

Преглед на наличните статини у нас

Доц. Димитър Раев

Клиника по кардиология и интензивно лечение, Медицински институт - МВР

Широката употреба на статините (инхибитори на 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А-редуктазата) в последните години революционизира контрола на нивото на циркуиращите в кръвта липиди – главен модифицируем рисков фактор за атеросклерозата. Техният ефект върху общата смъртност се сравнява с този на антибиотиците.

Поводът за тази статия е скорошното излизане на фармацевтичния пазар у нас на първия български статин, производство на Balkanpharma по лиценз на Merck – Lipopres (lovastatin). С него предлаганите у нас статини ставам нем – simvastatin (Zocor), atorvastatin (Sortis), fluvastatin (Lescol), pravastatin (Lipostat) и lovastatin (Lipopres). Като първи статин, влязъл в употреба, lovastatin не е с най-добрите фармакокинетични характеристики. За сметка на това е може би най-добре проученият по отношение на безопасността и страничните действия статин.

Фармакокинетика

Първата генерация статини (lovastatin, pravastatin, simvastatin) са геривати на плесени, а създадените по-късно fluvastatin и atorvastatin са напъл-

но синтетични. Статините не са идентични. Те имат различна химична структура, обуславяща различни фармакокинетични свойства (табл. 1).

Хидрофилността и липофилността на статините имат отношение към трансмембрания им пасаж. За разлика от хепатоцитите, другите клетки нямат активен трансмембранен транспорт, т. е. липофилните статини в по-голяма степен се натрупват в другите органи.

Метаболизирането на един медикамент в черния гроб се осъществява най-често чрез ензимната система на цитохром P₄₅₀ (CYP₄₅₀). От целия клас статини само pravastatin изцяло не се метаболизира чрез CYP₄₅₀, което намалява вероятните взаимодействия с други медикаменти. Лекарствените взаимодействия трябва да са в съображение при избор на статин за лечение на по-възрастни мултиморбидни пациенти (табл. 2).

Медикаментите с висок афинитет към плазмените албумини се конкурират за тях помежду си и може да се наложи мониториране или промяна в дозата на тези с ниска терапевтична граница, като кумаринови производни и дигиталис.

Значението на възможността на някои статини да преминават кръвно-мозъчната бариера не

	Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin	Fluvastatin	Atorvastatin
Дневна доза (mg)	10-80	10-40	5-80	20-80	10-80
Абсорбция (%)	31	35	60-85	98	95-99
Свързване с плазмени протеини (%)	95	40-50	98	99	98
Бъбречна екскреция (%)	30	60	13	6	2
Плазмен полуживот (ч.)	2-4	0.9-1.6	1.3-2.4	1.2	14
Липо/хидрофилност	Липофилен	Хидрофилен	Липофилен	Липо- и хидрофилен	Липофилен
Преминаване през кръвно-мозъчната бариера	Да	Не	Да	Не	Да
Метаболизиране чрез CYP ₄₅₀	Да	Не	Да	Да	Да
Търговско наименование и форма	Lipopres: tabl. 20, 40 mg	Lipostat: tabl. 10, 20 mg	Zocor: tabl. 10, 20, 40 mg	Lescol: 40, 80 mg	Sortis: 10, 20 mg

Табл. 1. Фармакокинетични характеристики на наличните у нас статини. CYP₄₅₀ = цитохром P₄₅₀

	Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin	Fluvastatin	Atorvastatin
Warfarin	+	-	+	+	-
Digoxin	-	-	+	-	-
Никотинова к-на	+	-	-	-	?
Erythromycin	+	-	+	-	-
Cyclosporine A	+	+	+	-	+
Фибрати	+	+	+	-	+

Табл. 2. Клинично важни лекарствени взаимодействия със статини. + = да, - = не, ? = няма данни.

е добре проучено, но при евентуални нарушения на съня или главоболие, причинени от употреба на статини, е резонно да се премине към статин, непреминаващ тази бариера.

Механизъм на действие

Синтезата на холестерол в черния дроб е комплексен процес, включващ множество биохимични пътища с feedback механизми. Статините инхибират ключовия ензим в нея - 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А-редуктаза, отговорен за 2/3 от наличния холестерол в организма. Такава инхибиция се последва от намалена продукция на холестерол в хепатоцита и downregulation на апо-липопротеин В/Е-рецепторите. Последното увеличава клирънса на LDL-холестерола и триглицеридите от плазмата.

Наличните статини се различават по степента на ефекта си, въпреки че всички значимо редуцират нивото на LDL-холестерола и триглицеридите и умерено повишават HDL-холестерола (табл.3). Механизмът на повишението на HDL-холестерола не е напълно известен, но със сигурност няма директно влияние върху HDL-синтезата.

	Промяна в LDL-холестерола в %	Промяна в HDL-холестерол в %	Промяна в триглицериди в %
Lovastatin	-34	+8.6	-16
Pravastatin	-34	+12	-24
Simvastatin	-41	+12	-18
Fluvastatin	-24	+8	-10
Atorvastatin	-50	+6	-29

Табл. 3. Сравнителен ефект на различните статини върху липидите. Ефектът е отчетен при дневна доза 40 mg от всеки медикамент.

Плейотропни ефекти на статините

В допълнение и независимо от липидните си ефекти, статините притежават редица други антиатерогенни свойства, играещи значителна роля в понижаване на коронарния риск, наречени плейотропни ефекти.

ЕФЕКТ ВЪРХУ ЕНДОТЕЛНАТА ФУНКЦИЯ

Ендотелната дисфункция предшества ангиографски визуализираната коронарна атеросклероза и корелира със степента на дислипидемията. Последната води до експресия на адхезионни молекули по съдовата стена, които привличат и свързват циркулиращите в плазмата моноцити. Статините протектират началната фаза на тази левкоцитна трансмиграция и така модулират ендотелната функция. Те активират ендотелната синтеза на азотен окис, който има вазодилатиращ ефект. Статините възстановяват ендотелната функция преди настъпване на значимо намаление на LDL-холестерола.

АНТИВЪЗПАЛИТЕЛЕН ЕФЕКТ

В най-ранните фази на атеросклерозата винаги има възпалителна реакция в съдовата стена и някои неспецифични възпалителни маркери, като С-реактивния протеин (CRP), корелират с последващото развитие на остър коронарен синдром. Употребата на статини се асоциира с редуциране на нивото на CRP и намаление на исхемичните събития, независимо от липидния им ефект.

АНТИТРОМБОТИЧЕН ЕФЕКТ

Дислипидемията корелира с редица фактори на коагулацията, играещи роля в повишения коронарен риск. Множество изследвания доказват, че статините нормализират нарушената генерация на тромбин, намаляват повишеното ниво на инхибитора на плазминогена и промотират тромبوцитна деагрегация.

Странични ефекти

Широкото приложение на статините през последните години показва изключително безопасен и толерантен профил. Ранните обсъждания на потенциално неблагоприятни странични ефекти по отношение на очите (дисфункция, катаракта) и централната нервна система (нарушения на фазите на съня, когнитивна дисфункция) не се потвърдиха от последвалите клинични проучвания.

Индуцирането на чернодробна дисфункция (трикратно повишение на трансаминазите над референтните стойности при две последователни измервания) е класов ефект, чиято степен е еквивалентна при различните статини. Наблюдава се в 1-3 % и е дозозависима. Обикновено се появява през първите 4 месеца от приложението им и изчезва напълно без ирреверзибилни увреди след прекъсването им. С повишен риск са диабетици, възрастни и деца с тежка дислипидемия. Комбинацията с фибрати също повишава риска. Най-рядко чернодробна дисфункция е регистрирана при pravastatin поради неговата хидрофилност и начина на екскреция. Дори при рискови пациенти и комбинация с фибрати нейната честота не се различава от тази при плацебо.

Въпреки in vitro данните за провокиране на миотоксичност (мускулна слабост, болка, тъмнооцветена урина и CPK>1000 UI), рабдомиолизата е изключително рядка (0.1-0.5 %) при монотерапия със статини. По-често се касае за лекарствени взаимодействия – инхибиране активността на CYP₄₅₀ от други медикаменти, което води до покачване на концентрацията на използвания статин.

В заключение, въпреки че имат едностранен липиден ефект, като клас медикаменти статините не са идентични. Те се различават по отношение на фармакокинетика и степен на липидния си ефект. Това налага прецизно индивидуализиране при тяхното назначаване.