амиодарона в средней суточной дозировке до 300 мг на развитие плейотропных и гиполипидемических эффектов аторвастатина в средней суточной дозировке до 30 мг.

3. Впервые доказано отсутствие ингибирующего эффекта амиодарона в средней суточной дозировке до 300 мг на активность изофермента цитохрома P450 3A4 при его совместном применении с аторвастатином.

4. Впервые установлена взаимосвязь между носительством С аллели по аллельному варианту SLCO1B1*5 и величиной противовоспалительного эффекта аторвастатина.

Научно-практическая значимость работы

1. Оценена распространенность и структура потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием статинов, определена их взаимосвязь с факторами риска статин-индуцированной миопатии.

2. Доказано отсутствие клинической значимости межлекарственного взаимодействия аторвастатина и амиодарона на развитие гиполипидемических, плейотропных эффектов статина и безопасность его применения.

3. Установлена взаимосвязь между носительством С аллели в генотипе аллельного гена SLCO1B1*5 и увеличением противовоспалительного эффекта аторвастатина.

Методология работы

В качестве объектов исследования выступали пациенты, принимающие аторвастатин. Для оценки возможного влияния амиодарона на безопасность и эффективность использовались следующие методы:

1. Выявление потенциальных межлекарственных взаимодействий с использованием интернет ресурса www.drugs.com.

2. Определение эффективности и безопасности применения аторвастатина оценивалось по биохимическим показателям, выполненным с участием реагентов, специфичных для каждого показателя, производства АО «ДИКОН-ДС», Россия, по лицензии «DiaSys Diagnostic Systems GmdH», Германия; проводилась кистевая динамометрия при помощи прибора «Динамометр кистевой ДК-100»; оценивалось наличие и выраженность боли с использованием четырехсоставной визуально-аналоговой шкалы оценки боли (ВАШ).

3. Оценка выраженности плейотропных эффектов аторвастатина проводилась по показателям антигена фактора фон Виллебранда, интерлейкина 6, С-реактивного белка.

4. Активность CYP3A4 определяли по отношению концентрации 6-бета-гидрокортизола (6-Б-ГК) к концентрации кортизола в моче пациентов. Определение концентрации кортизола и 6-В-НС производили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией на приборе Agilent 1200 LC/MS.

5. Генетический анализ проводили методом полимеразной цепной реакции на анализаторе нуклеиновых кислот BioRad iQ5.

Положения, выносимые на защиту

1. Имеет место высокая распространённость потенциально значимых межлекарственных взаимодействий совместно с факторами риска статин-индуцированной миопатии у пациентов, принимающих статины.

2. Амиодарон в средней суточной дозировке до 300 мг не оказывает клинически значимого ингибирующего эффекта на изофермент цитохрома P450 3A4.

3. Амиодарон в средней суточной дозировке до 300 мг не влияет на эффективность и безопасность аторвастатина в суточной дозировке до 30 мг.

4. Носительство С аллели в генотипе аллельного гена SLCO1B1*5 приводит к усилению противовоспалительного эффекта аторвастатина.

Личный вклад

Автор принимал непосредственное участие на всех этапах работы. Проведён анализ литературных данных по теме диссертации, на основании чего разработаны протоколы и дизайн экспериментов, проведены исследования, обработка и дальнейшее описание полученных результатов, которое отражены в научных публикациях.

Степень достоверности и апробации результатов

В работе использовалось высокотехнологичное оборудование и современные методы исследования, с помощью которых был получен

значительный объём экспериментальных данных, проанализированный общепринятыми методиками и критериями статистической обработки данных, что позволяет судить о степени достоверности результатов исследования.

Полученные в ходе научной работы результаты были доложены на Международной Балтийской школе по клинической фармакологии и лекарственному обеспечению (г. Калининград, 05.08.2013), на IX Национальном конгрессе терапевтов в Москве (13.11.2014), на XII конгрессе «Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (ЕАСРТ)» в Мадриде, Испания (28.06.2015), на семидесятой юбилейной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых учёных «Актуальные вопросы медицинской науки» ЯГМУ (г. Ярославль, 21.04.2016).

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 169 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, характеристику клинических наблюдений и методов исследования, 3 главы с изложением результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 26 отечественных и 219 зарубежных научных работ; иллюстрирована 41 таблицами и 20 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе представлен обзор литературы, отражающий основные подходы к применению статинов, описывающий вопросы эффективности данного класса ЛС и основные проблемы безопасности применения ГМГ-КоА-редуктазы.

Вторая глава диссертации посвящена описанию материалов и методов исследования. Основу работы составило проведение клинического исследования проведённого в два этапа. На первом этапе выполнено ретроспективное исследование. На втором этапе проведено одномоментное клиническое исследование с включением 62 пациентов и 89 здоровых добровольцев.

В ретроспективный анализ включены 202 пациента (165 пациентов стационара, 37 амбулаторных пациентов) на трех клинических базах города Ярославля (взрослая поликлиника ГАУЗ ЯО «Клиническая больница №2», НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «РЖД», ГАУЗ ЯО КБСМП им. Соловьева Н.В., в кардиологическом, пульмонологическом отделениях). Работа проводилась в течении 12 месячного периода с марта 2012 года по март 2013 года. В исследование были включены пациенты, которым был назначен один из представителей статинов. Листы назначений включенных больных анализировались на предмет наличия потенциальных межлекарственных взаимодействий различной степени значимости. Структура патологии рассматривалась на предмет наличия факторов риска статин-индуцированной миопатии. Критерием отбора больных являлось наличие во врачебных назначениях одного из представителей статинов.

Среди обследованных было 116 (57,43%) женщин, средний возраст которых $68,59 \pm 1,01$ лет, мужчин - 86 (42,57%) в возрасте $66,97 \pm 0,82$ лет.

Структура патологии пациентов ретроспективной группы представлена следующим образом: практически все пациенты (189 (93,56%) страдали гипертонической болезнью (I-III стадия), более чем у половины (153 (75,4%) (140 (70,79%) отмечалось наличие ИБС: стенокардии и хронической сердечной недостаточности (I-III стадия). Нарушения ритма сердца диагностированы у 79 (39,11%) пациентов. ПИКС обнаружена у 49 (24,26%) исследуемых. Проявления атеросклероза отмечены у 34 (16,83%) пациентов. Ожирением страдали чуть более четверти (51 (25,25%) исследуемых. Сахарный диабет 1 и 2 типа выявлен у 45 (22,28%) больных. ОНМК в анамнезе обнаружен у 17 (8,42%) человек. Так же выявлены следующие патологии: бронхиальная астма (9 (4,55%), ХОБЛ (6 (2,97%), ревматоидный артрит (3 (1,49%), подагра (3 (1,49%).

Выявления потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием статинов: все торговые названия ЛС в листах назначений переведены в международные непатентованные названия, все комбинированные ЛС

разделены согласно действующим веществам. После этого каждый лист назначений был проверен с помощью он-лайн сервиса по оценке межлекарственных взаимодействий Drug Interaction Checker интернет ресурса www.drugs.com, созданного компанией Cerner Multum на основании рекомендаций FDA. Все потенциальные межлекарственные взаимодействия разделены на три уровня – Major (опасные), Moderate (значимые), Minor (малозначимые). У всех исследуемых пациентов анализировались эндогенные факторы риска (ФР) статин-индуцированной миопатии, которые были сформулированы по результатам популяционного исследования, проведенного в Великобритании и Уэльсе: сахарный диабет 1 и 2 типа; заболевания печени и почек; влияющие на их функцию, гипотиреоз, ожирение; проводился расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофт-Голта мл/мин/1,73м².

Одномоментное исследование выполнялось для оценки значимости влияния совместного применения амиодарона на гиполипидемический, плеиторопные эффекты аторвастатина, а также развитие миопатии при его применении; для изучения степени изменения активности изофермента цитохрома P450 3A4 у пациентов, принимающих комбинацию аторвастатина и амиодарона. Оценки влияния полиморфизма гена SLCO1B1*5 на профиль эффективности и безопасности аторвастатина при его применении с амиодароном и без него, в одномоментное исследование включено 62 пациента, которые были разделены на две группы (группа А (n = 40) и группа Б (n = 22)). В группе А количество женщин - 23 (57,5%) в возрасте 67,70±1,72 лет, мужчин 17 (42,5%), средний возраст - 62,00±1,99 года. Группа Б: 15 (68,2%) женщин, в возрасте 67,20±2,35 лет и 7 (31,8%) мужчин, 62,86±3,57 года.

Критерии включения пациентов: пациенты принимающие на протяжении как минимум 3 месяцев аторвастин (для пациентов группы А), аторвастин и амиодарон (для пациентов группы Б); подписанное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Критерии невключения в исследование: прием ингибиторов или индукторов CYP3A4, за исключением аторвастатина (для пациентов группы А);

прием ингибиторов или индукторов СУР3А4, за исключением аторвастатина и амиодарона (для пациентов группы Б); ревматологические заболевания в стадии обострения, либо обострение в анамнезе за последние 6 месяцев; тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации; психические заболевания, недееспособность; алкоголизм или наркозависимость в анамнезе; беременность или период лактации; отсутствие готовности к сотрудничеству.

Практически у всех пациенты группы А (39 (97,5%)) и у всех пациентов группы Б (22 (100%)) отмечалась гипертоническая болезнь. Больше половины пациентов в обеих группах страдали хронической сердечной недостаточностью (группа А – 22 (55%), группа Б – 12 (54,55%)). ИБС: стенокардия выявлена в группе А у 31 (77,5%), в группе Б у 20 (90,9%) исследуемых. Ожирением страдали 22 (55%) пациента группы А и 11 (50%) группы Б. В целом, как показывают результаты применения статистического критерия Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетеса, структура патологии в группе А и группе Б были сопоставимы. Достоверные отличия наблюдались лишь по трем позициям: ОНМК (не было зафиксировано ни одного случая в группе Б, в группе А выявлено у 8 (20,0%) пациентов), атеросклероз (чаще встречается в группе Б, 40,9% по сравнению с 22,5% в группе А), ИБС: нарушение ритма сердца (обнаружены в группе Б у 22 (100%), в группе А – 10 (25,0%) пациентов). Последний пункт объясняется критерием включения пациентов в группу Б – прием амиодарона, что означает наличие нарушения ритма сердца.

Согласно критериям включения в группу А и группу Б, 100% пациентов обеих групп принимали аторвастатин, исследуемые в группе Б в 100% случаев принимали аторвастатин и амиодарон.

Методики выявления возможных межлекарственных взаимодействий и факторов риска развития статинов-индуцированной миопатии были идентичны таковым в ретроспективном исследовании. Безопасность и эффективность применения статинов оценивалась с помощью определения биохимических показателей: креатинин; креатининфосфокиназа (КФК); общий белок; общий билирубин; аланинаминотрансфераза (АЛТ); аспартатаминотрансфераза (АСТ);

общий холестерин (ОХ); триглицериды (ТГ); липопротеиды высокой плотности (ЛПВП); липопротеин низкой плотности (ЛПНП).

Для определения возможного поражения мышечной ткани применялись: динамометрическое тестирование; оценка боли в мышцах с использованием визуально-аналоговой шкалы (шкала ВАШ). Для регистрации плеiotропных эффектов статинов оценивались следующие показатели: антиген фактора фон Виллебранда (ФФВ); интерлейкин-6; С-реактивный белок (СРБ). Активность изофермента цитохрома P450 3A4 оценивалась с помощью оценки концентрации кортизола, его метаболита (6-β-гидрокортизол) и их соотношения 6-БГ-К/кортизол в утренней моче. Для определения варианта генотипа аллельного гена полиморфизма гена *SLCO1B1*5*, ответственного за кодирование переносчика органических анионов, осуществляющих транспорт аторвастатина в гепатоциты, было проведено генотипирование по аллельному варианту *SLCO1B1*5* (*c.521T>C, rs4149056*) с применением методики ПЦР Real time.

Группа здоровых добровольцев (группа контроля для фармакогенетического исследования) составила 89 человек без острых заболеваний на момент исследования или хронических заболеваний в анамнезе.

Исследуемая популяция состояла из 53 (59,55%) мужчин в возрасте 25,96±0,65 лет и 36 (40,45%) женщин, 26,69±1,24 лет. Каждому добровольцу было выполнено генотипирование по аллельному варианту *SLCO1B1*5* (*c.521T>C, rs4149056*) с применением методики ПЦР Real time.

Статистическая обработка полученных данных выполнена на персональном компьютере с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel, STATISTICA 8.0. В работе использовались следующие показатели: U-критерий Манна-Уитни, критерий Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетеса, ранговый коэффициент корреляции Спирмена, F-критерий Фишера, t-критерий Стьюдента.

В третьей главе была изучена структура назначения статинов, частота назначения других лекарственных средств. Проанализирована частота

встречаемости факторов риска статининдуцированной миопатии. Оценена структура потенциально значимых межлекарственных взаимодействий с участием статинов и без них.

Назначение представителей ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы представлено следующим образом: аторвастатин применялся у 106 (52,5%) пациентов в средней суточной дозе $19,9 \pm 2,78$ мг, симвастатин прописан 95 (47,0%) исследуемых в средней дозировке $35,37 \pm 5,32$ мг, розувастатин был выявлен только у одного пациента в дозе 20 мг.

Перечень других ЛС был достаточно разнообразен. Практически всем пациентам были назначены представители класса антиагрегантов (186) (92,1%), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) (176 (87,1%), диуретиков (170 (84,2%), бета-адреноблокаторов (БАДБ) (163 (80,7%).

Высокая частота встречаемости (более чем у 30% пациентов) отмечается у блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) (77 (38,1%), сахароснижающих ЛС (68 (33,7%).

У 10% - 25% пациентов в рекомендациях врача присутствовали 6 классов ЛС. Антикоагулянты встречались у 45 (22,3%) пациентов. Антоганисты рецепторов к ангиотензину II (сартаны) выявлены у 38 (18,8%) человек. Ноотропы были прописаны 33 (16,3%) пациентам исследуемой популяции. В 13,9% (28 пациентов) случаев, в назначенном лечении отмечались сердечный гликозид дигоксин и нитраты. Антиаритмик III класса амиодарон был выписан 27 (13,4%) исследуемым.

В среднем пациентам одновременно назначались $6,28 \pm 0,12$ ЛС. От 2 до 4 ЛС одновременно выписаны 31 (15,3%) исследуемому, от 5 до 9 - 167 (82,7%) и более 10 ЛС - 4 (2%).

Анализ частоты встречаемости эндогенных ФР развития статининдуцированной миопатии показал лишь у 61 (30,2%) пациента отсутствие данных ФР. Половина исследуемых 101 (50%) имели 1 ФР. У 28 больных (13,7%) отмечалось наличие одновременно 3 эндогенных ФР. В 5,9% случаев было выявлено наличие одновременно 3 ФР.

Было выявлено 255 различных вариантов потенциальных межлекарственных взаимодействий различной степени значимости. Обнаружено потенциально опасных межлекарственных комбинаций - 28 вариантов; потенциально значимых взаимодействий 185 вариантов; межлекарственных взаимодействий, имеющих минимальное клиническое значение - 42 варианта.

Потенциально опасных комбинаций обнаружено 157 у 100 (50%) пациентов. Потенциально значимых межлекарственных взаимодействий выявлено 909 у 193 (95,5%) больных. Межлекарственных взаимодействий с потенциально минимальным клиническим значением найдено 360 у 174 (86,1%) исследуемых. В общей сложности у 202 пациентов было выявлено 1426 потенциальных межлекарственных взаимодействий.

Среди всех потенциальных межлекарственных взаимодействий были обнаружены пары с участием одного из представителей статинов. В результате анализа обнаружено 14 таких вариантов различной степени значимости (табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости отдельных потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием статинов среди пациентов ретроспективной группы

Межлекарственное взаимодействие	Опасные, n и % (n=43)	Значимые, n и % (n=74)	Малозначимые, n и % (n=20)
1	2	3	4
амлодипин ↔ симвастатин, n (%)	33 (76,8%)	-	-
амиодарон ↔ симвастатин, n (%)	9 (20,9%)	-	-
дилтиазем ↔ симвастатин, n (%)	1(2,3%)	-	-
аторвастатин ↔ клопидогрель, n (%)	-	25 (33,8%)	-
амиодарон ↔ аторвастатин, n (%)	-	16 (21,6%)	-

Окончание таблицы 1

1	2	3	4
дигоксин ↔ аторвастатин, n (%)	-	12 (16,2%)	-
омепразол ↔ аторвастатин, n (%)	-	8 (10,8%)	-
омепразол ↔ симвастатин, n (%)	-	7 (9,5%)	-
нифедипин ↔ аторвастатин, n (%)	-	5(6,7%)	-
верапамил ↔ аторвастатин, n (%)	-	1(1,4%)	-
варфарин ↔ аторвастатин, n (%)	-	-	10 (50%)
варфарин ↔ симвастатин, n (%)	-	-	6 (30%)
левотироксин ↔ симвастатин, n (%)	-	-	2 (10%)
аторвастатин ↔ дабигатран, n (%)	-	-	2 (10%)
Примечание: n - количество			

Потенциально опасные взаимодействия в исследуемой популяции представлены только комбинациями с симвастатином, наиболее часто встречаемая из которых - амлодипин ↔ симвастатин (33 (76,8%). Среди потенциально значимых взаимодействий чаще всего встречались аторвастатин ↔ клопидогрель (25 (33,8%) и амиодарон ↔ аторвастатин (16 (21,6%).

Рекомендации по всем потенциально значимым межлекарственным взаимодействиям схожи. При необходимости применения в высоких дозах аторвастатина или симвастатина совместно со следующими препаратами: амиодарон, омепразол, нифедипин, верапамил, нужно следить за жалобами пациентов на наличие слабости или боли в мышцах, уровнем биохимических показателей (АЛТ, АСТ, КФК). Кроме того, можно заменить описанные статины на других представителей данного класса ЛС, которые не метаболизируются с участием СYP3A4: флувастатин, розувастатин или правастатин.

Анализ связи между наличием эндогенных ФР развития статин-индуцированной миопатии и потенциальных межлекарственных взаимодействий различной степени значимости выявил статистически достоверную прямую связь ($r_s=0,16$; $p<0,05$) между количеством эндогенных ФР и количеством потенциально опасных межлекарственных взаимодействий с участием статинов (рис. 1).

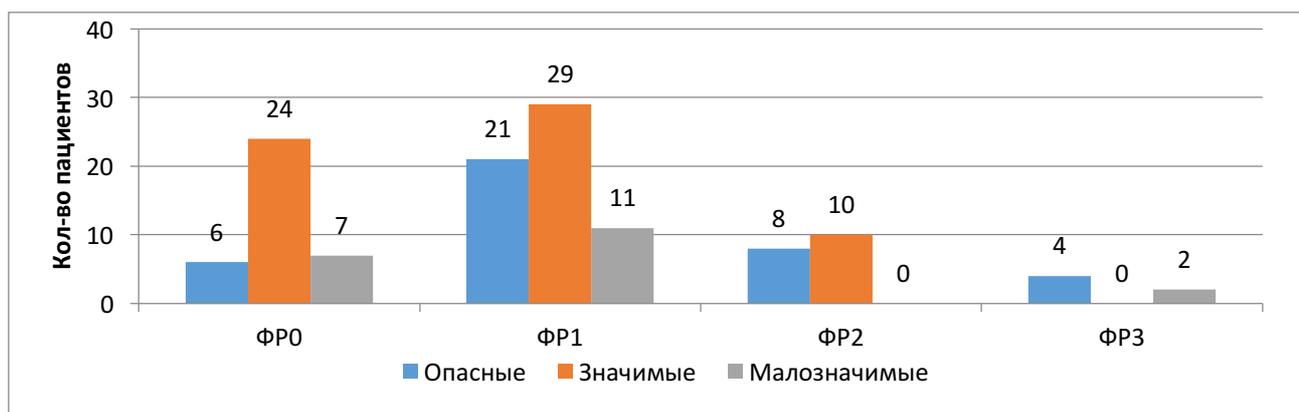


Рисунок 1. Зависимость эндогенных факторов риска статин-индуцированной миопатии и потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием статинов у пациентов ретроспективной группы ($p<0,05$)

В четвёртой главе оценивалось значение межлекарственного взаимодействия аторвастатина и амиодарона на уровне цитохрома P450 3A4. Пациенты были разделены на две группы. Группу А составили исследуемые, принимающие аторвастатин без других субстратов CYP3A4. Группу Б составили больные, принимающие аторвастатин и амиодарон без других субстратов CYP3A4. Аторвастатин был назначен группе А в средней суточной дозе $20,5\pm 5,03$ мг, группе Б $20,3\pm 4,86$ мг. Продолжительность приема аторвастатина в группе А в среднем $17,4\pm 2,89$ месяца, в группе Б - $22,6\pm 6,38$ месяца. Средняя суточная доза (ССД) амиодарона у пациентов группы Б составила $218,2\pm 58,8$ мг. Средняя продолжительность приема – $22,3\pm 5,45$ месяца.

Структура лекарственных назначений в обеих группах была разнообразна и сопоставима, назначались следующие классы ЛС: диуретики, ИАПФ, БАДБ,

сартаны, БМКК, антиагреганты, сердечные гликозиды, нитраты, антикоагулянты, сахароснижающие ЛС, нестероидные противовоспалительные средства, ноотропы, сердечные гликозиды, гормоны щитовидной железы. Результаты применения критерия Хи-квадрата Пирсона с поправкой Йетеса показали достоверные различия по 6 из 35 назначенных ЛС (гидрохлортиазид, фуросемид, периндоприл, амлодипин, дигоксин, варфарин). В среднем пациентам группы А назначалось $6,15 \pm 0,28$ ЛС, пациентам группы Б $7,50 \pm 0,26$ ЛС.

Проведена оценка безопасности применения аторвастатина по биохимическим показателям: КФК, АСТ, АЛТ, по результатам проведения кистевой динамометрии, оценки выраженности болевого симптома по четырех ранговой ВАШ в исследуемых группах (рис. 2).

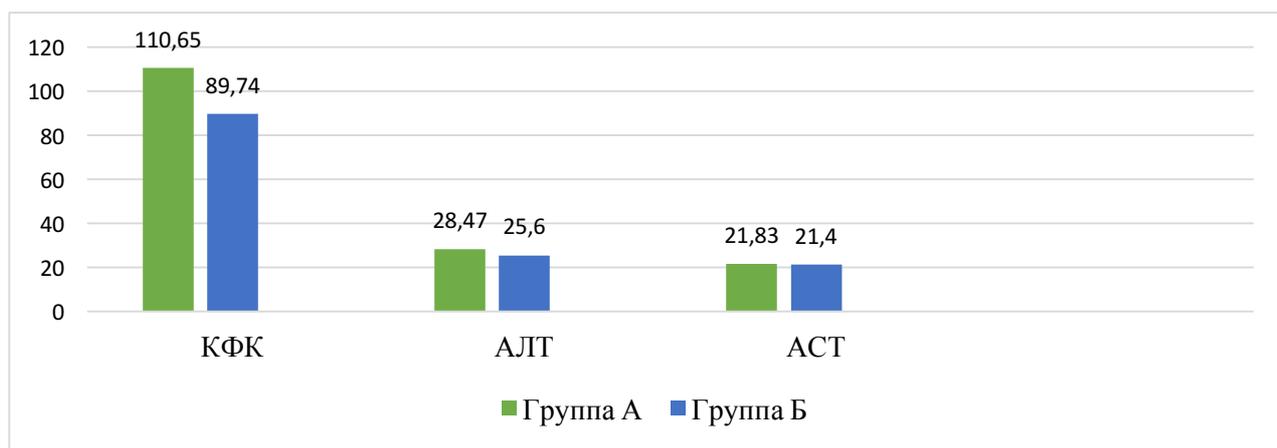


Рисунок 2. Соотношение биохимических показателей (КФК, АЛТ, АСТ) у пациентов группы А и группы Б ($p > 0,05$)

Средние значения всех представленных показателей находились в пределах референтных значений. Достоверных отличий между группами выявлено не было. Показатели динамометрии, являющиеся одним из предикторов развития статин-индуцированной миопатии, были сопоставимы в обеих исследуемых группах (группа А: правая рука $25,15 \pm 1,52$, левая рука $22,50 \pm 1,40$; группа Б: правая рука $28,64 \pm 2,43$, левая рука $26,18 \pm 2,26$). Результаты оценки выраженности боли с использованием четырехсоставной ВАШ говорят о невысокой выраженности болевого симптома у пациентов обеих групп ($p > 0,05$). В группе А 28 пациентов (70,0%) отрицали наличие

болевого симптоматики. В группе Б отсутствие болевого симптома выявлено у 14 (63,6%) исследуемых.

Выполнена оценка биохимических показателей: ОХ, ТГ, ЛПВП, ЛПНП (рис.3).

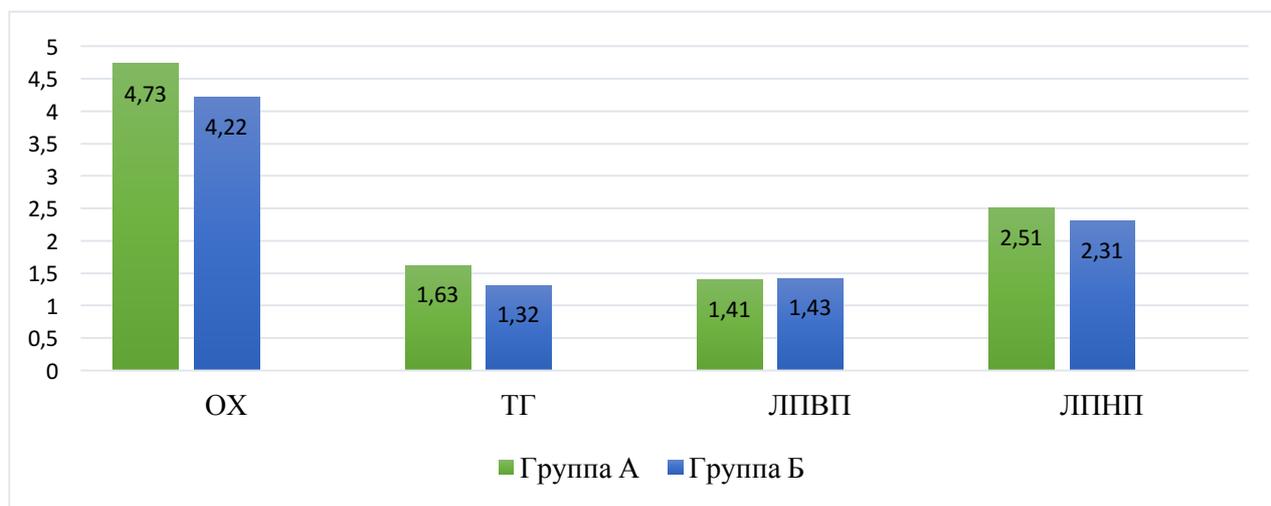


Рисунок 3. Соотношение биохимических показателей (ОХ, ТГ, ЛПНП, ЛПВП) у пациентов группы А и группы Б ($p > 0,05$)

Средние значения общего холестерина были ниже верхней границы референтных значений, в группе А соответствовали показателю для пациентов с умеренным сердечно-сосудистым риском (ССР) (≤ 5), в группе Б средний показатель соответствовал нормам для пациентов с высоким риском ($\leq 4,5$). Средние значения ЛПВП, так же находились в пределах референтных значений и соответствовали рекомендованным показателям для пациентов с ССР риском ($> 1,0$ ммоль/л у мужчин, $> 1,2$ ммоль/л у женщин). Средние значения ЛПНП были ниже верхней границы нормы и соответствовали необходимым показателям для пациентов со средним ССР в обеих группах ($< 3,0$ ммоль/л). Средние показатели ТГ в обеих группах соответствовали рекомендациям ($< 1,7$ ммоль/л). Средние значения всех приведенных показателей достоверно не отличались у пациентов группы А и Б.

Достоверных различий по маркерам плеiotропных эффектов статинов между группой А и группой Б не выявлено, что говорит об одинаковом проявлении дополнительных эффектов аторвастатина (влияние на функциональное состояние эндотелия, влияние на факторы воспаления) не

зависимо от наличия потенциального взаимодействия с амиодароном (рис. 4).

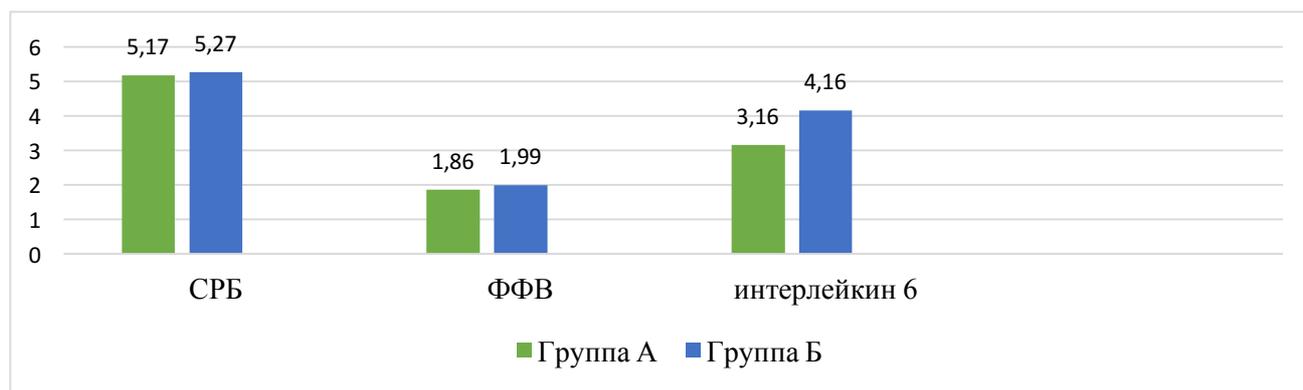


Рисунок 4. Значения маркеров плеiotропных эффектов статинов у пациентов группы А и группы Б ($p > 0,05$)

Для определения ингибирующего влияния амиодарона на изофермент цитохрома P450 3A4 произведена оценка концентраций кортизола, 6-бета-гидрокортизола в утренней моче и их отношения у пациентов группы А и группы Б. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии достоверных различий в средних показателях отношения 6-Б-ГК/кортизол у пациентов обеих исследуемых групп. Что говорит об отсутствии ингибирования CYP3A4 амиодароном (рис.5).

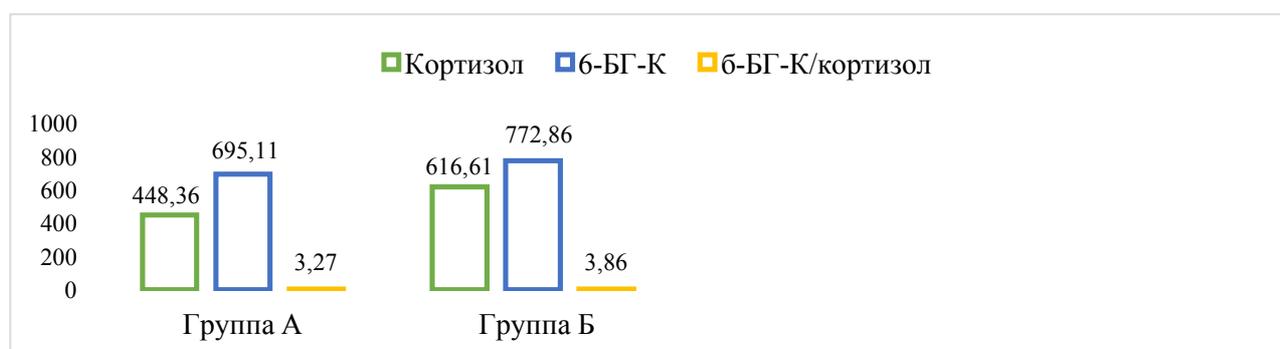


Рисунок 5. Значения концентраций кортизола, 6-бета-гидрокортизола и их отношения у пациентов группы А и группы Б ($p > 0,05$)

В пятой главе представлены результаты фармакогенетического анализа, который выявил распространенность генотипов аллельного гена SLCO1B1*5, схожую с проведенными ранее работами на территории Российской Федерации

(Солодун М.В. и соавт., 2015; Шуев Г.Н. и соавт., 2014 г.) (рис. 6).

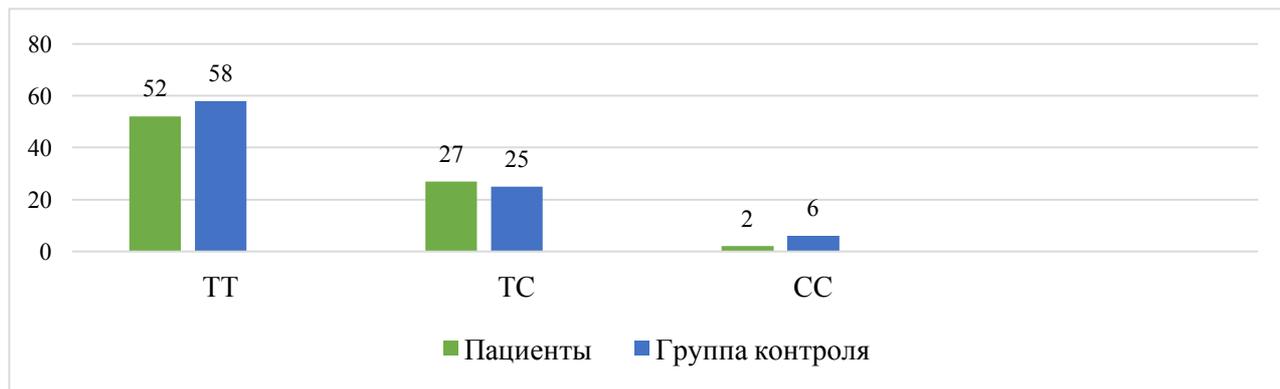


Рисунок 6. Распространенность генотипов аллельного гена *SLCO1B1*5* у пациентов и здоровых добровольцев (группа контроля) ($p > 0,05$)

Анализ частоты встречаемости генотипов в группах пациентов принимающих и не принимающих амиодарон (группа А и группа Б) достоверных отличий не выявил. ТТ генотип: группа А - 24 (60,0%), группа Б - 12 (54,5%); ТС генотип: группа А - 14 (35,0%), группа Б - 14 (35,0%); СС генотип: группа А - 2 (5,0%), группа Б - 0 (0,0%).

Все пациенты одномоментного исследования были разделены на две группы: носители «дикого» (ТТ) варианта генотипа аллельного гена *SLCO1B1*5* – группа ТТ, и обладатели С аллели, ассоциированной с риском развития статин-индуцированной миопатии, в генотипе – группа ТС.

Анализ показателей безопасности применения аторвастатина у выделенных по генетическому признаку групп, который включал биохимические показатели (КФК, АЛТ, АСТ), значения кистевой динамометрии, достоверных отличий не выявил.

При оценки маркеров плеiotропных эффектов статинов у групп ТТ и ТС. Среднее значение маркера воспалительной реакции – интерлейкина 6 были значительно выше в группе ТТ, отличия по данному показателю были достоверны между группами ($p < 0,05$) (рис. 7).

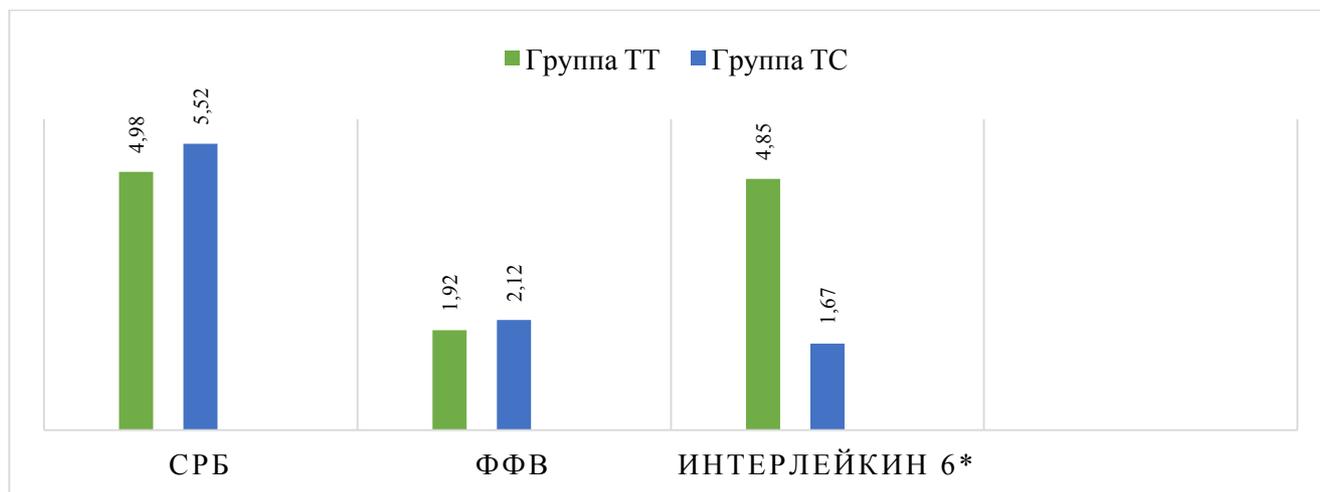


Рисунок 7. Значения маркеров плеiotропных эффектов статинов у пациентов группы А и группы Б (p<0,05)*

Более низкий уровень интерлейкина-6 говорит о более выраженном противовоспалительном (плеiotропном) эффекте аторвастатина. Проведена оценка корреляционной зависимости с использованием критерия Спирмана, установлена статистически достоверная обратная связь между уровнем интерлейкина 6 и наличием С аллели в генотипе аллельного гена SLCO1B1*5 ($r_s = -0,25$; $p < 0,05$).

Полученные результаты ретроспективной части исследования говорят о повышенном риске развития НЛР у пациентов, обладающих сразу несколькими потенциально опасными или потенциально значимыми взаимодействиями. Если механизм данных взаимодействий схож, то он может потенцироваться, и применение статинов даже в минимальной или средней терапевтической дозировке становится небезопасным.

Данные представленные в одномоментной части исследования показывают, что применение аторвастатина в средней терапевтической дозировке ($20,5 \pm 5,03$ мг – группа А, $20,3 \pm 4,86$ – группа Б) не приводит к изменению биохимических показателей на фоне хорошего гиполипидемического действия. Схожая активность СУРЗА4 в обеих группах объясняется невысокой дозировкой индуктора данного изофермента (ССД амоидарона - $218,2 \pm 58,8$ мг). Отсутствие индукции разъясняет отсутствие достоверных различий по всем проведенным методикам. Профиль

безопасности и эффективности аторвастатина при совместном применении с амиодароном не отличался от профиля безопасности и эффективности применения аторвастатина без других субстратов, ингибиторов или индукторов CYP3A4.

Заключение

Таким образом, в результате исследования удалось выявить высокую распространённость факторов риска статин-индуцированной миопатии у пациентов, принимающих статины, и их взаимосвязь с потенциальными межлекарственными взаимодействиями с участием статинов, что может служить повышенным риском развития НЛР.

В ходе нашей работы было определено отсутствие влияния амиодарона в ССД до 300 мг на эффективность и безопасность применения аторвастатина в ССД до 30 мг. Это объясняется схожей активностью CYP3A4 у пациентов принимающих и не принимающих амиодарон в дозе до 300 мг. Отсутствие индукции разъясняет отсутствие достоверных различий по всем проведенным методикам. Профиль безопасности и эффективности аторвастатина при совместном применении с амиодароном не отличался от профиля безопасности и эффективности применения аторвастатина без других субстратов, ингибиторов или индукторов CYP3A4.

Изучение полиморфизма гена SLCO1B1*5 выявило ассоциацию аллели С с улучшением противовоспалительного эффекта аторвастатина.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов, принимающих статины, потенциальные межлекарственные взаимодействия высокой значимости с участием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы встречаются в 50,5% назначений.

2. У 69,8% пациентов, получающих статины, обнаруживается наличие как минимум 1 фактора риска статин-индуцированной миопатии. Определяется прямая связь между количеством эндогенных факторов риска статин-

индуцированной миопатии и количеством потенциально опасными межлекарственными взаимодействиями с участием статинов.

3. Амиодарон в средней суточной дозировке $218,2 \pm 58,8$ мг не оказывает клинически значимого ингибирующего действия на изофермент цитохрома P450 3A4. У пациентов, принимающих амиодарон, отношение 6-бета-гидрокортизола к кортизолу в моче, характеризующее активность цитохрома P450 3A4, не различается по сравнению с пациентами не принимающими амиодарон: $3,86 \pm 1,11$ и $3,27 \pm 0,70$.

4. Применение аторвастатина в средней суточной дозировке $20,5 \pm 5,03$ мг совместно с амиодароном в средней суточной дозировке $218,2 \pm 58,8$ мг не приводит к изменению гиполипидемического и плеiotропных эффектов статина по уровням C-реактивного белка, антигена фактора фон Виллебранда, интерлейкина 6, не ассоциируется с развитием миопатии по уровню КФК, болевого синдрома, данных динамометрии.

5. Носительство генотипов по аллельному варианту SLCO1B1*5 не влияет на маркеры миопатии (КФК, болевой синдром, данные динамометрии) аторвастатина, применяемого в средней суточной дозировке $20,5 \pm 5,03$ мг. Генотип TC по аллельному варианту SLCO1B1*5 ассоциирован с увеличением противовоспалительного (плеiotропного) эффекта аторвастатина вне зависимости от приема амиодарона: уровень интерлейкина 6 был в 2,9 раза ниже у пациентов с генотипами CC и CT по сравнению с генотипом TT.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение аторвастатина в средней суточной дозировке до 30 мг совместно с амиодароном в средней суточной дозировке до 300 мг не требует изменения режимов дозирования препаратов и дополнительных мер по контролю за эффективностью (гиполипидемический и плеiotропные эффекты) и безопасностью гиполипидемической терапии, независимо от полиморфизма аллельного гена SLCO1B1*5.

2. Выявление при фармакогенетическом тестировании варианта генотипа TC и CC аллельного гена SLCO1B1*5 может быть использовано для

прогнозирования более выраженного плейотропного противовоспалительного действия аторвастатина. Данный эффект сохраняется при совместном применении аторвастатина и амиодарона.

3. Пациентам, у которых выявляются факторы риска развития статин-индуцированной миопатии и потенциальные межлекарственные взаимодействия с участием статинов, требуется регулярно проводить контроль развития нежелательных лекарственных реакций, связанных с применением ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованные ВАК РФ:

1. Шуев Г.Н., Сычев Д.А., Хохлов А.А., Грачев А.В., Белошицкая Т.А. Частота встречаемости генотипов аллельного гена *SLCO1B1**5 у российских пациентов с гиперлипидемией при приеме статинов и без них. Молекулярная медицина. №2.2014. Стр. 25-28.

2. А.А. Хохлов, Д.А. Сычев, Безопасность применения статинов с точки зрения доказательной медицины: фармакогенетические, фармакогенетические аспекты. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 7-8 2015, стр. 21-27.

3. Н.О. Поздняков, А.А. Хохлов, А.Е. Мирошников, И.С. Могутов, Д.П. Комаров. Значение комплексного подхода с использованием генетического полиморфизма и оценки лекарственного взаимодействия в течение ишемической болезни сердца. Клиническая геронтология. Том 21, 11.12.2015 (Ноябрь-Декабрь), стр. 66-70.

4. А.А. Хохлов, Д.А. Сычёв. Оценка частоты потенциально значимых межлекарственных взаимодействий у пациентов, принимающих статины. Клиническая фармакология и терапия. Том 24, номер 5, 2015.

Другие работы, опубликованные по теме диссертации:

5. А. Сироткина, А. Хохлов, Е. Воронина. Распространённость полиморфизма гена *SLCO1B1* у пациентов с дислипидемией и системным

атеросклерозом в российской популяции (Prevalence of Gene Polymorphism SLCO1B1 in Patients with Dyslipidemia and Systemic Atherosclerosis in Russian Population.). *Clinical Therapeutics*. Том 35, номер 8, дополнение страница e67, 2013.

6. А.М. Сироткина, А.А. Хохлов, Е.А. Воронина, Д.А. Сычёв. Возможность оптимизации терапии статинами основанная на генотипировании SLCO 1B1 и CYP2C9 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. (Possibilities of optimization of statin Therapy based on genotyping SLCO1B1 and CYP2C9 at patients with Cardiovascular disease). *Clinical Therapeutics*, Том 37, номер 8, , страница e81, 2015.

7. Сироткина А.М., Хохлов А.А., Воронина Е.А., Хохлов А.Л., Сычев Д.А., Вызир О.В., Спешилова С.А.. Возможности оптимизации терапии статинами с учётом генотипирования по SLCO1B1 и CYP2C9 у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Журнал медицинская генетика, Архив журнала*, 2015, 154, стр. 3-84.

8. Хохлов А.А., Сычев Д.А., Сироткина А.М. Аспекты безопасного применения статинов: межлекарственное взаимодействие, фармакогенетические вопросы // *Universum: Медицина и фармакология : электрон. научн. журн.* 2016. № 1-2 (24).

9. Хохлов А.А., Сычев Д.А.. ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИНОВ. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ, ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. Новосибирск 2016, Стр. 244-250.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ССР – сердечно-сосудистый риск

ССД – средняя суточная доза

НЛР – нежелательная лекарственная реакция

ЛС – лекарственное средство

ФР – фактор риска

СУР3А4 – изофермент цитохрома Р450 3А4

FDA - агентство по контролю за качеством лекарственных средств и пищевых продуктов

КФК - креатининфосфокиназа

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ЛПВП - липопротеин высокой плотности

ЛПНП - липопротеин низкой плотности

НПВС – нестероидное противовоспалительное средство

ОХ – общий холестерин

СРБ – С-реактивный белок

ФФВ – фактор фон Виллебранда

ИАПФ - ингибитор ангиотензин-превращающего фермента

БАдБ - бета-адреноблокатор

БМКК - блокатор медленных кальциевых каналов

НПВС - нестероидное противовоспалительное средство

Хохлов Александр Александрович

**МЕЖЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НА УРОВНЕ
ИЗОФЕРМЕНТА ЦИТОХРОМА P-450 3A4: ВЛИЯНИЕ НА
ЭФФЕКТИВНОСТЬ (ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ И
ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ) И БЕЗОПАСНОСТЬ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук