

# Terapia farmacologică în dislipidemii și medicația hepatoprotectoare

**Conf. Univ. Dr. Mariana Floria**

**Spitalul Clinic Militar de Urgențe Dr. Iacob Czihac Iași**

**Universitatea de Medicină și Farmacie Grigore T. Popa Iași**

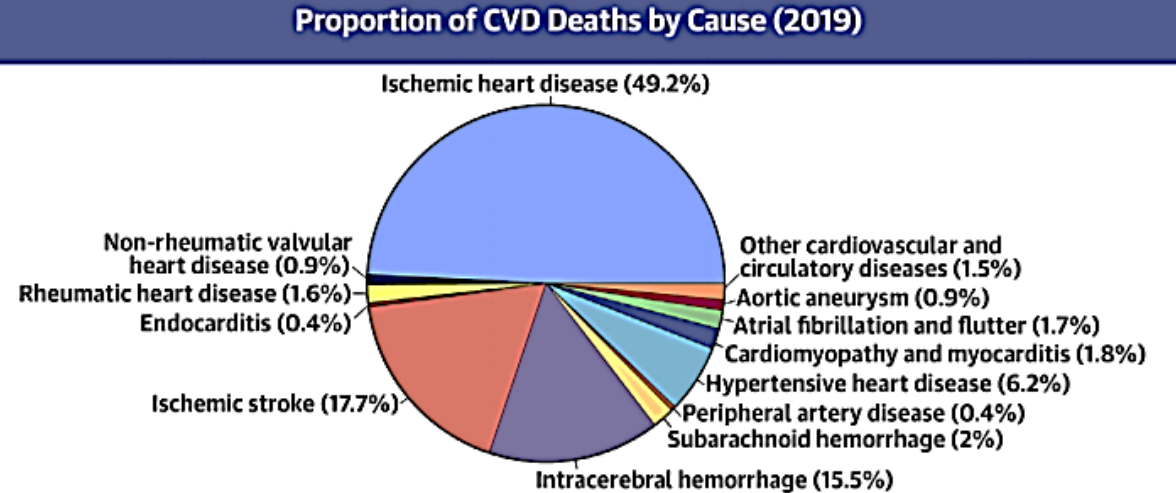


UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
GRIGORE T. POPA IAȘI

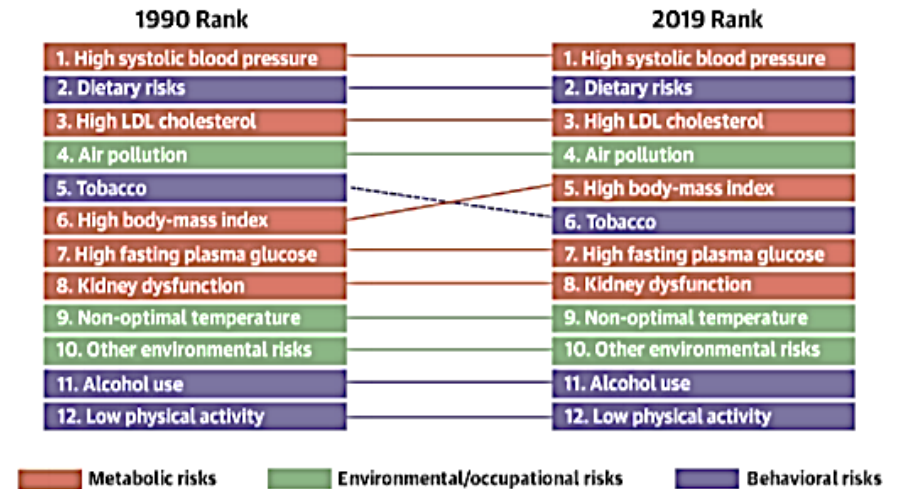


# I. RISCUL CARDIOVASCULAR

Dislipidemia = cauză de boli cardiovasculare



**CVD Burden Attributable to Modifiable Risk Factors**



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
GRIGORE T. POPA IAȘI

# RISCVUL CARDIOVASCULAR

Sistemul SCORE apreciază riscul cumulativ pe 10 ani de apariție a primului eveniment aterosclerotic fatal.

Pentru a converti riscul fatal de BCV la riscul total (fatal + non-fatal) de BCV, se înmulțește de 3 ori la bărbați și de 4 ori la femei, fiind ușor mai mic la vârstnici.

Sistemul SCORE se aplică la populația fără BCV cunoscută, diabet (tip 1 și 2), BRC, hipercolesterolemie familială sau niveluri foarte crescute ale unor factori de risc individuali.

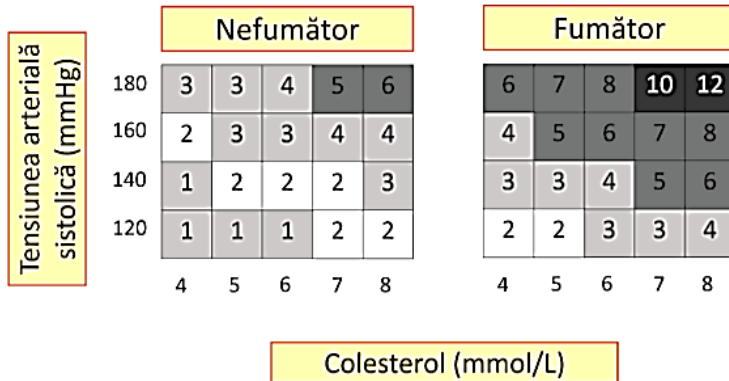


Diagrama care estimează riscul relativ de mortalitate cardiovasculară la 10 ani la persoanele tinere.

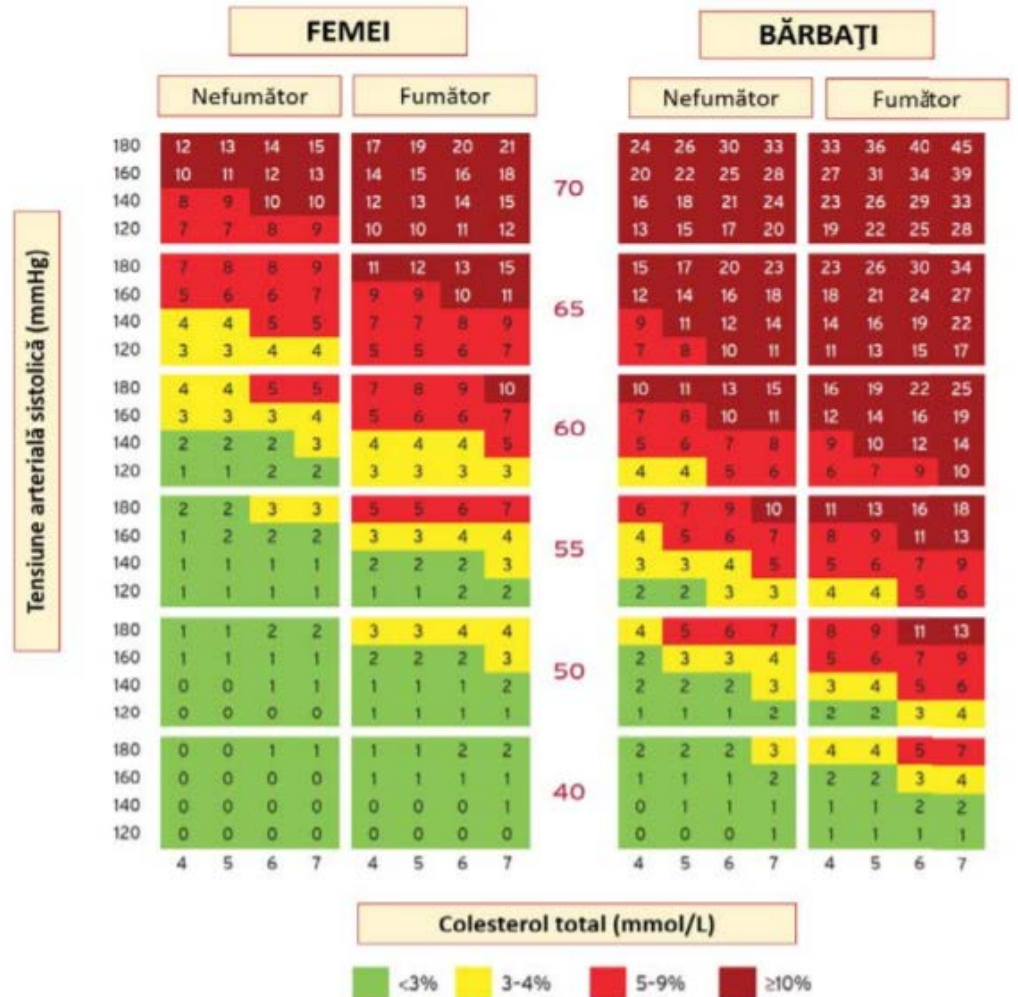
Această diagramă ilustrează riscul RELATIV de mortalitate cardiovasculară la 10 ani la un tânăr fumător comparativ cu riscul unui nefumător cu o TAS de 120 mmHg și un nivel al colesterolului de 4 mmol/L (colț stânga jos).

Colesterol: 1 mmol/L = 38,67 mg/dL.

## Hartă de risc cardiovascular SCORE

Riscul de BCV fatală la 10 ani

Regiunile din Europa la risc înalt



## Factori care modifică riscul SCORE

Deprivarea socială: originea multor cauze de BCV.

Obezitatea și obezitatea centrală măsurate cu ajutorul indexului de masă corporală și respectiv circumferinței taliei.

Inactivitatea fizică.

Stresul psihosocial, incluzând epuizarea vitală.

Istoricul familial de BCV prematură (bărbați: <55 de ani; femei: <60 de ani).

Boală inflamatorie cronică mediată imun.

Boli psihiatrice majore.

Tratamentul pentru infecția cu virusul imunodeficienței umane.

Fibrilația atrială.

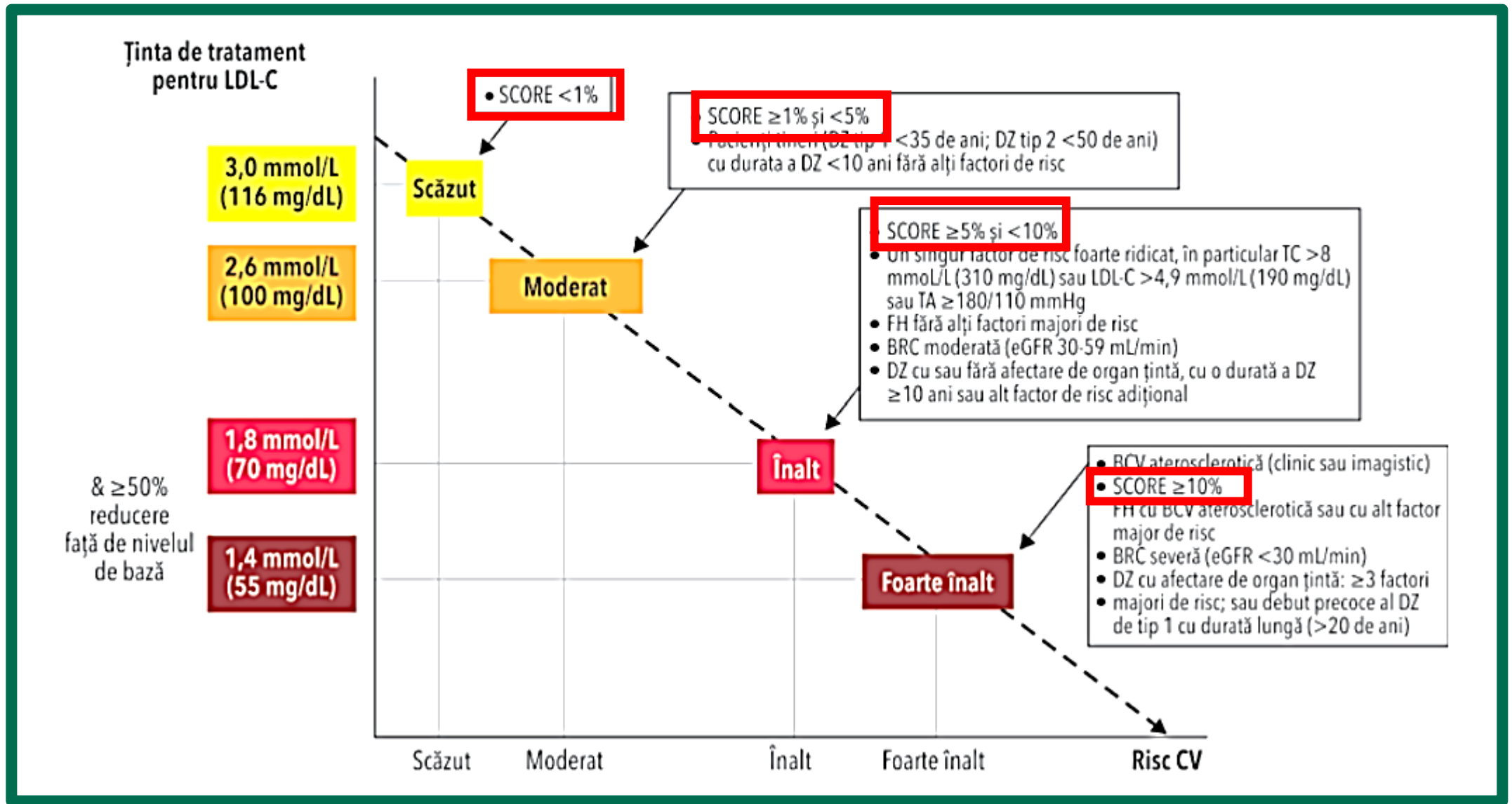
Hipertrofia ventriculară stângă.

Boala renală cronică.

Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv

Steatoza hepatică non-alcoolică.







## Obiectivele și țintele tratamentului pentru prevenția bolilor cardiovasculare

Fumatul	Nicio expunere la tutun, sub nicio formă a acestuia.
Dieta	Dietă sănătoasă, săracă în grăsimi saturate, bogată în cerealele integrale, legume, fructe și pește.
Activitatea fizică	3,5-7 ore de activitate fizică moderată pe săptămână, sau 30-60 de minute în majoritatea zilelor.
Greutatea corporală	IMC 20-25 kg/m <sup>2</sup> , circumferința taliei <94 cm (bărbați) și <80 cm (femei).
Tensiunea arterială	<140/90 mmHg <sup>a</sup>
LDL-C	<b>Risc foarte înalt în prevenția primară sau secundară:</b> Un regim terapeutic care va determina reducere a LDL-C de ≥50% din valoarea de bază <sup>b</sup> și o țintă a LDL-C <1,4 mmol/L (<55 mg/dL). Fără statină în tratament: cel mai probabil este necesar tratament pentru scaderea intensivă a LDL-C. În tratament de scădere a LDL-C: este necesară o creștere a intensității tratamentului.
	<b>Risc înalt:</b> Un regim terapeutic care va determina o reducere a LDL-C de ≥50% din valoarea de bază <sup>b</sup> și o țintă a LDL-C <1,8 mmol/L (<70 mg/dL).
	<b>Risc moderat:</b> Ținta LDL-C <2,6 mmol/L (<100 mg/dL).
	<b>Risc scăzut:</b> Ținta LDL-C <3,0 mmol/L (<116 mg/dL).
Non-HDL-C	Ținte secundare ale non-HDL-C sunt <2,2, 2,6, și 3,4 mmol/L (<85, 100 și 130 mg/dL) pentru pacienții cu risc foarte înalt, înalt și, respectiv, moderat.
Apolipoproteina B	Ținte secundare ale ApoB sunt <65, 80 și 100 mg/dL pentru pacienții cu risc foarte înalt, înalt și, respectiv, moderat.
Trigliceridele	Niciun obiectiv, dar <1,7 mmol/L (<150 mg/dL) indică un risc scăzut, iar valori mai mari indică necesitatea căutării altor factori de risc.
Diabet	HbA1c: <7% (<53 mmol/mol).



## Impactul unor modificări specifice ale stilului de viață asupra nivelului lipidelor

	Magnitudinea efectului	Nivelul de dovezi
<b>Modificările stilului de viață pentru reducerea nivelurilor de CoT și LDL-C</b>		
Evitarea grăsimilor trans din alimentație	++	A
Reducerea grăsimilor saturate din alimentație	+++	A
Creșterea fibrelor din alimentație	++	A
Consumul de alimente funcționale îmbogățite cu fitosteroli	++	A
Consumul de suplimente cu drojdie de orez roșu	++	A
Reducerea greutateii corporale excesive	++	A
Reducerea colesterolului din alimentație	+	B
Intensificarea activității fizice obișnuite	+	B
<b>Modificările stilului de viață pentru reducerea nivelului de lipoproteine bogate în TG</b>		
Reducerea greutateii corporale excesive	+	A
Reducerea consumului de alcool	+++	A
Intensificarea activității fizice obișnuite	++	A
Reducerea cantității totale de carbohidrați din alimentație	++	A
Utilizarea suplimentelor cu grăsimi polinesaturate n-3	++	A
Reducerea aportului de mono- și dizaharide	++	B
Înlocuirea grăsimilor saturate cu mono- sau polinesaturate	+	B
<b>Modificările stilului de viață pentru creșterea nivelului de HDL-C</b>		
Evitarea grăsimilor trans din alimentație	++	A
Intensificarea activității fizice obișnuite	+++	A
Reducerea greutateii corporale excesive	++	A
Reducerea carbohidraților din alimentație și înlocuirea acestora cu grăsimi nesaturate	++	A
Consumul în cantitate mică de alcool poate fi continuat la cei care consumă deja alcool	++	B
Renunțarea la fumat	+	B



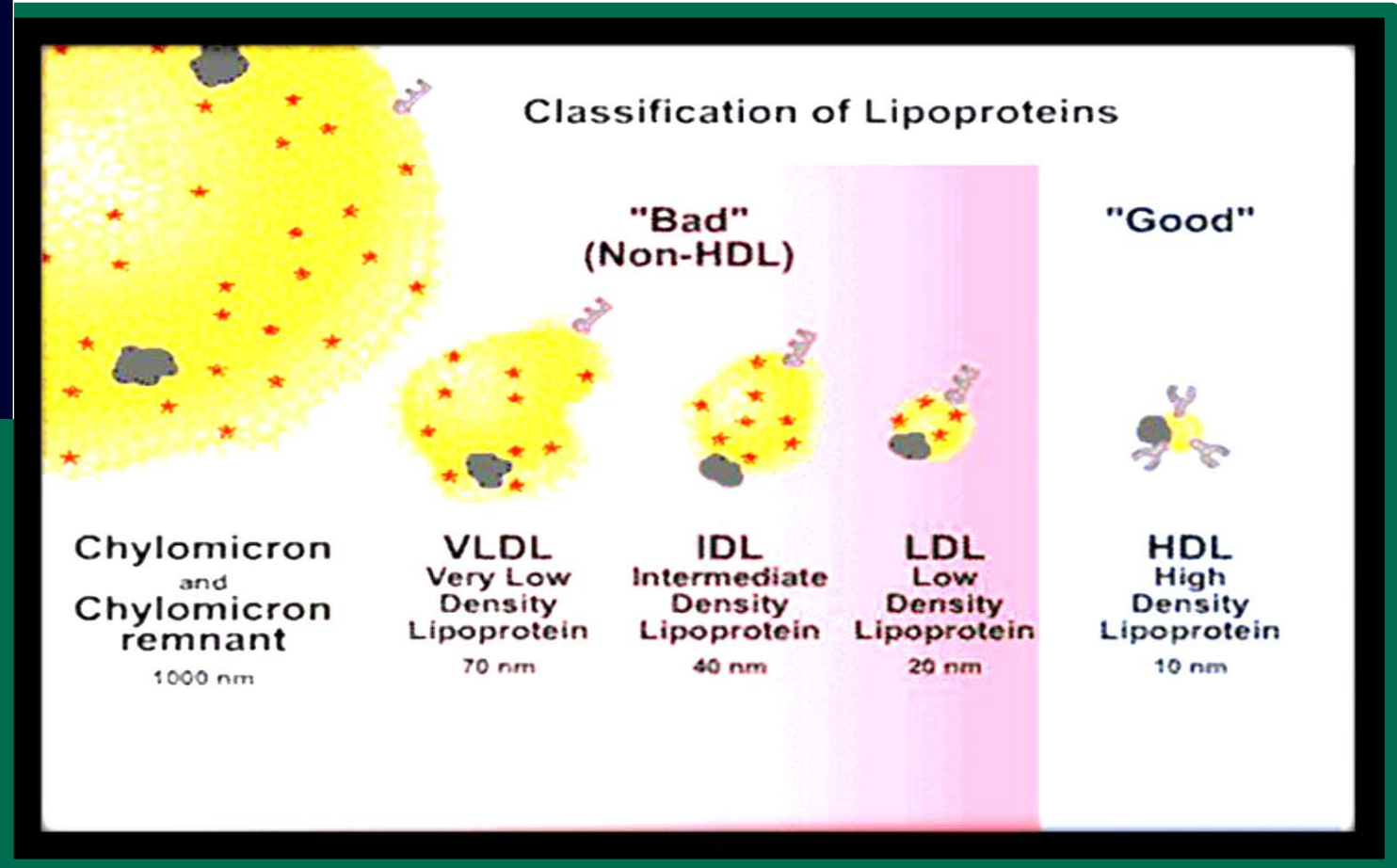
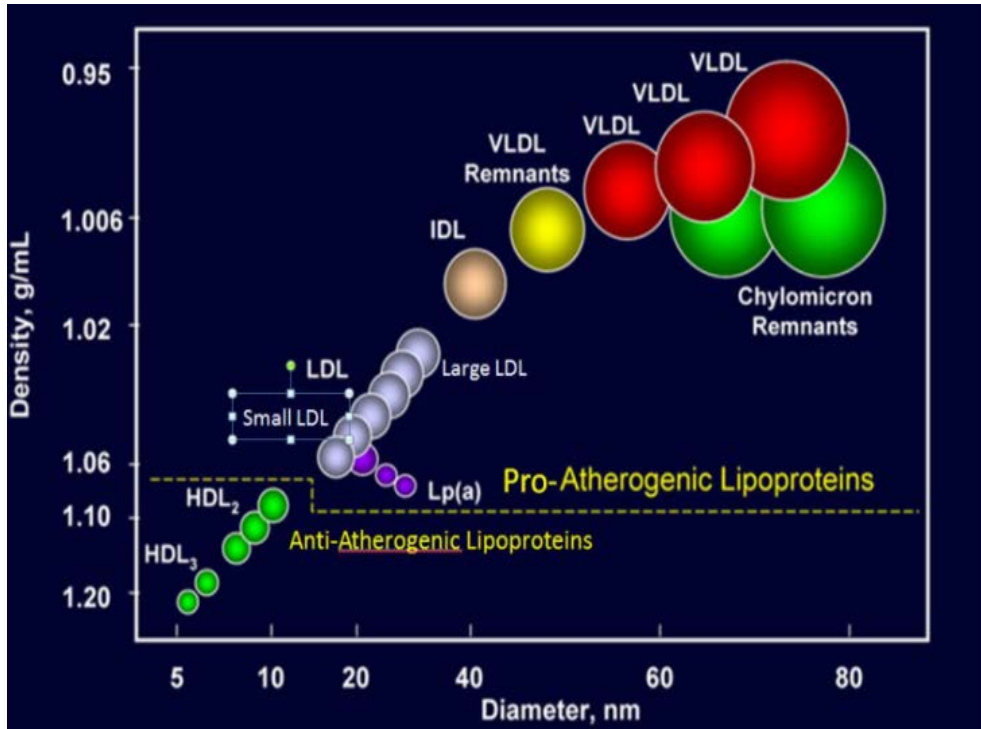
# ÎNTREBAREA NR 1

???????





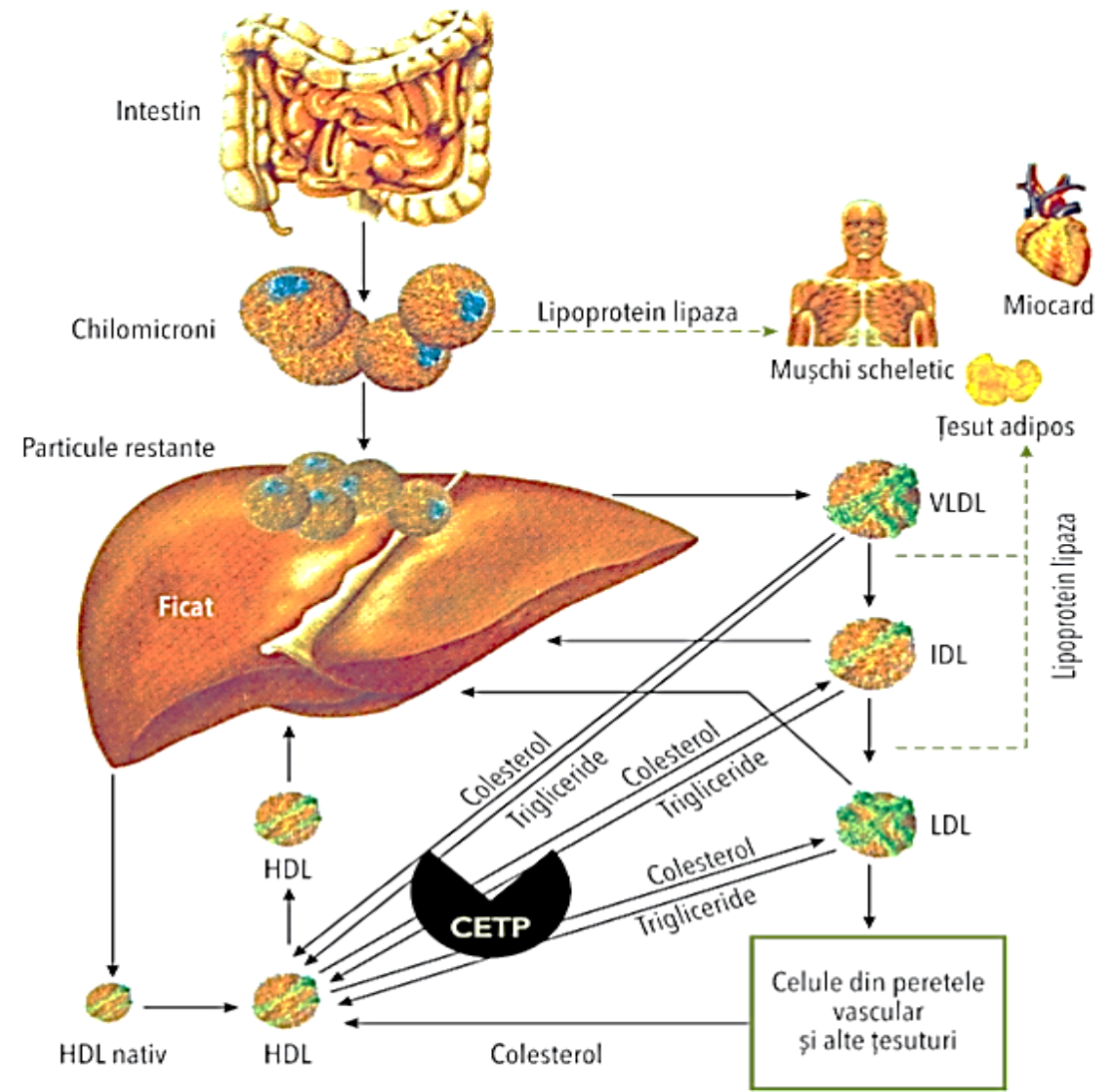
# DISLIPIDEMIILE ȘI STATINELE



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
GRIGORE T. POPA IAȘI

Masuko Ushio Fukai, 2013. Anti Atherosclerotic Drugs. Dept. of Pharmacology University of Illinois at Chicago

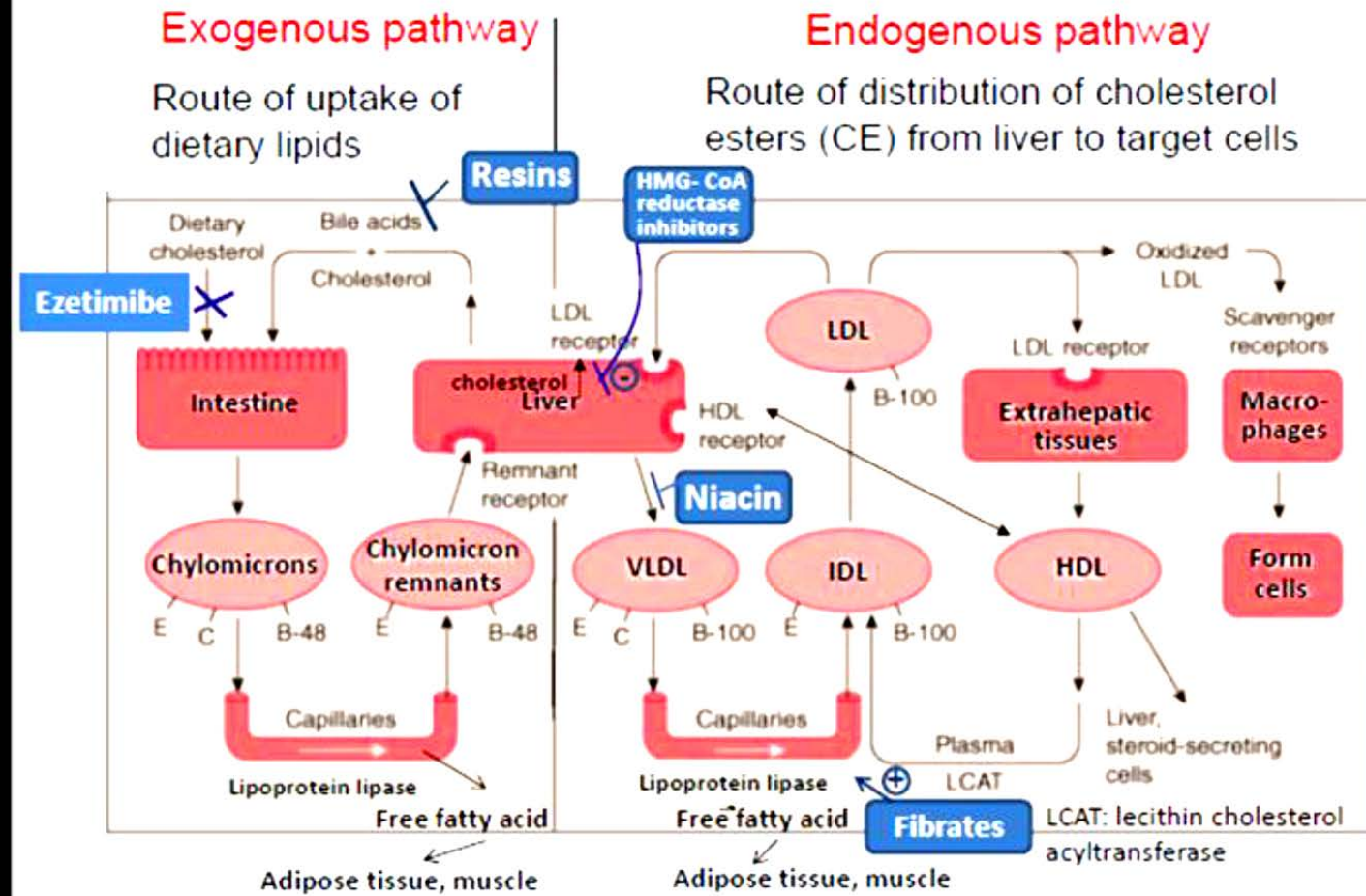
## Căile metabolice ale lipoproteinelor



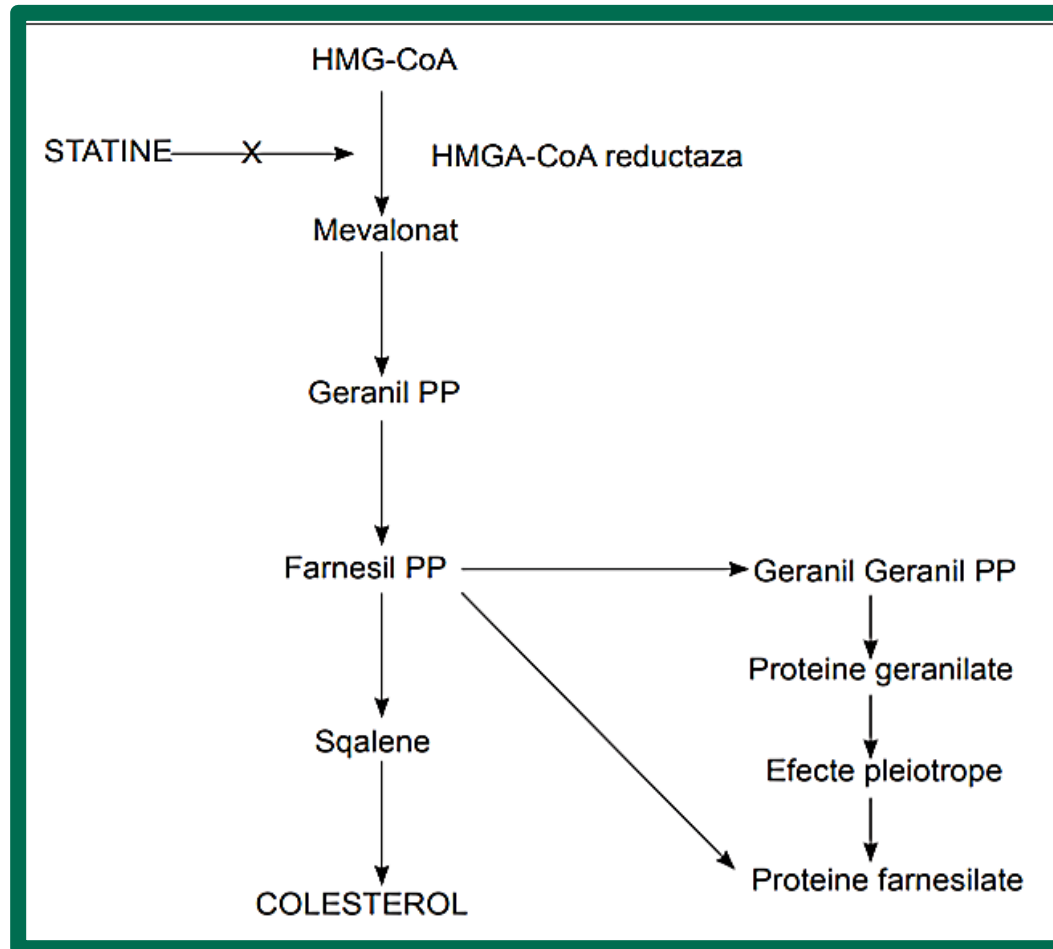
UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
GRIGORE T. POPA IAȘI

Ghidul Societății Europene de Cardiologie (ESC)/Societății Europene de Ateroscleroză (EAS) pentru diagnosticul și tratamentul dislipidemiilor 2019

# Lipid-lowering agents



# TERAPIA FARMACOLOGICA IN DISLIPIDEMII? STATINELE!



	20-25%	26-30%	31-35%	36-40%	41-50%	51-55%
<b>Atorvastatina</b>	-	-	<b>10 mg</b>	<b>20 mg</b>	<b>40 mg</b>	<b>80 mg</b>
<b>Fluvastatina</b>	<b>20 mg</b>	<b>40 mg</b>	<b>80 mg</b>			
<b>Lovastatina</b>	<b>10 mg</b>	<b>20 mg</b>	<b>40 mg</b>	<b>80 mg</b>		
<b>Pitavastatin</b>		<b>1 mg</b>	<b>2 mg</b>	<b>4 mg</b>		
<b>Pravastatina</b>	<b>10 mg</b>	<b>20 mg</b>	<b>40 mg</b>			
<b>Rosuvastatina</b>	-	-	-	<b>5 mg</b>	<b>10 mg</b>	<b>20 mg; 40 mg</b>
<b>Simvastatina</b>	-	<b>10 mg</b>	<b>20 mg</b>	<b>40 mg</b>	<b>80 mg</b>	

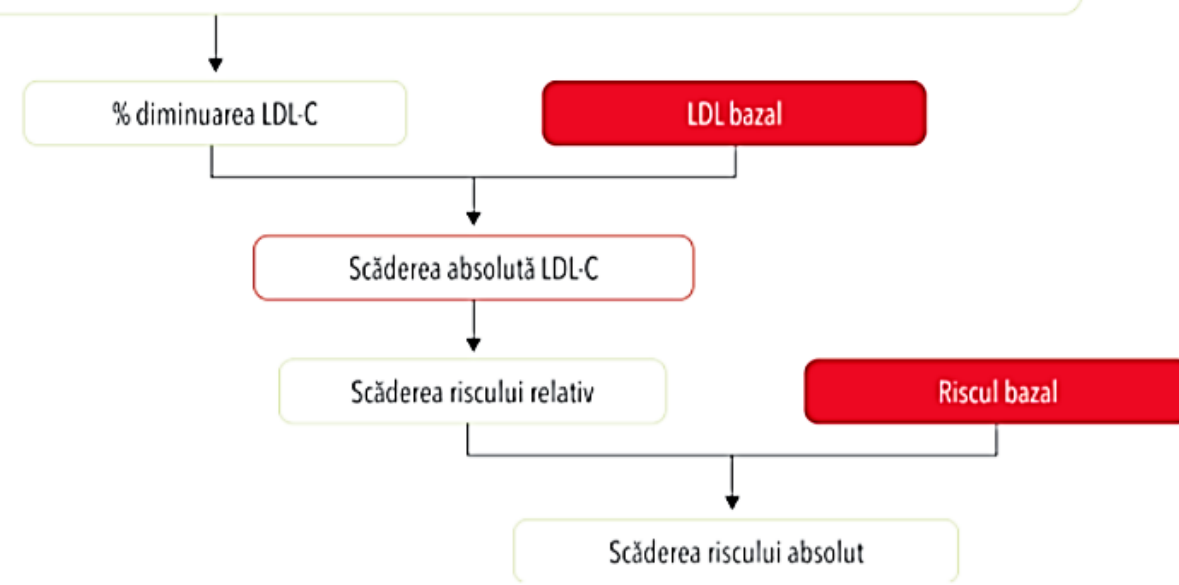




Doză mică	Doză moderată	Doză mare
Simvastatină 10 mg	Simvastatină 20-40 mg	-
	Atorvastatină 10-20 mg	Atorvastatină 40-80 mg
	Rosuvastatină 5-10 mg	Rosuvastatină 20-40 mg
↓ LDLc < 30%	↓ LDLc 30-49%	↓ LDLc > 50%

### Intensitatea tratamentului hipolipemiant

Tratament	Scăderea medie a LDL-C
Regim moderat cu statină	=30%
Regim intens cu statină	=50%
Regim intens cu statină plus ezetimib	=65%
Inhibitori de PCSK9	=60%
Inhibitori de PCSK9 plus regim intens cu statină	=75%
Inhibitori de PCSK9 plus regim intens cu statină plus ezetimib	=85%



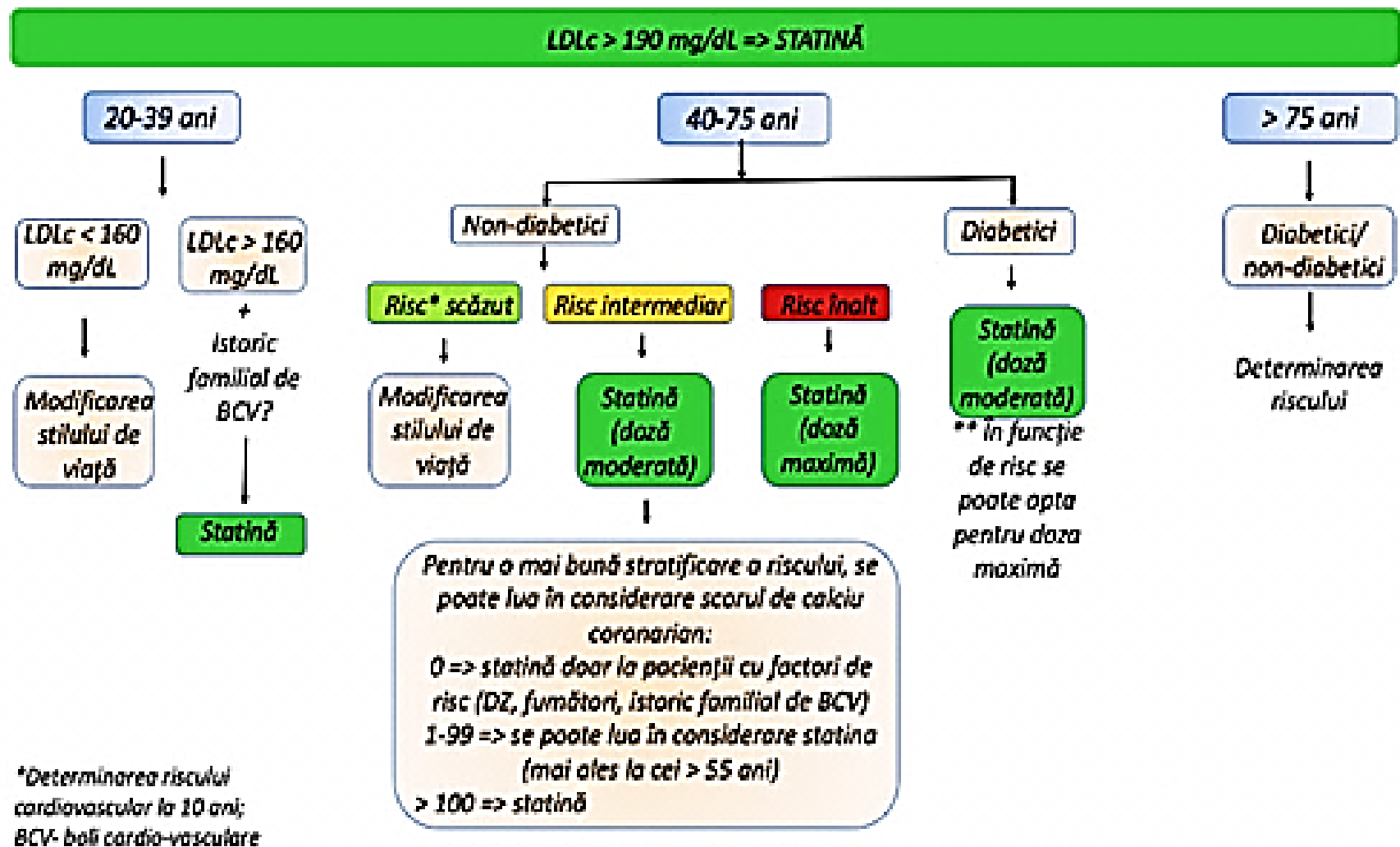


Fig 7 Administrarea statinei în prevenția primară a evenimentelor cardiovasculare

## Recomandări pentru tratamentul medicamentos al pacienților cu hipertrigliceridemie

Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivelul <sup>b</sup>
Tratamentul cu statină se recomandă ca terapie de primă linie pentru reducerea riscului de BCV la pacienți cu risc înalt și hipertrigliceridemie (TG >2,3 mmol/L (>200 mg/dL)).	I	B
La pacienții cu risc înalt (sau superior) cu TG între 1,5-5,6 mmol/L (135-499 mg/dL) în ciuda tratamentului cu statină, n-3 PUFA (etil icosapent 2 x2g/zi) ar trebui luați în considerare în combinație cu statina.	IIa	B
În prevenția primară, pentru pacienții care au atins ținta LDL-C, dar cu TG >2,3 mmol/L (>200 mg/dL), tratamentul cu fenofibrat sau bezafibrate ar putea fi luat în considerare în combinație cu statina.	IIb	B
La pacienții cu risc înalt care au atins ținta LDL-C, dar cu TG >2,3 mmol/L (>200 mg/dL), tratamentul cu fenofibrat sau bezafibrat ar putea fi luat în considerare în combinație cu statina.	IIb	C

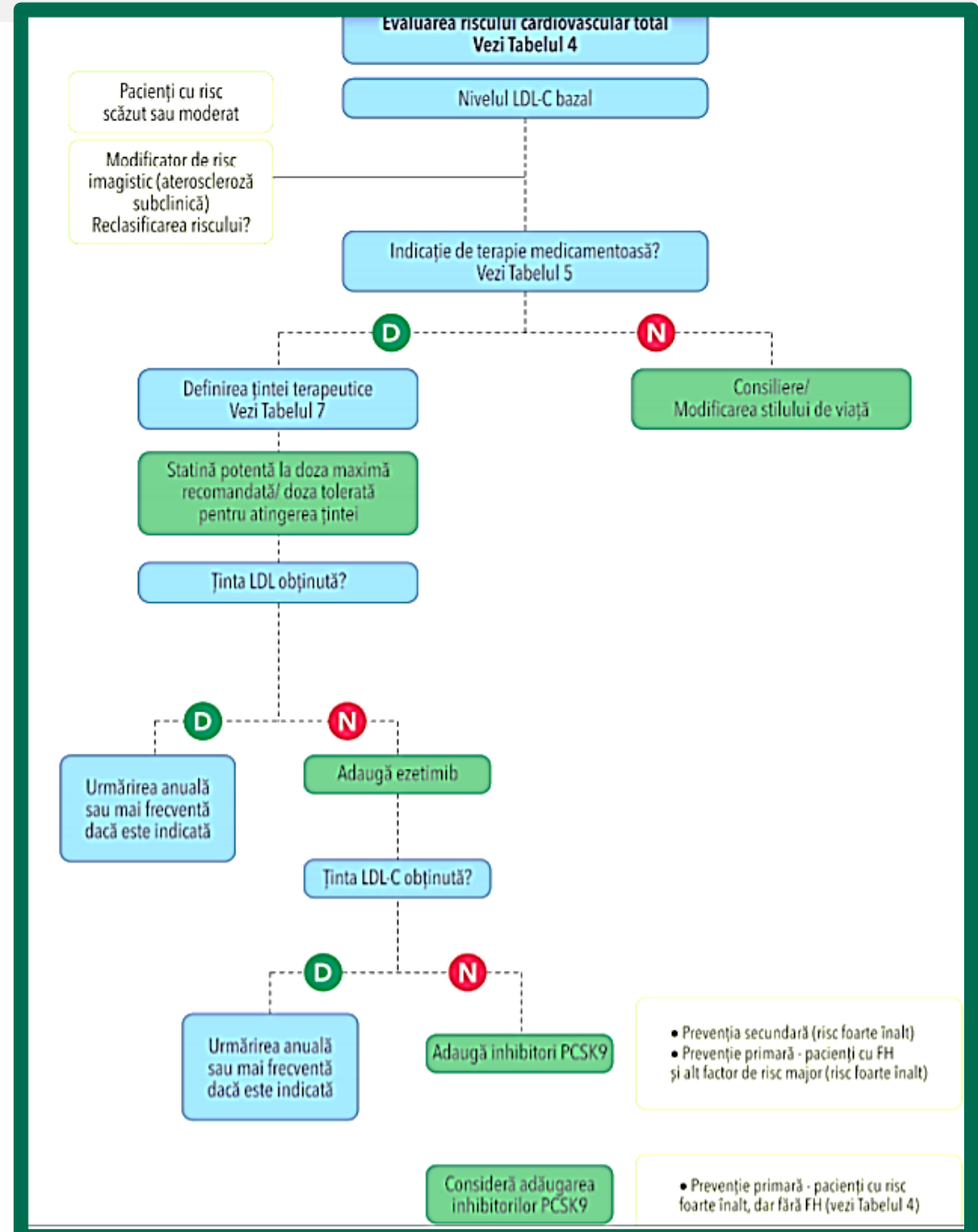
BCV=boala cardiovasculară; LDL-C=colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică; PUFA=acizi grași polinesaturați; TG=trigliceride.

<sup>a</sup> Clasa de recomandare;

<sup>b</sup> Nivelul de dovezi.



# Algoritm de tratament pentru scăderea farmacologică a LDL-C



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
GRIGORE T. POPA IAȘI

Fitosteroli (legume, fructe proaspete, alune, cereale, uleiuri vegetale)	-concurează la absorbția intestinală cu colesterolul -2 g de fitosteroli, poate ↓ CT și LDL-c cu 7-10%
Monacolină și drojdia din orez roșu	- ↓ CT și LDL-c - siguranța pe termen lung nu este documentată
Fibrele din dietă	-↓CT și LDL-c ( >3g/zi )
Proteine din soia	-poate determina o scădere modestă a LDL-c
Policosanolul	-efect nesemnificativ pe lipide
Berberina	-↓ LDLc și TG
Acizi grași nesaturați n-3	-2-3g/zi ↓ TG ->3g/zi ↑ LDLc



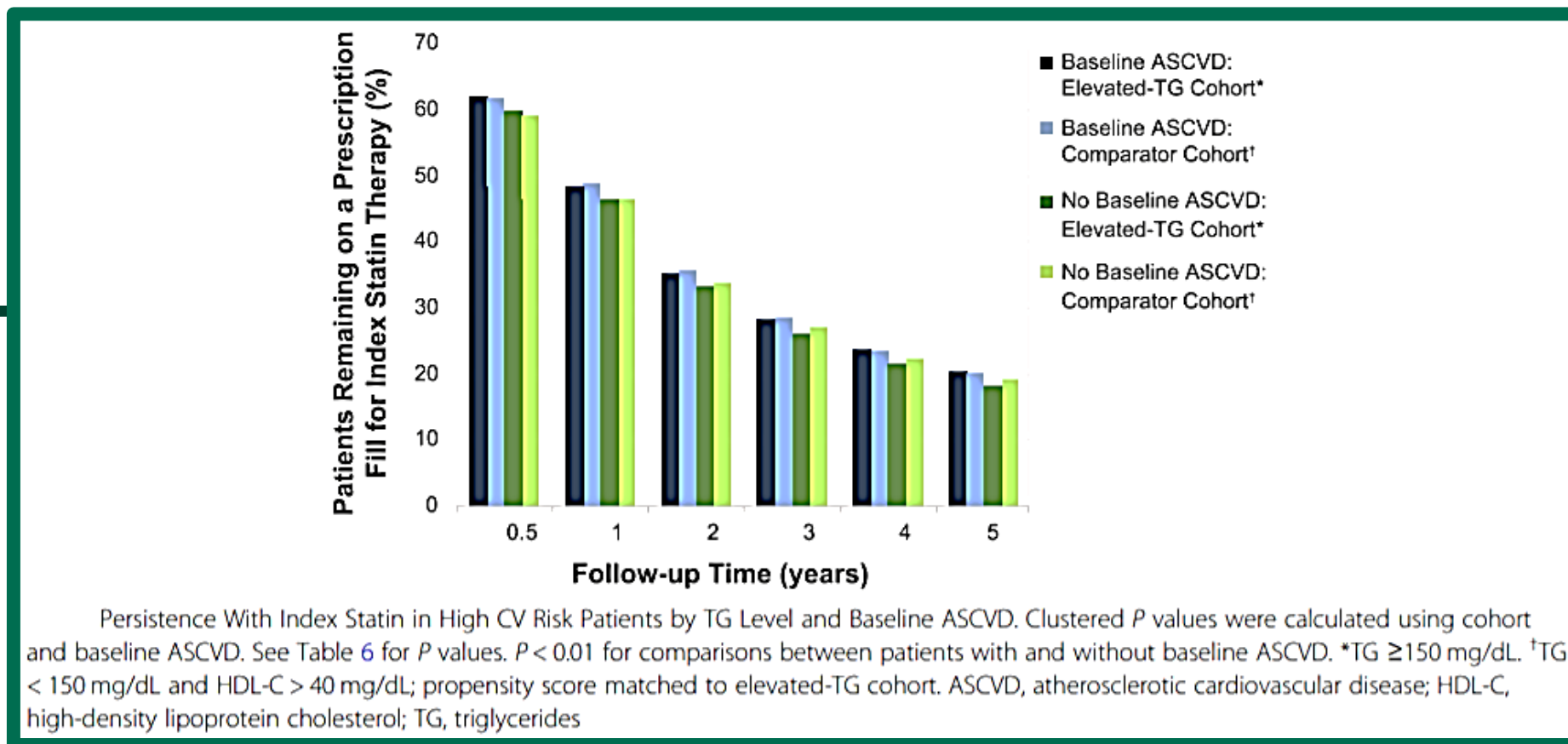


# ÎNTREBAREA NR 2

???????



# INTRERUPEREA TERAPIEI CU STATINE: NOCEBO, non-complianța, intoleranța



Mark L, Reiber I, Toth PP. Statin Prescribing and Dosing—Failure Has Become an Option. *JAMA Cardiol*. Published online April 28, 2021. doi:10.1001/jamacardio.2021.0832

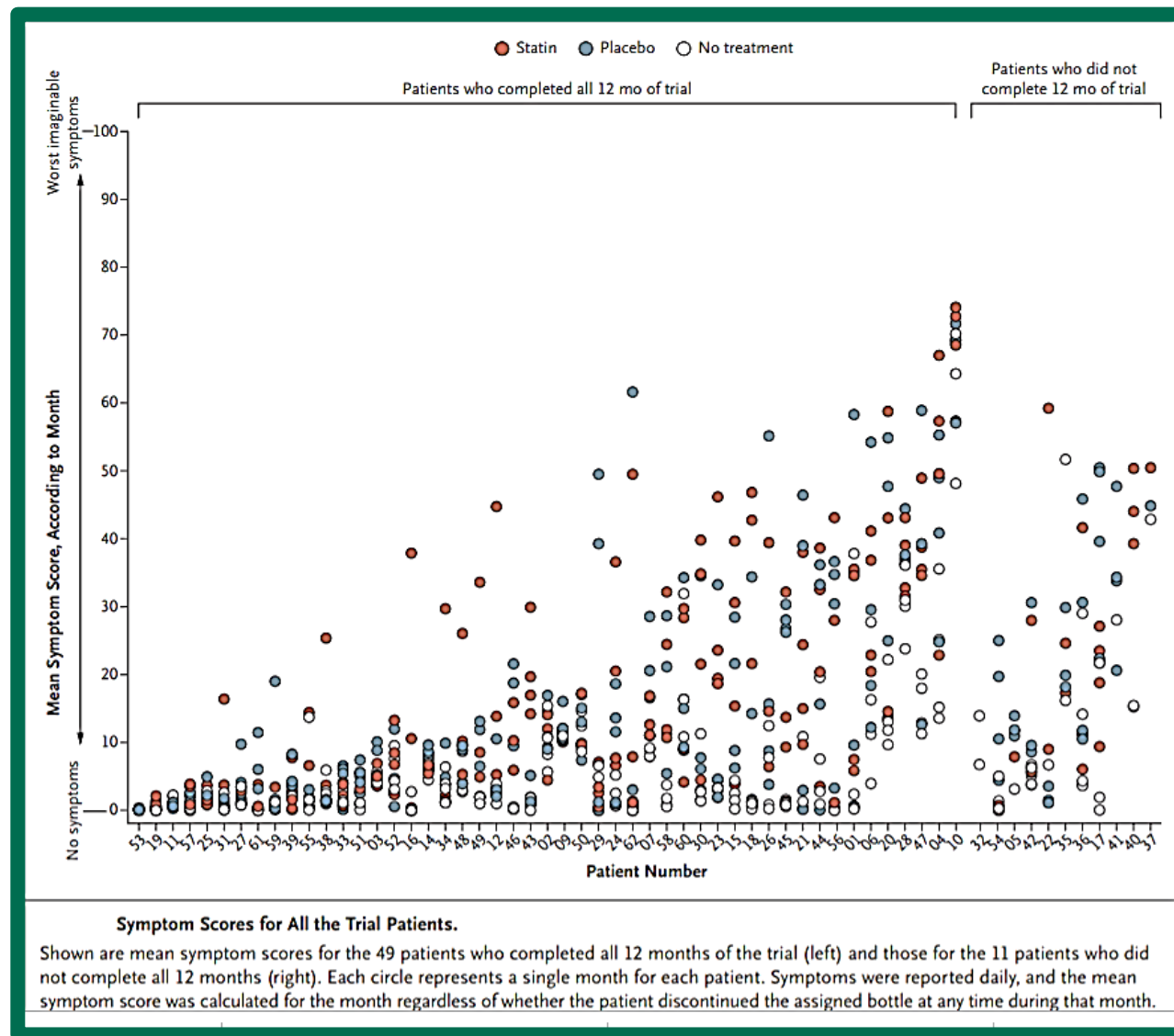
**NOCEBO: 90% din această populație nu este pe statine din cauza fricii nejustificate de leziuni hepatice.**

**Efectele adverse (dureri musculare, toxicitate hepatica, etc) sunt similare ca frecventa cu cele din grupul placebo.**

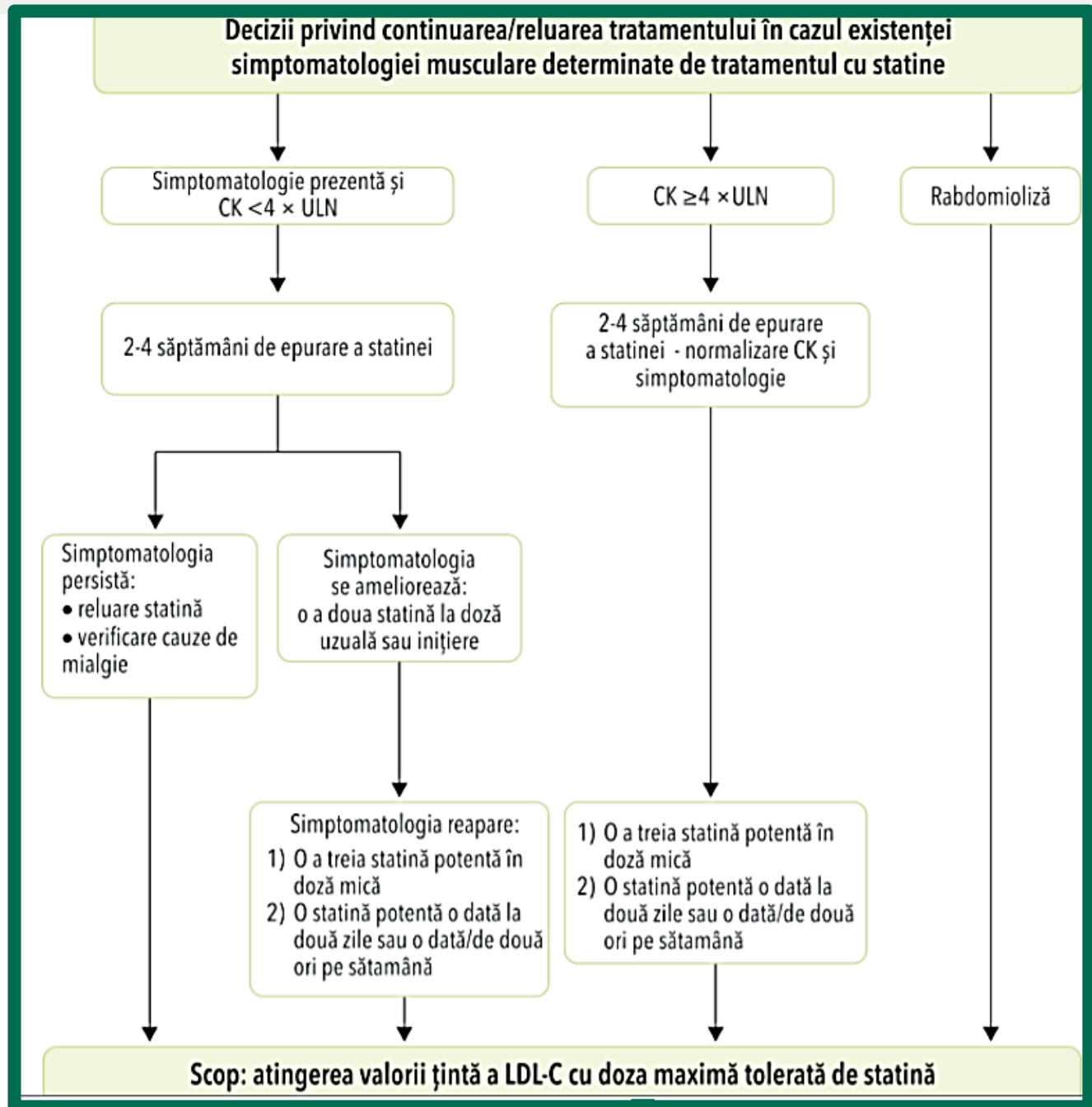
**Beneficiile depasesc riscurile.**



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
GRIGORE T. POPA IAȘI

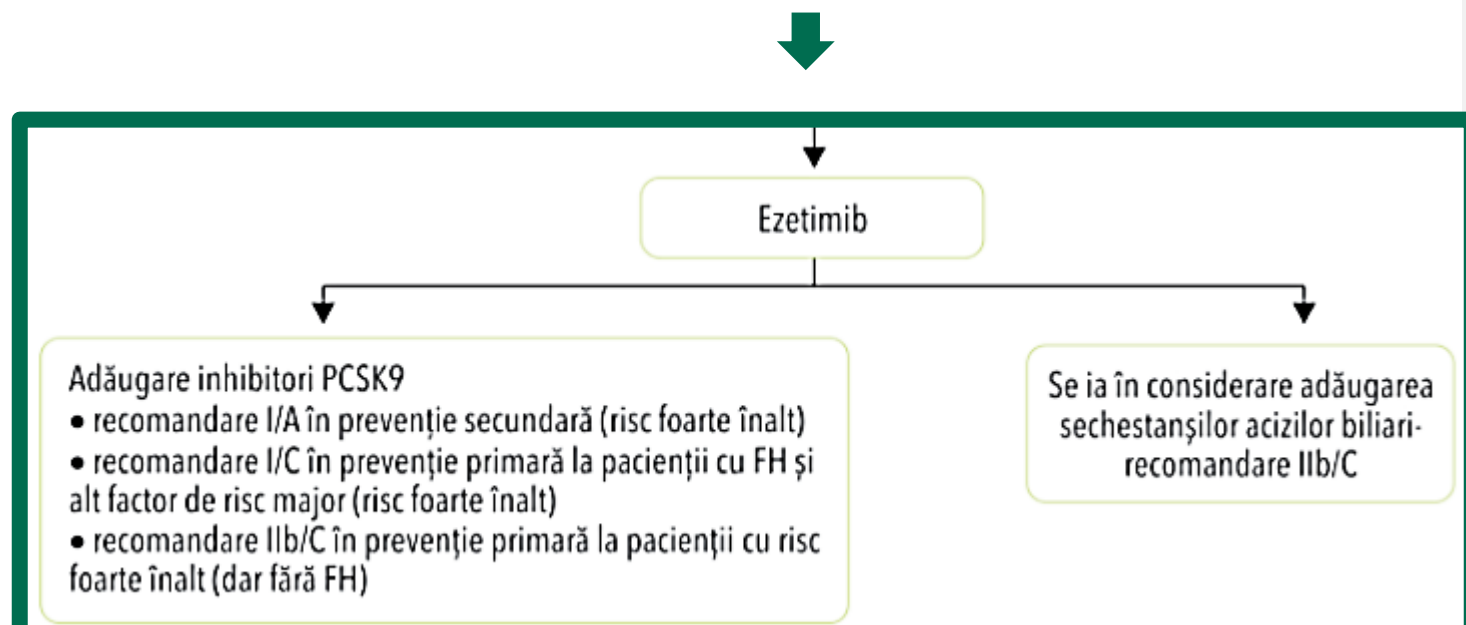


# Algoritm de tratament al simptomelor musculare în timpul tratamentului cu statină



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
GRIGORE T. POPA IAȘI

# Algoritm de tratament al simptomelor musculare în timpul tratamentului cu statină



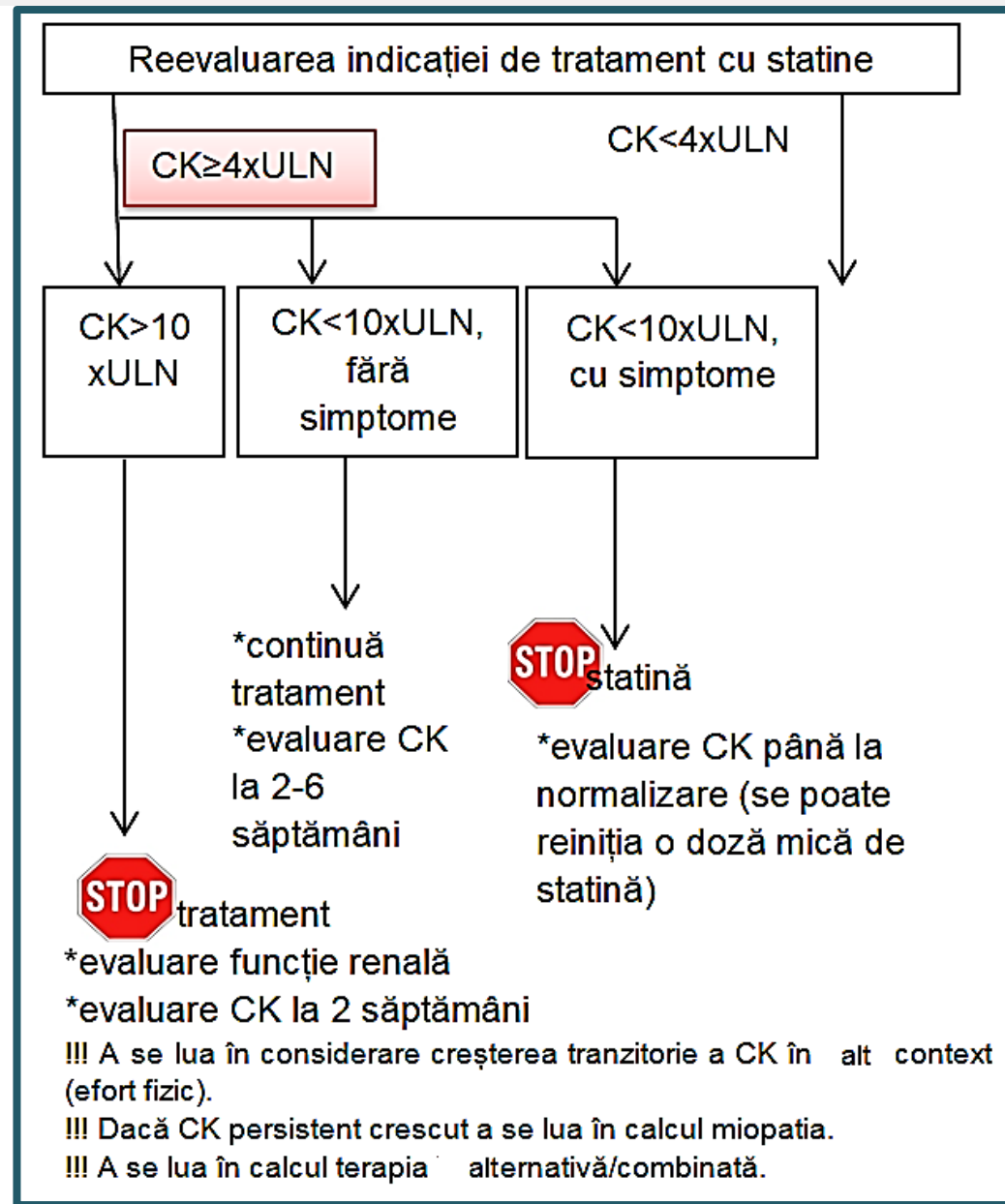
## Medicamente cu potențial de interacțiune cu statinele, care sunt metabolizate de CYP3A4 și care duc la risc crescut de miopatie și rabdmioliză

Agenți anti-infecțioși	Antagoniști de calciu	Altele
Itraconazol	Verapamil	Ciclosporină
Ketoconazol	Diltiazem	Danazol
Posaconazol	Amlodipină	Amiodaronă
Eritromicină		Ranolazină
Claritromicină		Suc de grapefruit
Telitromicină		Nefazodonă
Inhibitori de protează HIV		Gemfibrozil

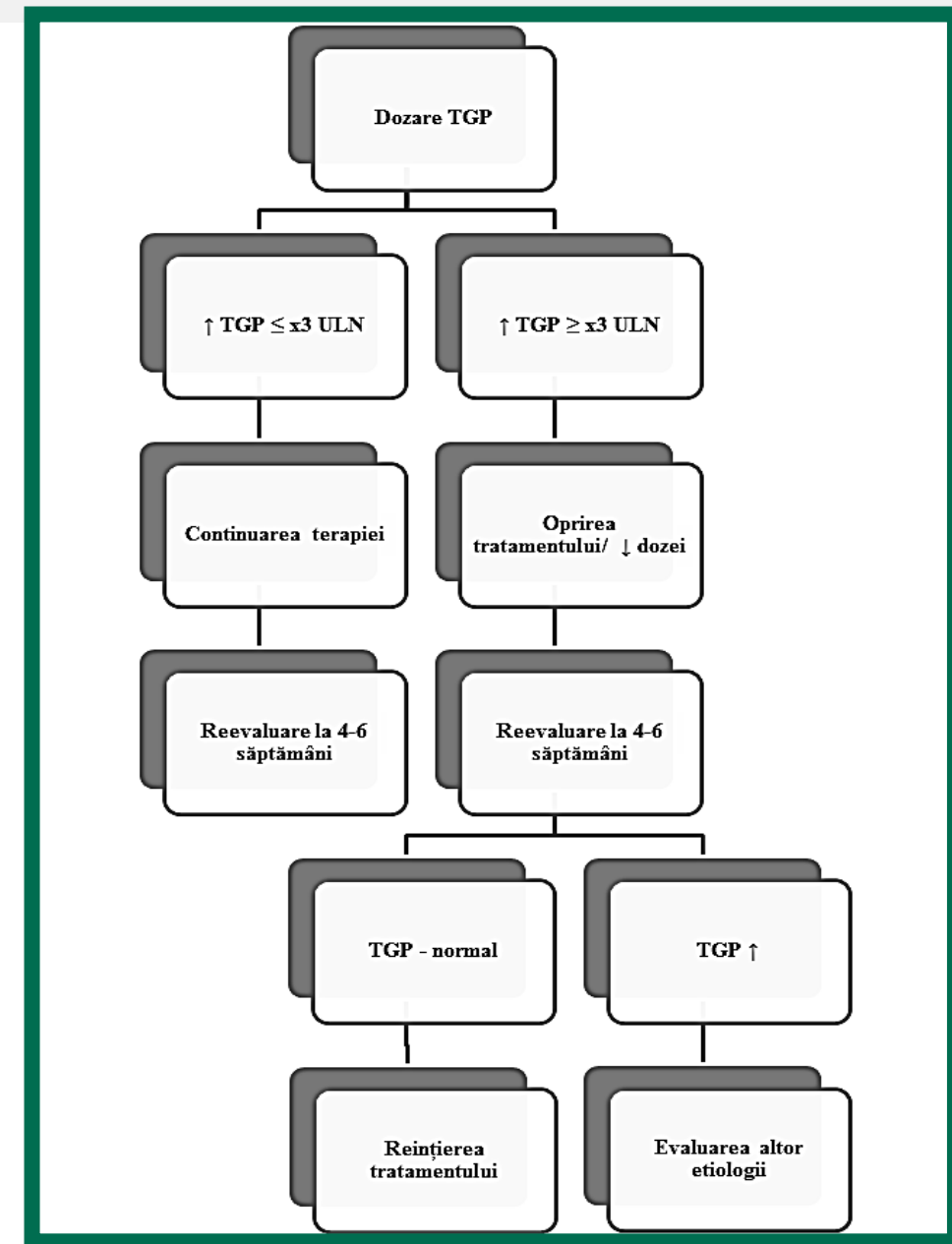




# MONITORIZAREA CK



# MONITORIZAREA TGP



# MONITORIZAREA TRATAMENTULUI CU STATINA

---

<u>Parametri biochimici</u> <u>Interval de timp</u>	<u>Nivelul seric al lipidelor</u>	<u>TGP</u>	<u>CK</u>
<u>Pre-tratament</u>	✓ <sup>1</sup>	✓	✓ <sup>2</sup>
<u>După inițierea tratamentului</u>	la 8 săptămâni (± 4)	8-12 săptămâni	-
<u>După modificarea dozei</u>	la 8 săptămâni (± 4) până la atingerea țintei	8-12 săptămâni	-
<u>După atingerea țintei terapeutice</u>	anual	-	-
<u>Monitorizare de rutină</u>	-	nerecomandată	nerecomandată

1- trebuie efectuate  $\geq 2$  măsurători ale nivelului seric al lipidelor la un interval de 1-12 săptămâni între măsurători (cu excepția bolilor pentru care este indicat tratament concomitent, ca SCA sau pacienții cu risc foarte crescut);

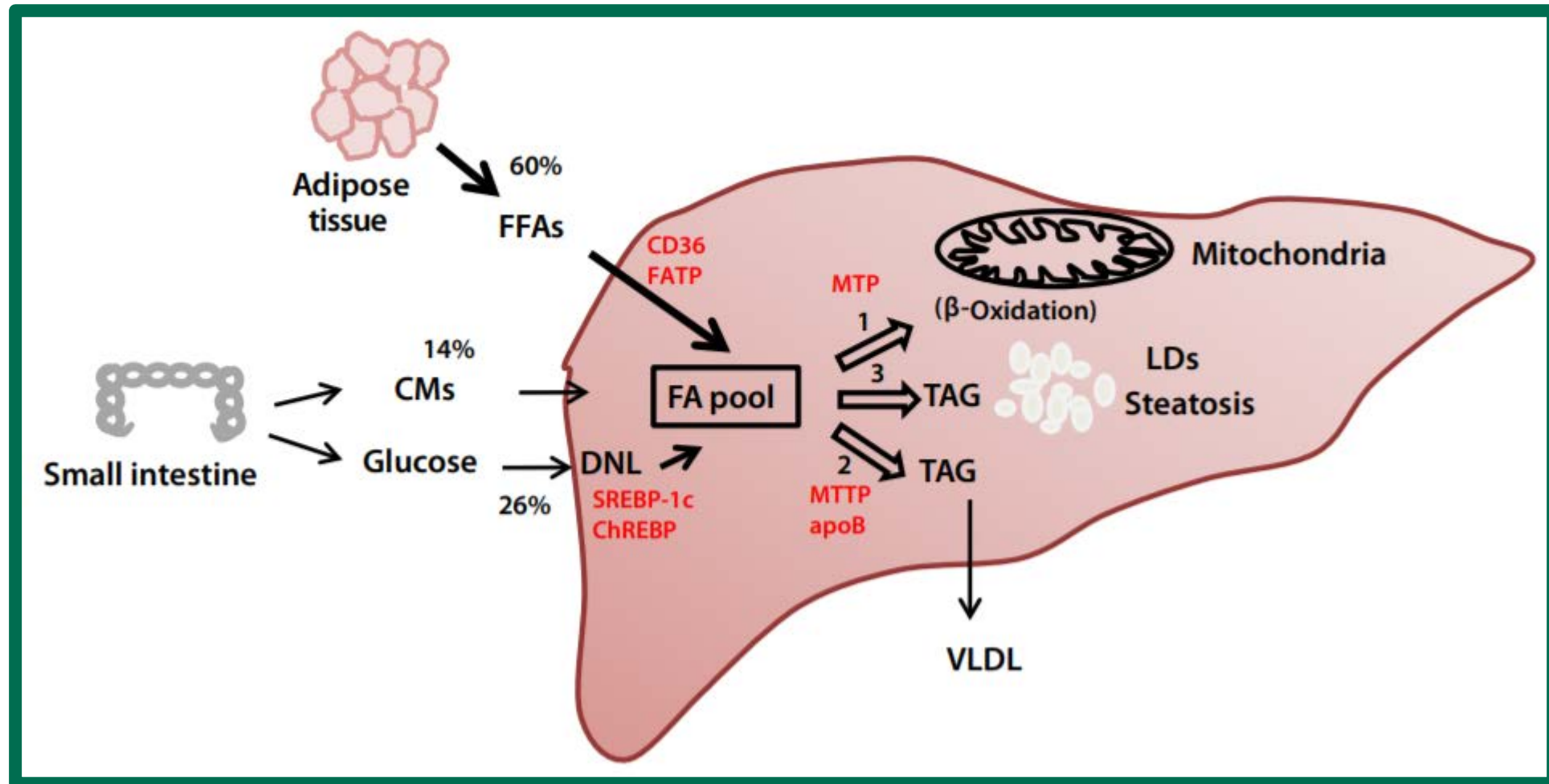
2 - CK  $\geq x4$  ULN – nu se va iniția tratamentul hipolipemiant + reevaluare.



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
GRIGORE T. POPA IAȘI

Ghidul Societății Europene de Cardiologie (ESC)/Societății Europene de Ateroscleroză (EAS) pentru diagnosticul și tratamentul dislipidemiilor 2019

# FICATUL GRAS sau STEATOZA HEPATICĂ/STEATO-HEPATITĂ NON-ALCOOLICĂ



# STATINELE IN PREVENTIA SI TRATAMENTUL FICATULUI GRAS

**Ficatul gras non-alcoolic este cea mai frecventă boală hepatică (30% din populația generală) și până la 40% din cazuri trec la forma mai severă a bolii.**

**Steatohepatita non-alcoolică, este legată de ciroza hepatica și bolile cardiovasculare.**

**Asociația Europeană pentru Studiul Ficatului (EASL), Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului (EASD) și Asociația Europeană pentru Studiul Obezității (EASO) sugerează utilizarea „off label” a pioglitazonei în pacienții cu/fără DZ de tip 2 sau vitamina E sau combinația acestora.**

**Pioglitazona are limitări considerabile: creșterea în greutate, fracturi osoase la femei și insuficiență cardiacă.**

**Nu există un tratament eficient acceptat în general pentru ficatul gras non-alcoolic sau steatohepatita non-alcoolica, prevenția fiind esențială.**

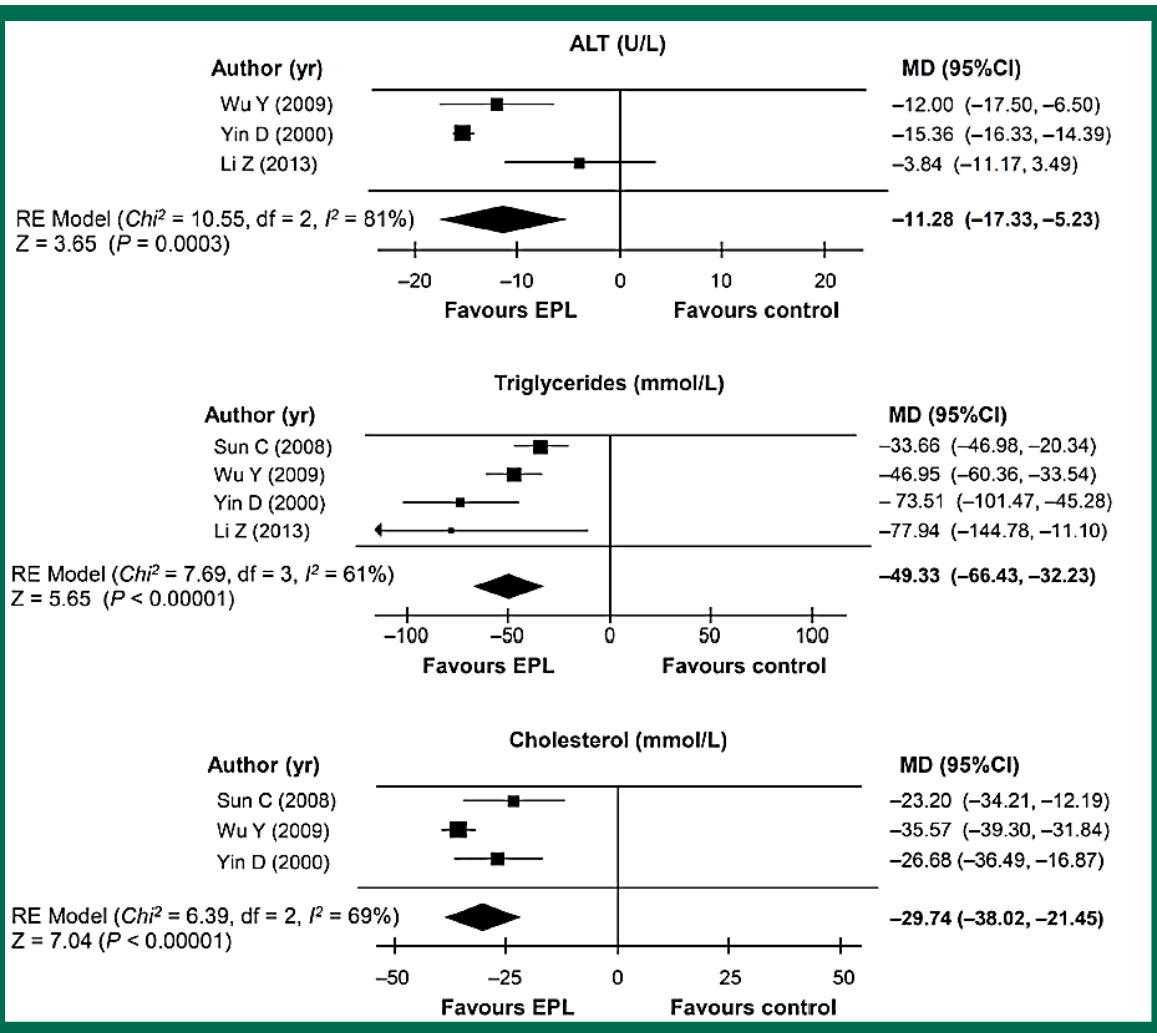




# FOSFOLIPIDE ESENTIALE

Ref.	Design	Patient type	Treatments	N	M/F	Age, yr, range (mean)	BMI, kg/m <sup>2</sup>	Duration
Yin <i>et al</i> <sup>[23]</sup> , 2000	Randomized, OL	NAFLD + diabetes	PPC + ADs <i>vs</i> ADs	125	73/52	42–78 (59)	N/A	84 d
Poongothai <i>et al</i> <sup>[25]</sup> , 2005	Prospective, OL	NAFLD + type 2 diabetes	PPC + ADs	22	11/11	(41)	28.2	6 mo
Arvind <i>et al</i> <sup>[26]</sup> , 2006	Prospective, non-randomized, DB	NAFLD + diabetes or obesity	PPC <i>vs</i> ursodeoxycholic acid	40	NA	NA	NA	3 mo
Sun <i>et al</i> <sup>[21]</sup> , 2008	Prospective, randomized, OL	NAFLD + type 2 diabetes	PPC + metformin <i>vs</i> metformin	74	40/34	28–60 (42)	NA	12 wk
Wu <i>et al</i> <sup>[22]</sup> , 2009	Prospective, randomized, OL	NAFLD + type 2 diabetes	PPC + usual care <i>vs</i> usual care	100	64/36	(55)	NA	1 mo
Li <i>et al</i> <sup>[18]</sup> , 2013	Prospective, randomized, OL	NAFLD + diabetes	PPC + metformin <i>vs</i> metformin	86	57/29	(51)	NA	6 wk
Sas <i>et al</i> <sup>[19]</sup> , 2013	Prospective, randomized, OL	NASH + type 2 diabetes	PPC + metformin <i>vs</i> metformin	189	NA	NA	NA	6 mo
Dajani <i>et al</i> <sup>[24]</sup> , 2015	Prospective, OL	NAFLD ± type 2 diabetes or hyperlipidemia	Essential phospholipid	324	176/148	21–69 (43.5)	29.3	72 wk
Shan <i>et al</i> <sup>[20]</sup> , 2015	Prospective, randomized, OL	NASH + obesity	PPC <i>vs</i> Chinese medicine (Quzhi hepatoprotection recipe)	60	38/22	18–55 (41.3)	NA	8 wk
Li <i>et al</i> <sup>[17]</sup> , 2017	Prospective, randomized, OL	NAFLD + diabetes	PPC + Chinese medicine (Shugan Huazhuo recipe) <i>vs</i> PPC	80	44/36	29–63 (48)	NA	3 mo





Silimarina inhiba apoptoza indusa de  $TNF\alpha$  si favorizeaza regenerarea hepatica.  
 Acizii omega 3 scad trigliceridele, au efect anticolelitizic, amelioreaza fct endoteliala.



Mari Egan, MD, MHPE;  
Shallendra Prasad, MBBS,  
MPH  
Department of Family  
Medicine, University of  
Chicago (Dr. Egan); North  
Memorial Family Medicine  
Residency, University of  
Minnesota, Minneapolis  
(Dr. Prasad)

PUBLIS EDITOR  
John Hickner,  
MD, MSc  
Cleveland Clinic

## Statins for patients with nonalcoholic fatty liver?

Although physicians often avoid prescribing statins for patients with nonalcoholic fatty liver, their use has been found to reduce cardiovascular morbidity and mortality—and to lower liver enzymes.

# STATINELE IN PREVENTIA SI TRATAMENTUL FICATULUI GRAS

**La om, 3 analize post-hoc ale studiilor controlate randomizate (n = 1.600, n = 1.123, n = 8.864) sugerează că utilizarea atorvastatinei (chiar și în 80 mg/zi) are un efect benefic asupra NAFLD/NASH (**reducerea enzimelor hepatice și ameliorarea ultrasonografică**).**

## Tratamentul cu statine:

- a înjumătățit morbiditatea și mortalitatea CV la pacienții cu NAFLD/NASH tratați cu statină, comparativ cu cei tratați cu statină cu structură și funcție hepatică normale
- a redus cu 2/3 evenimentele CV în comparație cu pacienții cu NAFLD/NASH care nu au fost pe o statină.



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
GRIGORE T. POPA IAȘI

# STATINELE IN PREVENTIA SI TRATAMENTUL FICATULUI GRAS

**Trei studii pe biopsii (n = 20, n = 107 și n = 356) au arătat că tratamentul cu statine a avut un efect protector asupra steatozei, steatohepatitei și fibrozei.**

**Tratamentul cu statine la om îmbunătățește sau vindecă substanțial NAFLD/NASH, dar mai ales reduce în mod substanțial morbiditatea și mortalitatea CV.**

**Administrarea de statine pare sigură și eficientă în salvarea vieților la pacienții cu NAFLD/NASH.**



# ÎN LOC DE CONCLUZII..

- 1. Dislipidemia și steatoza hepatică/steatohepatita non-alcoolică sunt asociate.**
- 2. Tratamentul cu statine este esențial în prevenirea steatozei hepatice/steatohepatitei non-alcoolice.**
- 3. Crearea, testarea și implementarea de strategii comportamentale complexe multifactoriale centrate pe clinicieni, pacienți și sistemul medical menite să depășească inerția la inițierea și menținerea terapiei cu statine la pacienții cu risc aterosclerotic.**





**VĂ MULȚUMESC!**