

# Νεότερα φάρμακα για την αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών

---

Μπιλιανού Ελένη  
Καρδιολόγος  
Τζάνειο Ν.Πειραιά

---

# Νέα φάρμακα

---

- πρόσφατα
  - σε παρασκευή
  - μελλοντικοί στόχοι
-

# πρόσφατα

---

- κολεσεβελάμη
  - νιασίνη ER + Iaropiprant
-

# κολεσεβελάμη

---

- νέο – παλαιό φάρμακο
  - βελτιωμένη έκδοση της χολεστυραμίνης
-

# LRC-CPPT (Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial)

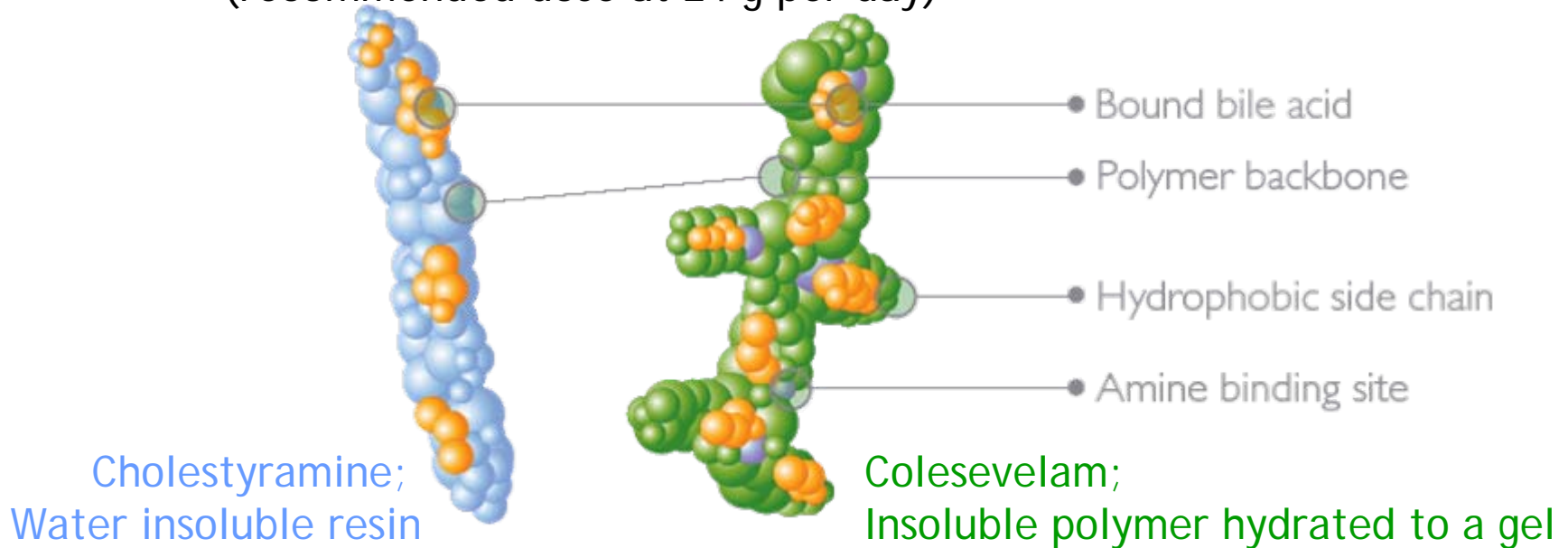
- 3806 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία
- **Cholestyramine**
  - ↓ T – CHOL 13 %
  - ↓ LDL – CHOL 20%
  - ↓ ΚΑ θανάτων και μη θανατηφόρων ΕΜ 19%
  - ↓ Ολ. Θνητότητας 7%

Jama 1984; 25:351-364

# Colesevelam, a unique bile acid sequestrant

---

- Colesevelam provides a better affinity, specificity, and sequestration of bile acids than conventional BAS
  - Colesevelam requires a lower dosage (max. 3.8g per day)
  - Better tolerability and drug interaction profiles than Cholestyramine (recommended dose at 24 g per day)

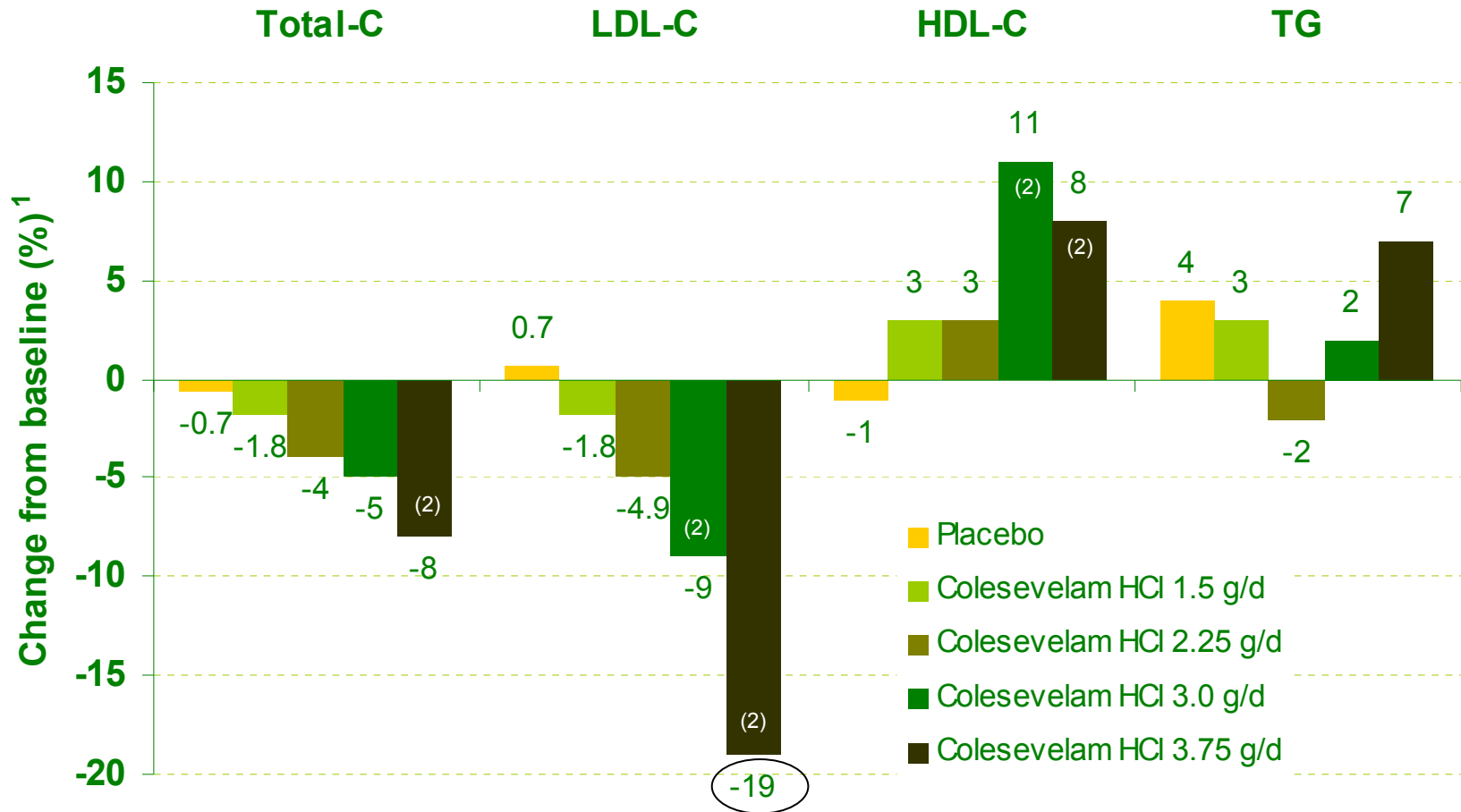


# Τρόπος χορήγησης του Colesevelam

Δισκία των 625 mg με τα γεύματα  
6 δισκία την ημέρα (3.8 g/d) σε μια ή σε δύο δόσεις

Σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό

# Monotherapy dose-ranging study - change in lipids



**LDL CHOL : 129mg/dl**

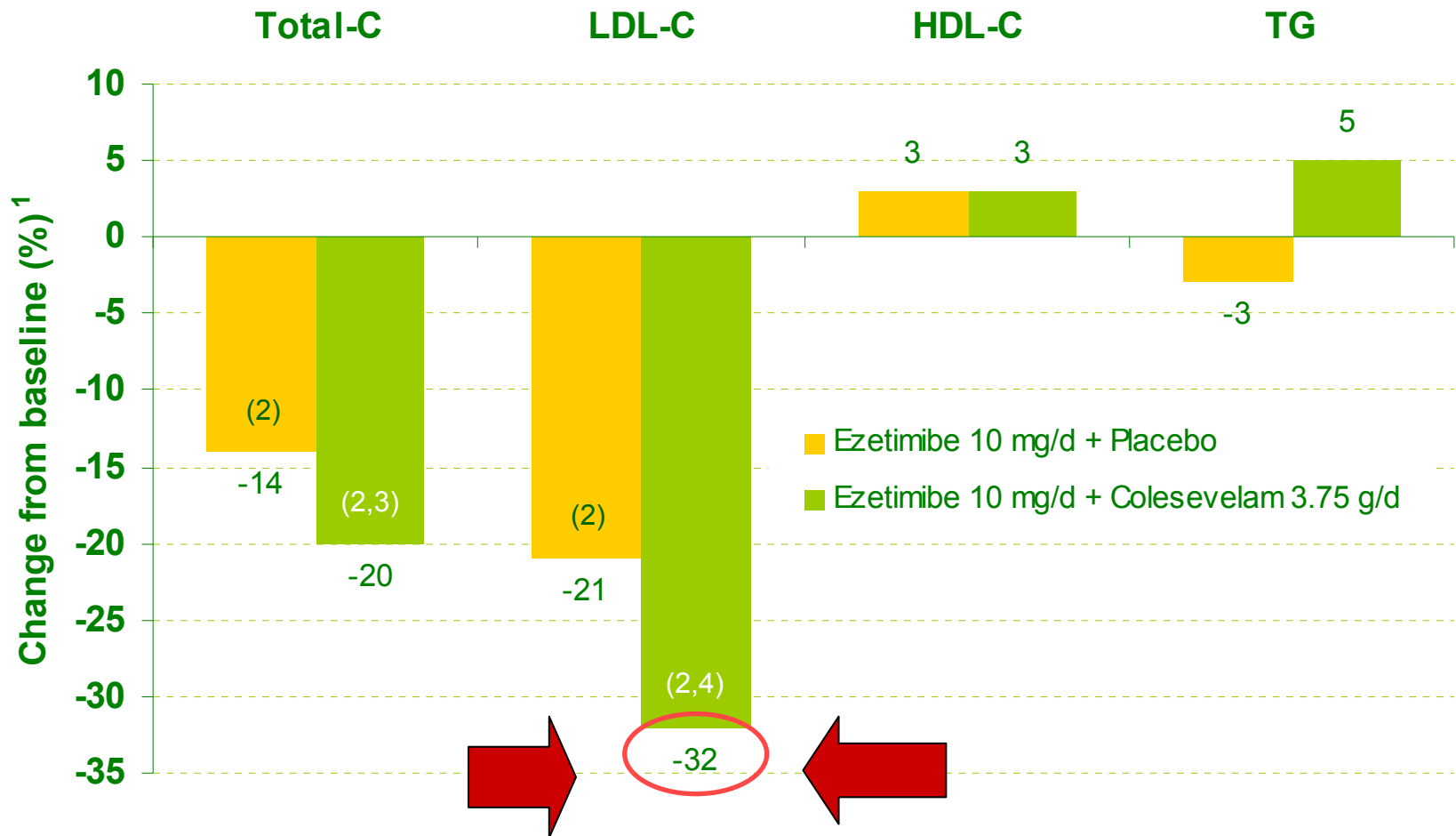
1. LDL-C, Total-C and HDL-C values are expressed as mean; TG values are expressed as median; 2. P<0.05 vs. placebo; Source. Davidson et al. Arch Intern Med 1999; 159.



# Συνδυασμοί με colessevelam

- Με στατίνες
- Με ezetimibe
- Με φαινοφιβράτη

# Ezetimibe + Colesevelam - change in lipids

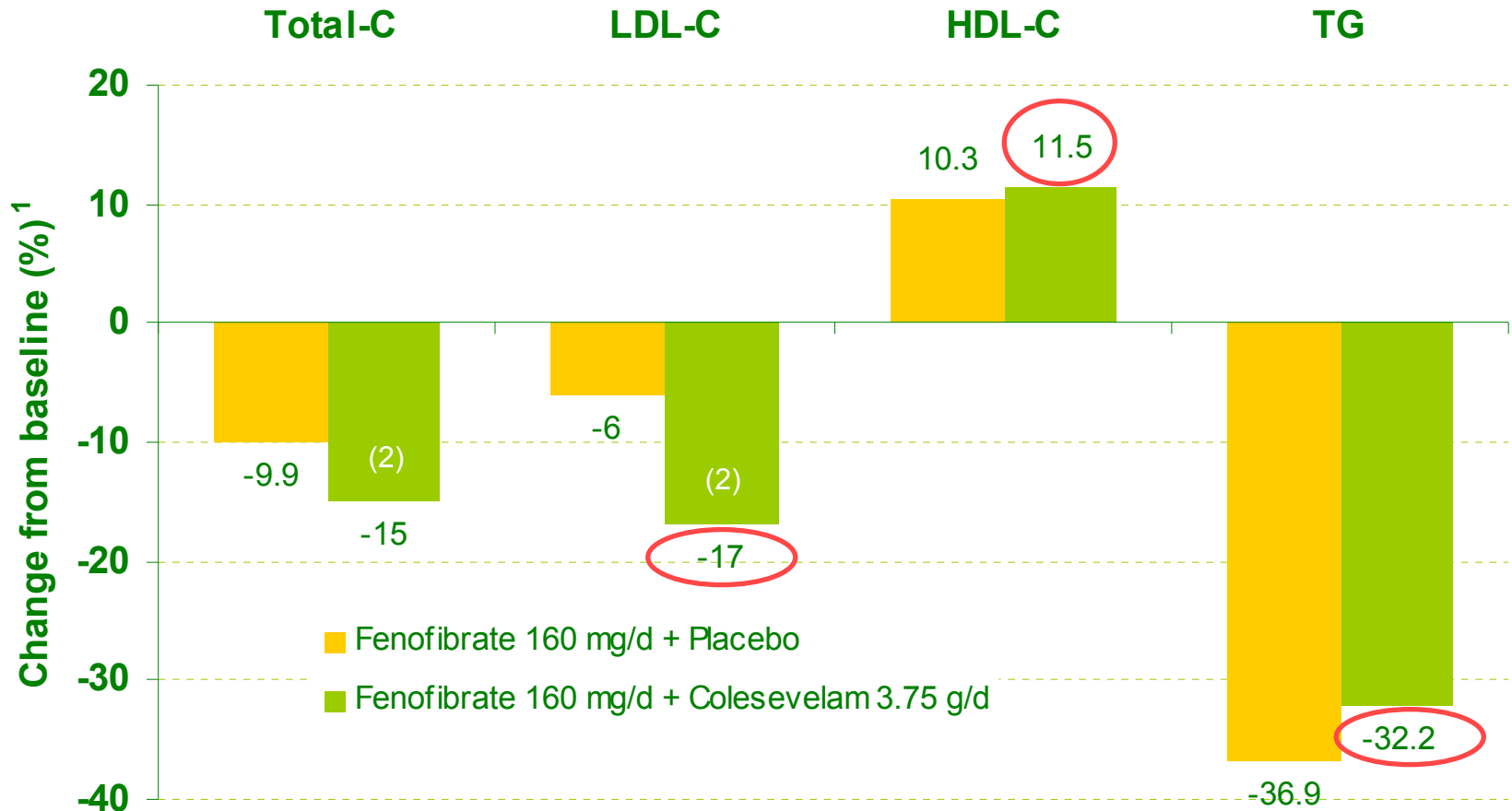


1. LDL-C, HDL-C and Total-C values are expressed as mean, whereas TG values are expressed as median.

2. P<0.0001 vs. baseline; 3. P<0.05 vs. placebo + ezetimibe; 4. P<0.0001 vs. placebo + ezetimibe

Source. Bays et al. Curr Med Res Opin 2006; 22: 2191-2200

# Fenofibrate + Colesevelam - change in lipids



1. LDL-C, HDL-C and Total-C values are expressed as mean, whereas TG values are expressed as median.
2. P<0.0001 vs. placebo; Source: McKenney et al. Curr Med Res Opin 2005; 21:1403-1412

# Ενδείξεις

- Μείωση της LDL-C
- Βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου στο ΣΔ  
(↓απορρόφησης της γλυκόζης εξαιτίας της μεταβολής της ομοιοστασίας των χολικών οξέων)

# Προφύλαξη των ασθενών

- Νοσήματα του γαστρεντερικού
- ↑ των ΤΓΛ (δεν χορηγείται εάν  $\text{TΓΛ} > 300 \text{ mg/dl}$ )
- ↑ TSH (περιοδικός έλεγχος)
- ↓ INR
- Δεν έχει εγκριθεί ακόμη για παιδιά και εγκύους
- Χορήγηση των άλλων φαρμάκων 4 h νωρίτερα



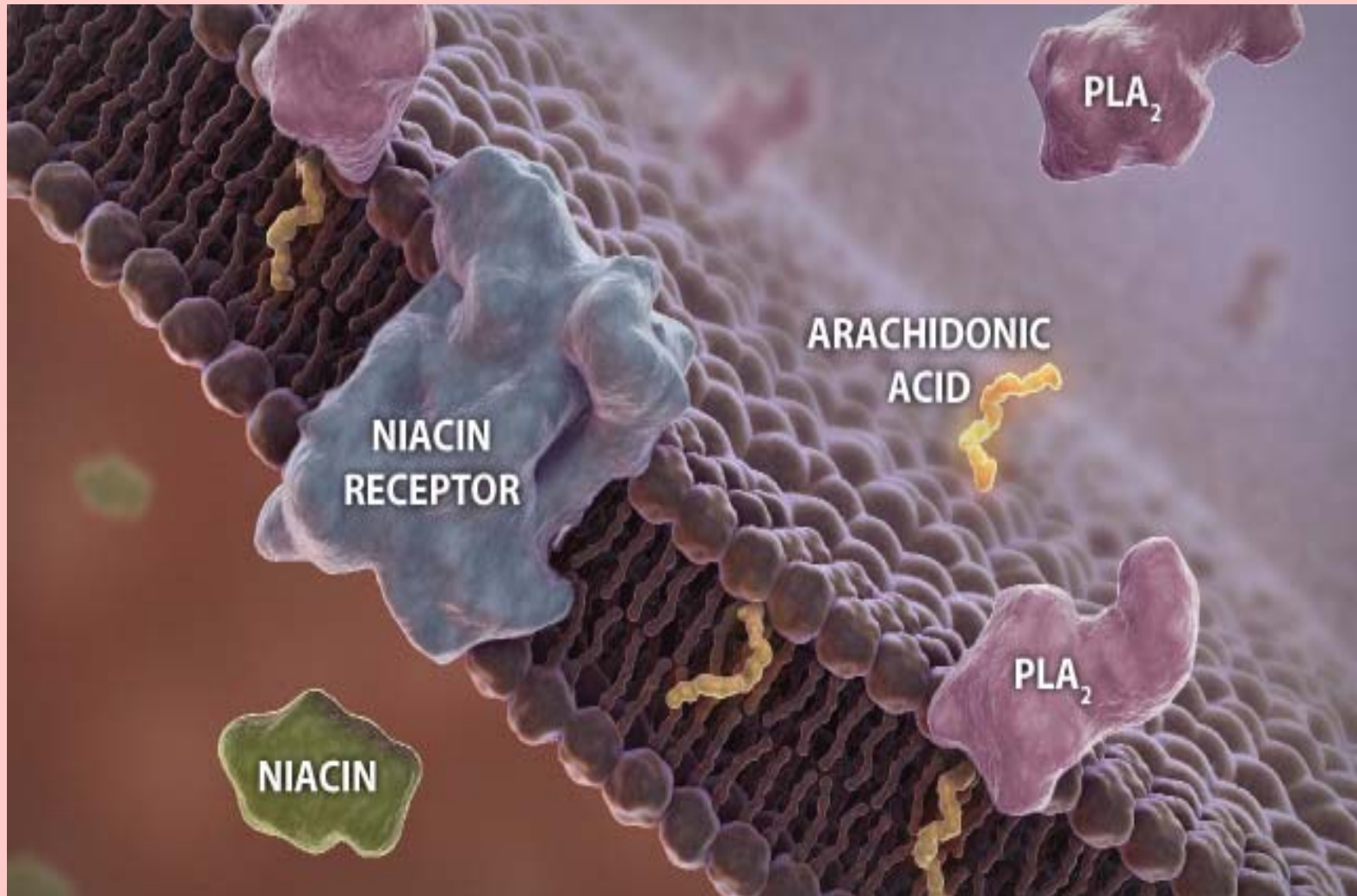
12-10-2009

Niacin ER / Laropiprant

# Αύξηση της Αιματικής Ροής και πρόκληση έξαψης

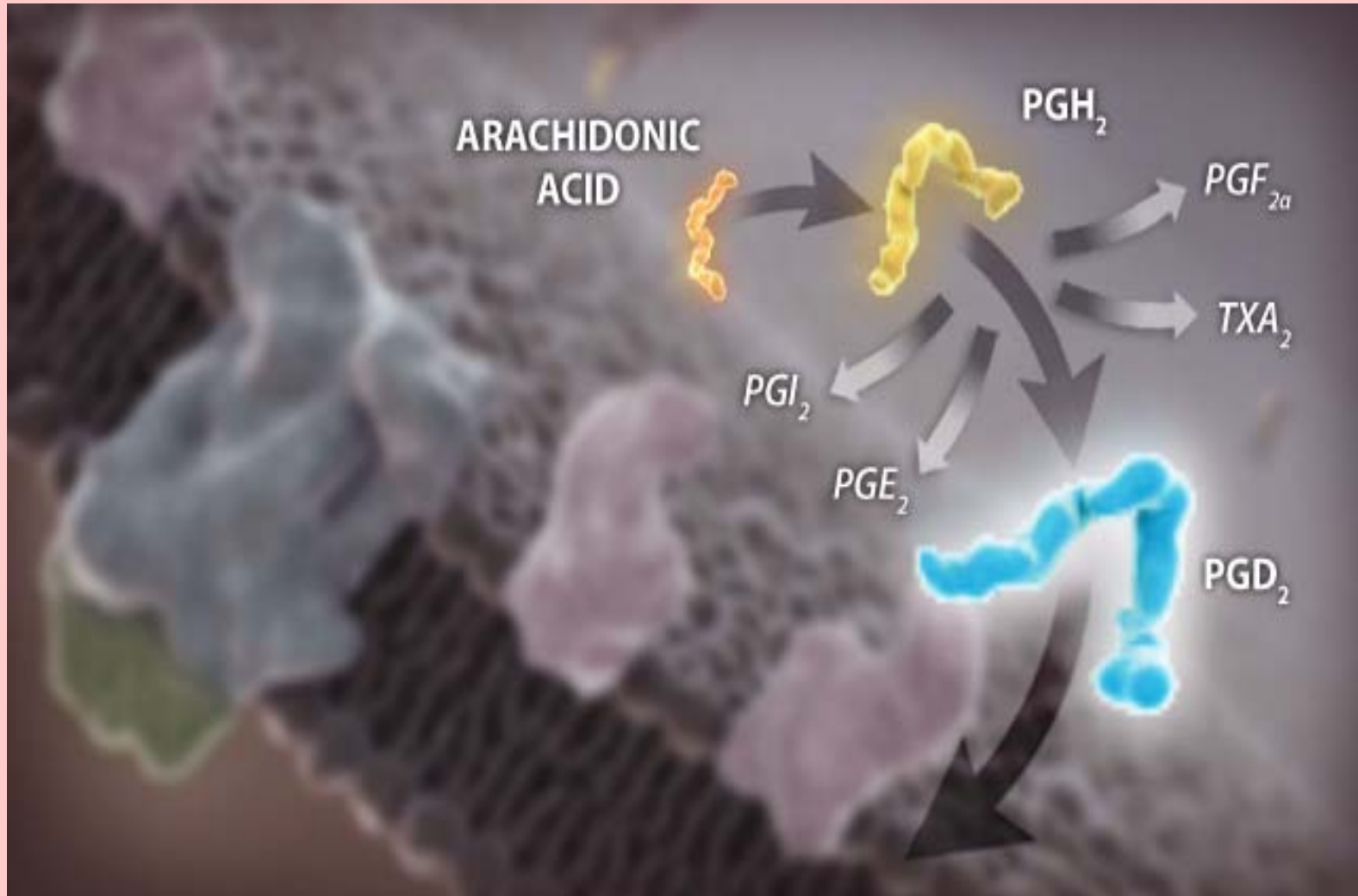


# Η δέσμευση της Νιασίνης προκαλεί απελευθέρωση Αραχιδονικού οξέος





# Μεταβολισμός του Αραχιδονικού Οξέος σε PGH<sub>2</sub> και PGD<sub>2</sub>



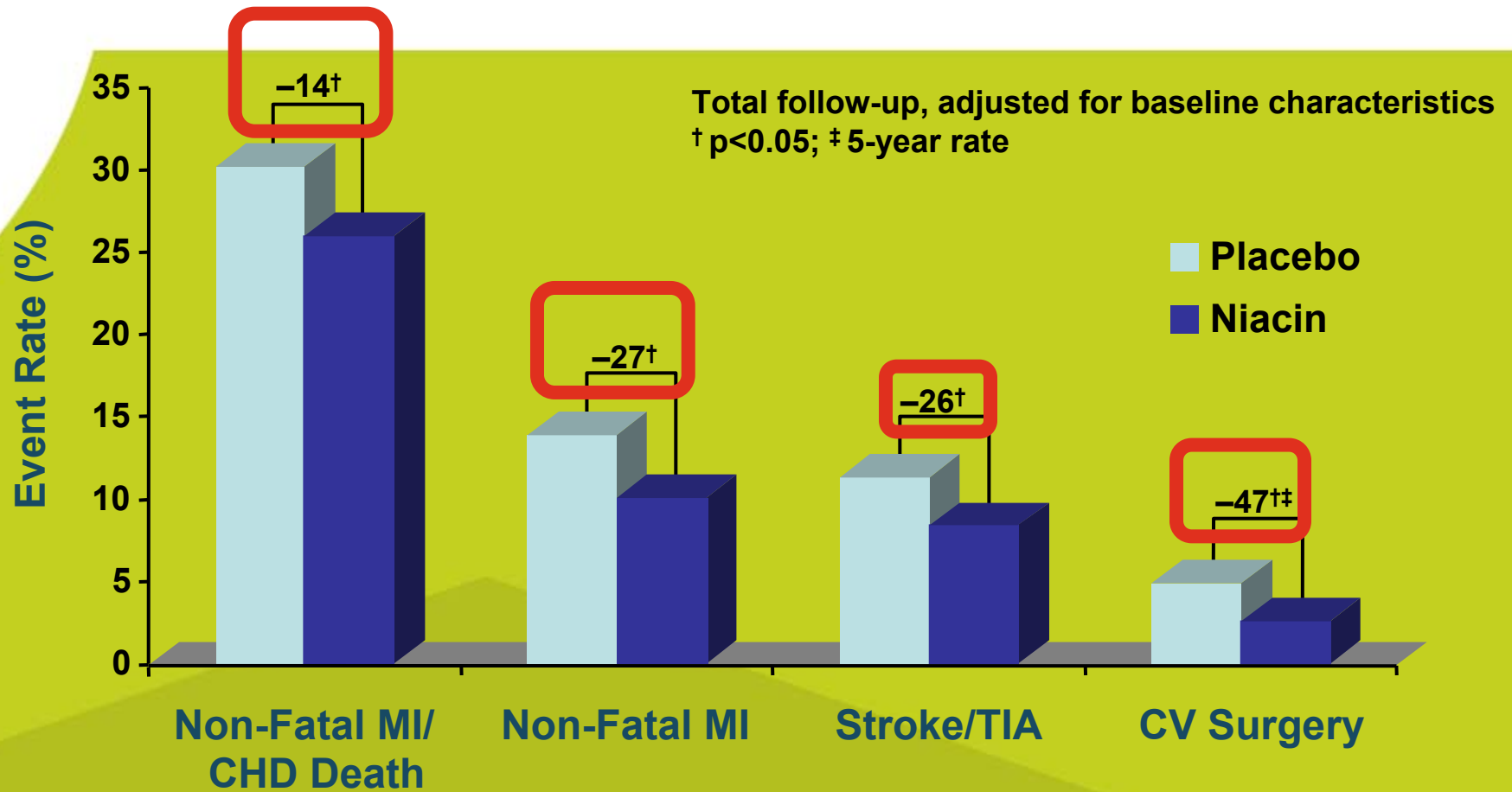
# Επίδραση της υπολιπιδαιμικής αγωγής στις λιπιδαιμικές παραμέτρους

Κατηγορία/παράγοντες φαρμάκου	Επίδραση σε HDL-C	Επίδραση σε LDL-C	Επίδραση σε Τριγλυκερίδια
Νικοτινικό οξύ <sup>1</sup>	↑ 15-35%	↓ 5-25%	↓ 20-50%
Φιβράτες <sup>1</sup>	↑ 10-20%	↓ 5-20%	↓ 20-50%
Στατίνες <sup>1</sup>	↑ 5-15%	↓ 18-55%	↓ 7-30%
Δεσμευτικά χολικών αλάτων <sup>1</sup>	↑ 3-5%	↓ 15-30%	Καμία μεταβολή ή αύξηση
Εζετιμίμπη* <sup>2</sup>	↑ 1%	↓ 18%	↓ 8%

\*Εκλεκτικός αναστολέας της εντερικής απορρόφησης της χοληστερόλης

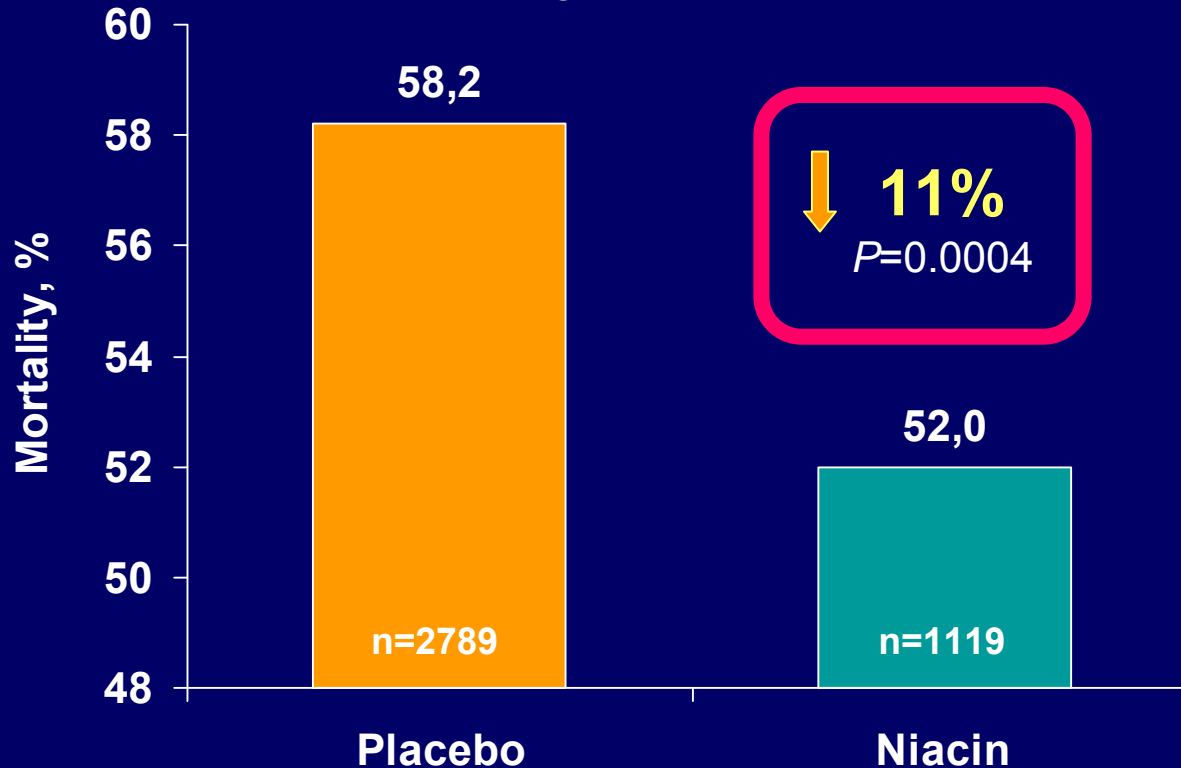
Διασκευάστηκε από 1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA*. 2001;285:2486-2497. 2. Ezetrol (ezetimibe) product information. WPC 072005. Merck Sharp and Dohme. NSW, Australia. 2006.

# Coronary Drug Project (CDP)

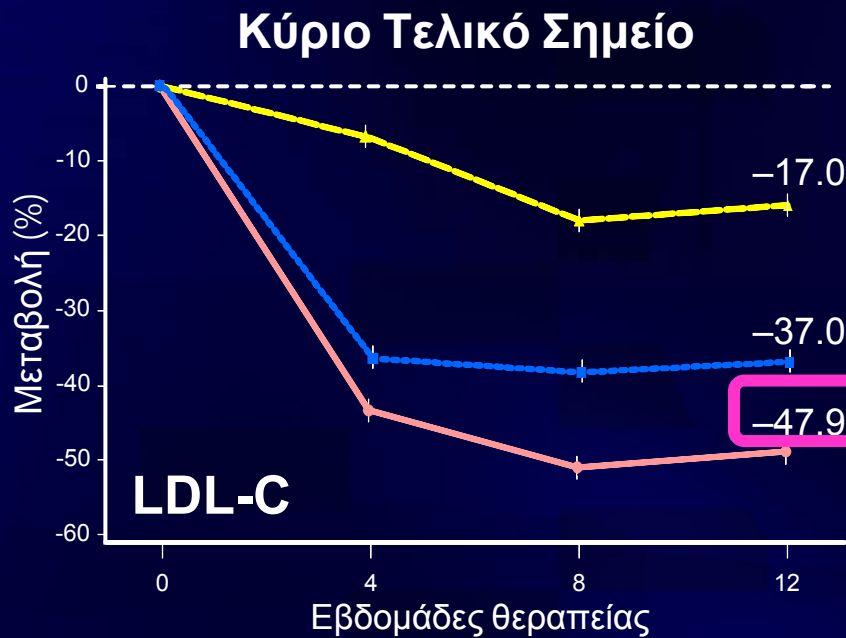


# CDP: 15-Year Follow-up

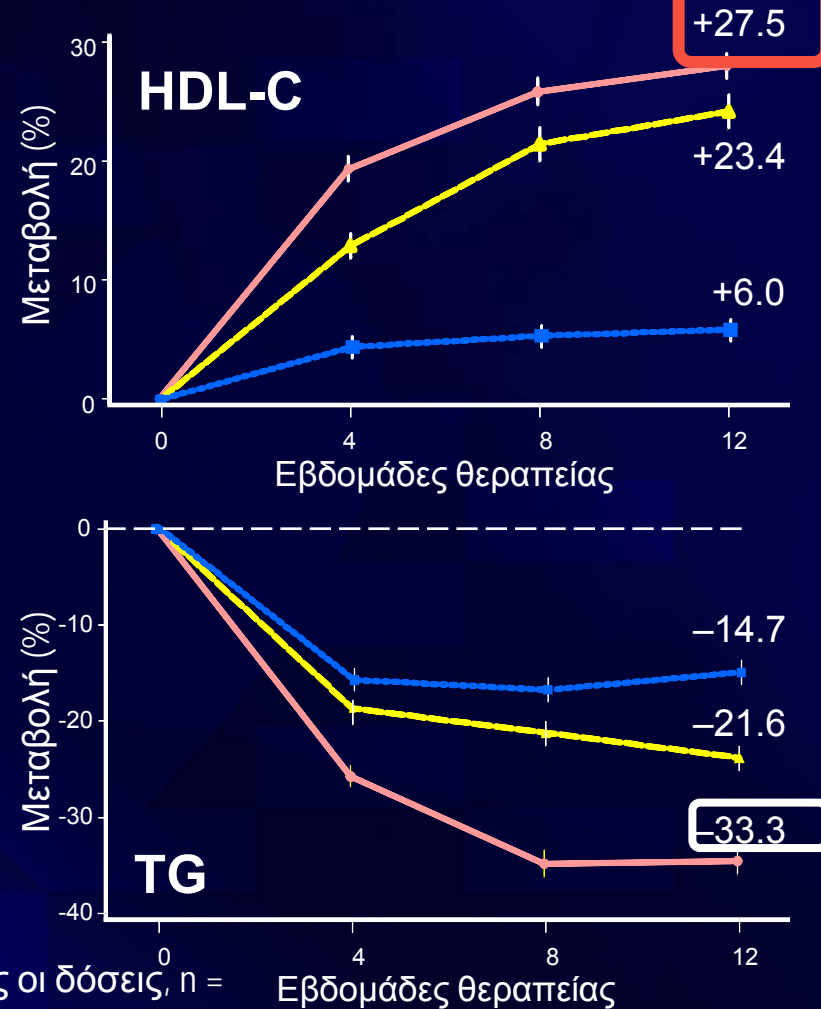
Mortality for a Mean Follow-up of 15 Years  
in Niacin 3 g/d and Placebo Groups



# Factorial Study: Υπολιπιδαιμική Αποτελεσματικότητα



- ▲ Νιασίνη(ER)/Λαροπιπράντη (n = 160)
- Σιμβαστατίνη (όλες οι δόσεις, n = 565)
- Νιασίνη(ER)/Λαροπιπράντη + Σιμβαστατίνη (όλες οι δόσεις, n = 520)



## Ανεπιθύμητες ενέργειες

---

- Αύξηση της γλυκόζης 4%- 5%
  - Υπερουριχαιμία
  - Ναυτία, έμετοι, έλκος (σπανίως)
  - Ηπατοτοξικότητα, μυοπάθεια (σπανίως)
-

## Νιασίνη και έξαψη.

---

- Χρήση σκευάσματος ER + Iaropirant
  - Σταδιακή αύξηση της δόσης ( σε 4 εβδομάδες)
  - Χορήγηση με τα γεύματα
  - Αποφυγή ζεστών ή καυστικών τροφών ή ποτών
-



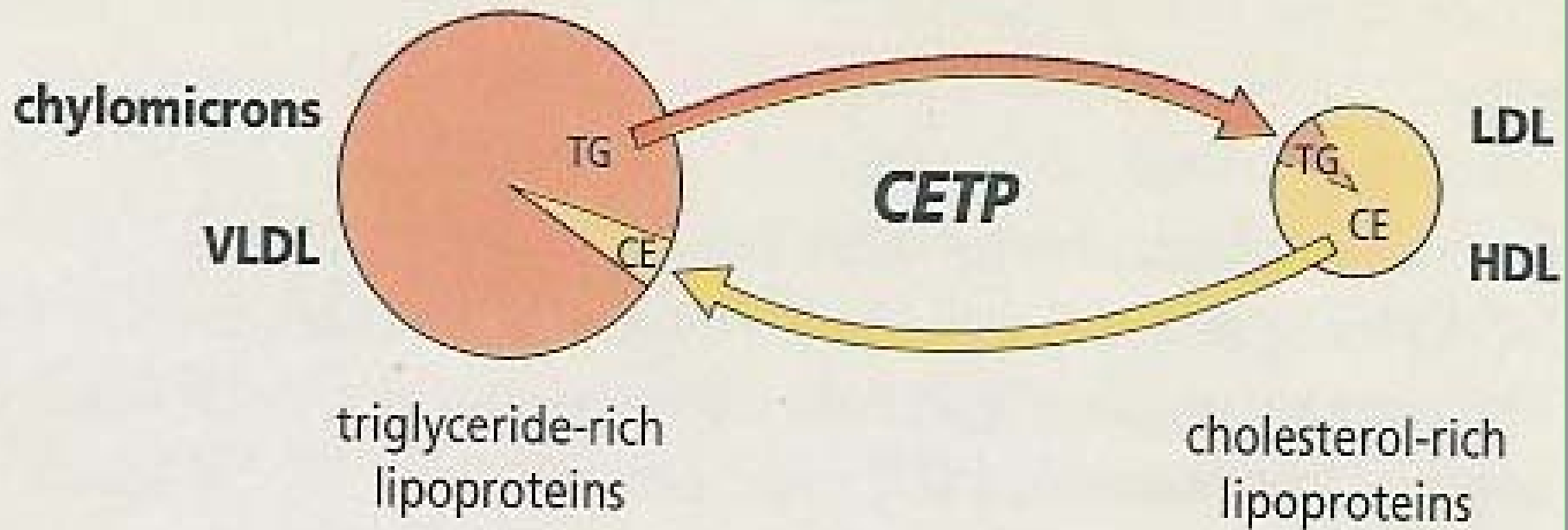
## CETP Inhibitors

---

- Torcetrapib at a dose of 120 mg/d raised HDL > 50%



# CHOLESTEROL ESTER TRANSFER PROTEIN (CETP)



# ILLUMINATE STUDY: Major results

End point	Atorvastatin (n=7534)	Atorva +CETP inh (n=7533)	Hazard ratio (95% CI)	p
Major CV events	373	464	1,25(1,09-1,44)	0,001
Deaths	59	93	1,58(1,14-2,19)	0,006

# Pharmacogenetic study of cholesteryl ester transfer protein gene and simvastatin treatment in hypercholesterolaemic subjects

Katherine Anagnostopoulou, Genovefa Kolovou<sup>†</sup>, Peggy Kostakou, Constantinos Mihas, Dimitri Mikhailidis & Dennis V Cokkinos

<sup>†</sup>*Onassis Cardiac Surgery Center, 356 Sygrou Avenue, 176 74 Athens, Greece*

*Expert Opin. Pharmacother.* (2007) 8(15):2459-2463



# Microsomal TG transfer protein (MTP) inhibitors

---

- An alternative approach to lowering LDL is to limit hepatic assembly of VLDL (precursor LDL)



Ενδοθηλιακό κύτταρο



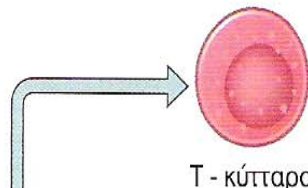
Τραυματισμός



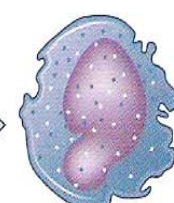
Φλεγμονώδης απάντηση

TNF - α

IL - 1



T - κύτταρο



Μακροφάγο



Λείο μυϊκό κύτταρο



΄Προθρομβωτικό΄ ενδοθηλιακό κύτταρο

IL - 1  
TNF - α  
IFN - γ

IL - 1  
TNF - α

IL - 1

