

PARAGH GYÖRGY DR.¹, HARANGI MARIANN DR.¹, MÁRK LÁSZLÓ DR.²¹Debreceni Egyetem Orvos-és Egészségtudományi Centrum I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen²Békés Megyei Képviselő-testület Pándy Kálmán Kórháza, Gyula, II. Belgyógyászat-Kardiológia, Gyula

MIBEN KÜLÖNBÖZNEK A STATINOK EGYMÁSTÓL? A METABOLIZMUS ÉS A VÍZ- OLDÉKONYSÁG JELENTŐSÉGE

JELENLEG A LEGHATÉKONYABB LIPIDCSÖKKENTŐ SZEREK A 3-HIDROXI-3-METILGLUTARIL-KOENZIM-A-REDUKTÁZ-GÁTLÓK (STATINOK). MINDEGYIK KÉPVISELŐJÜK UGYANAZT AZ ENZIMET GÁTOLJA, DE FARMAKOKINETIKAI TULAJDONSÁGAIK, VÍZOLDÉKONYSÁGUK, MÁJON KERESZTÜLI (KÜLÖNÖSEN A CITOKRÓM P450 IZOENZIMEKEN KERESZTÜLI) METABOLIZMUSUK, PLAZMA FÉLÉLET-IDEJÜK ÉS LIPIDCSÖKKENTŐ KÉPESSÉGÜK JELENTŐS ELTÉRÉSEKET MUTAT. AZ EGYÉB GYÓGYSZEREKKEL KÖZÖS LEBONTÁSI ÚTVONALAK MIATT KÜLÖNBÖZŐ LEHET AZ EZEN GYÓGYSZEREKKEL VALÓ INTERAKCIÓJUK IS. AZ UTÓBBI IDŐBEN KERÜLT LEÍRÁSRA A STATINOK ANTIINFLAMMATORIKUS, ENDOTHELFUNKCIÓRA, VALAMINT HEMOSZTÁZISRA KIFEJTETT KEDVEZŐ HATÁSA, MINT A LIPIDCSÖKKENTÉSTŐL FÜGGETLEN PLEIOTROP HATÁS. A SZERZŐK ÁTTEKINTIK A STATINOK KÖZÖTTI, KLINIKAI SZEMPONTBÓL LEGFONTOSABB KÜLÖNBBSÉGEKET.

Kulcsszavak: statin, citokróm P450, hidrofília, lipid, farmakokinetika

WHAT ARE THE DIFFERENCIES AMONG STATINS? THE IMPORTANCE OF METABOLISM AND HYDROPHILICITY. THE 3-HYDROXY-3-METHYLGLUTARYL COENZYME A REDUCTASE INHIBITORS (STATINS) ARE CURRENTLY THE MOST EFFECTIVE LIPID LOWERING AGENTS. HOWEVER, THERE ARE CONSIDERABLE DIFFERENCES AMONG STATINS REGARDING SOME PHARMACOKINETIC PROPERTIES, SUCH AS THE COEFFICIENT OF HYDROPHILICITY, VIA LIVER METABOLISM (ESPECIALLY REGARDING P450 CYTOCHROME AND ISOENZYMES), PLASMA HALF-LIFE AND EFFICACY OF SERUM LIPID CHANGES. THEY MAY ALSO DIFFER REGARDING INTERACTIONS WITH OTHER DRUGS THAT SHARE THE SAME PATHWAY OF METABOLISM. RECENTLY, MANY PLEIOTROPIC EFFECTS HAVE BEEN REPORTED WITH THESE DRUGS, SUCH AS ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES, IMPROVEMENT IN ENDOTHELIAL FUNCTION AND BENEFITS ON HEMOSTASIS. THE AUTHORS OVERVIEW THE CLINICALLY MOST IMPORTANT DIFFERENCIES AMONG STATINS.

Keywords: statin, cytochrome P450, hydrophilicity, lipid, pharmacokinetics

A STATINOK FELFEDEZÉSE

1970-ben Akira Endo és munkacsoportja a penicillium citriniumból izolálta a kompatint és ezzel a lipidcsökkentő terápiát forradalmasító új gyógyszer-csoport alapjait teremtette meg. Így jöttek létre a statinok (1, 2). Jelenleg a statinoknak három generációja áll a terápia szolgálatában. Az első generációs statinokhoz a lovastatin, a simvastatin és a pravastatin tartozik, a másodikhoz a fluvastatin, míg a harmadik generációhoz az atorvastatin, a cerivastatin, a pitavastatin és a rosuvastatin sorolható (1. ábra).

A STATINOK KÖZÖTTI KÜLÖNBBSÉGEK MOLEKULÁRIS ALAPJAI

Mindegyik statin fő hatása a HMG-CoA-reduktáz gátlása, de szerkezetükben különböznek egymástól. A strukturális különbségen kívül eltérő a metabolizmusuk, oldékonyságuk, membránban való lokalizációjuk, valamint a hatékonyságuk és a biztonságosságuk is (3). Vízben oldódó (hidrofil) statinok a pravastatin és a rosuvastatin, míg a lipofil statinok csoportját a lovastatin, az atorvastatin, a fluvastatin, a pitavastatin és a simvastatin

alkotja. A vízben oldódó statinok a sejtmembrán külső részén helyezkednek el, míg a zsíroldekonyságuk mélyen bediffundálnak a membránba (4) (2. ábra).

A statinok farmakokinetikájukban is különböznek egymástól (1. táblázat). Az atorvastatin, a fluvastatin, a pravastatin, a simvastatin és a rosuvastatin nem prodrug, míg a lovastatin prodrug. Az atorvastatin, a fluvastatin és a simvastatin több mint 80%-a felszívódik, míg a rosuvastatin, a lovastatin és a pravastatin lényegesen kisebb arányban kerül a keringésbe. A statinok 80-90%-ban a plazmafahér-

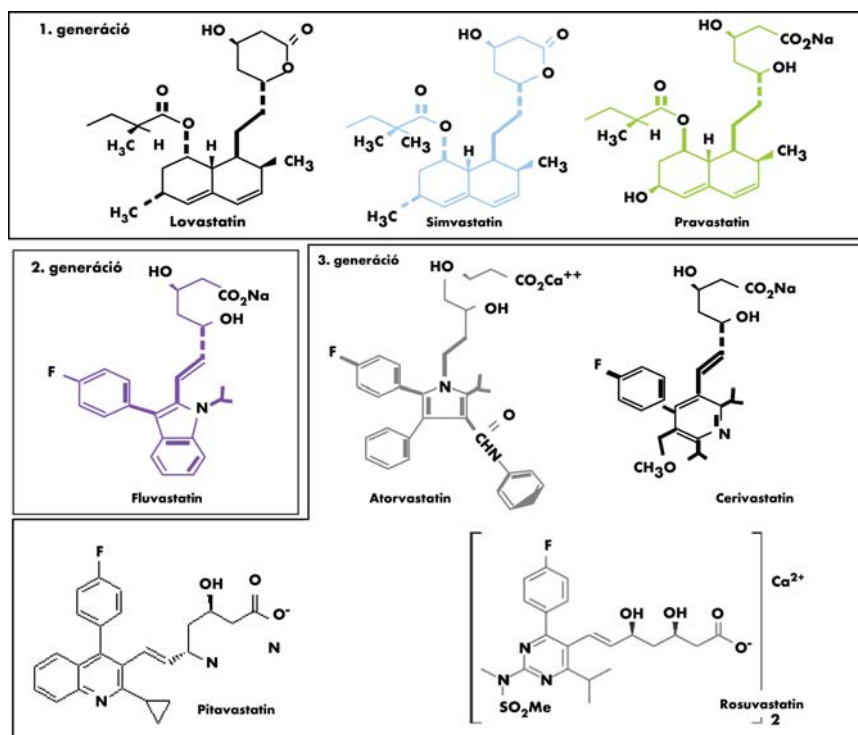
jékhez kötődnek, de a pravastatin esetében ez az arány csupán 45%. A statinok és metabolitjaik jelentős része a májon keresztül kerülnek kiválasztásra, kisebb részük a vesén át. Ez alól kivétel a pravastatin, mert ennek 60%-a választódik ki a vizelettel. Az atorvastatinnak 2%-a, a fluvastatinnak csak 6%-a választódik ki a vesén keresztül. Ez utóbbiak beszűkült vese-funkció esetén is preferálandók. A leghosszabb féléletidővel a leghatékonyabb statinok, a rosuvastatin és az atorvastatin rendelkeznek, míg a rövid féléletidejűek a fluvastatin, a simvastatin és a pravastatin (5, 6).

ELTÉRŐ ANTIATEROGÉN HATÁSOK

Az ateroszklerózis folyamatában a hipoxiának és az oxidált LDL-nek igen jelentős szerepe van, ezek mindegyike csökkenti az endothelialis nitrogén-monoxid-szintetáz (eNOS) enzim működését és ezáltal az endothelialis relaxáló faktor, a nitrogén-monoxid (NO) termelését. A hiperkoleszterinémia gyakran fokozott szuperoxid termeléssel jár, ezek a szuperoxidok reagálnak a NO-val és peroxinitritet hoznak létre, amely kifejezett citotoxikus és oxidáló hatással rendelkezik (7).

A zsírdékony és a vízdékony statinok közötti különbséget hiperkoleszterinémiában szenvedő nyulakon vizsgálva Fukumoto és mtsai azt találták, hogy a fluvastatinnal kezelt állatokban a plakk vulnerabilitása nagyobb volt, mint a pravastatinnal kezeltekben, annak ellenére, hogy mindkét statin azonos mértékű LDL-koleszterinszint csökkenést hozott létre (8, 9). Az érlemezésben a neointimális sejtek és az érfali simaizomsejtek proliferációja is megfigyelhető, amelyek az erek vastagodásához és a gyulladós sejtek plakkhoz való migrációjához járulnak hozzá (10). Simaizomsejt-kultúrákban a statinok gátolják a sejtek proliferációját, migrációját és fokozzák az apoptosist (11–14). Ennek a hátterében a kis GTP-kötő fehérjék, a Ras, a Rac és az Rho gátlása áll. A statinok oldékonysága úgy tűnik, hogy fontos a növekedés-gátló hatás szempontjából is (12). A vízdékony pravastatin a simaizomsejt és az endothelialis sejt-kultúrában nem gátolta a növekedést és elősegítette az apoptosist, szemben

1. ÁBRA: A STATINOK SZERKEZETE ÉS HÁROM GENERÁCIÓJA



a lipofil statinokkal (12, 15). A statinok ezen kívül fokozzák az endothelialis progenitor sejtek mobilizációját, amivel elősegítik az apoptotikus endothelialis sejtek pótlását (16, 17).

A KÜLÖNBÖZŐ STATINOK KARDIOVASZKULÁRIS FUNKCIÓRA KIFEJTETT HATÁSAI

A korábbi tanulmányok alapján a hidrofíl pravastatin szignifikánsan csökkentette a kardiovaszkuláris betegségek rizikóját annak ellenére, hogy csak közepes lipidcsökkentő hatást fejtett ki (18–21). Igen érdekes kérdés, hogy vajon a lipofil statinok klinikai eseményekre és kardiovaszkuláris funkcióra gyakorolt hatása miokardiális infarktust követően különbözik-e a hidrofíl statinokétól. Erre keresett választ a Multicenter Study for Aggressive Lipid-Lowering Strategy by HMG-CoA Reductase Inhibitors in Patients with Acute Myocardial Infarction (MUSASHI-AMI) tanulmány, amelyben 241 normokoleszterinémiás beteget vizsgáltak. 31 beteg hidrofíl statinkezelést kapott az akut miokardiális infarktust követően 96 órán belül. A betegek másik része lipofil statinkezelésben részesült. A betegek 90%-ában ST-elevációs AMI és közel azo-

nos kiindulási lipidparaméterek voltak. A lipoldékony statint szedő csoportban kétszeres volt az összkoleszterin és az LDL-koleszterinszint csökkenés a vízdékony statint szedő csoporthoz képest, a HDL-koleszterin, a triglicerid és a C-reaktív protein (CRP) vonatkozásában nem volt szignifikáns eltérés (22). Annak ellenére, hogy a hidrofíl statint szedő csoportban csak feleakkora volt az LDL-koleszterin csökkenése, szignifikánsan kisebb volt az új Q-hullám megjelenése és az akut koronária-esemény kialakulása a lipofil statint szedő csoporthoz képest. Ebben a tanulmányban a pravastatin volt a hidrofíl statin, míg lipofil statinként atorvastatint, fluvastatint, simvastatint és pitavastatint alkalmaztak (22). Az eredmények egyik magyarázata az lehet, hogy a hidrofíl statinok sokkal szelektívebben halmozódtak fel a májsejtekben a lipofil statinokhoz képest és így az egyéb sejtekben kevésbé kifejezett a hatásuk (23).

LIPIDOLDÉKONYSÁG ÉS STATIN METABOLIZMUS

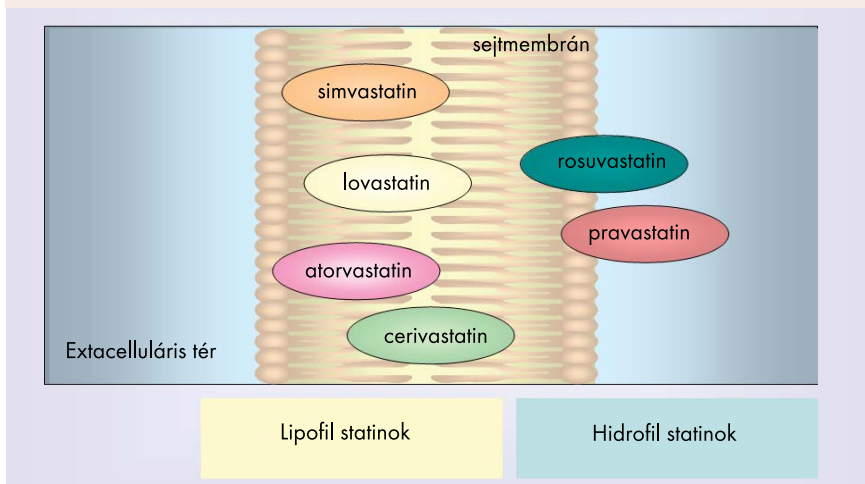
A statinok májsejtekben történő felhalmozódását a májsejtek membránjában található organikus anion transzporter protein (OATP) mediálja. A hidrofíl statinok az extrahepatikus sej-

tek lipid bilayer-én keresztül nem tudnak átjutni és így nem gátolják ezen sejtek HMG-CoA aktivitását. Míg a lipofil statinok nemcsak a máj koleszterinszintézisét, hanem a farnezilált fehérjék, a hemA, a dolichol és az ubiquinon képződését is gátolják a perifériás sejtekben (23). A koenzim Q₁₀ (CoQ₁₀) számos szervben, így a szívben is, az oxidatív mitokondriális energiatermelés szempontjából meghatározó (24). A szívizomsejtek mitokondriumi belső membránjának nagy a polyprenyltransferase aktivitása. Ez kapcsolja az isoprenoidokat a quinon-testekhez, amely egy kulcsenzime a CoQ₁₀ szintézisnek (25). CoQ₁₀ bioszintézis fokozódása a szívizomban növelte a 3-hidroxi-3-metilglutaril koenzim A redukáz (HMG-CoA) aktivitását (26).

LIPIDOLDÉKONYSÁG, MIOKARDIÁLIS KONTRAKTILITÁS ÉS KARDIOPROTEKTÍV HATÁS

A lipofil statinok könnyen bejutnak a miokardiális sejtekbe és gátolják az izoprenoid expressziót és ezáltal a CoQ₁₀ bioszintézist a szívben. Ez lassítja a mitokondriális ATP termelést ami kedvezőtlenül hat a szívizom kontraktilitására is. *Ischihara* és *munkatársai* experimentális kutya miokardiális iszkémiás modellben azt mutatták ki, hogy a lipofil statinok rontják a miokardium kontraktilitását, míg a hidrophil pravastatin nem fejt ki ehhez hasonló kedvezőtlen hatást (27, 28). A miokardiális kontrakció romlásával csökken a CoQ₁₀ és a mitokondriális

2. ÁBRA: A STATINOK LIPIDOLDÉKONYSÁGA – LIPOFIL ÉS HIDROFIL STATINOK



légzés is (20, 29). Ezek az adatok arra utalnak, hogy a vízdékony statinok akut miokardiális infarktusból esetleg kedvezőbb hatást fejthetnek ki, mint a zsírdékonyak. Ugyanakkor a PROVE-IT-vizsgálatban akut koronária szindrómában szenvedő betegeknél nagy dózisban alkalmazott atorvastatin nagyobb mértékű kardiovaszkuláris halálozás és kardiovaszkuláris eseménycsökkenést váltott ki, mint a mérsékelt lipidcsökkentő hatással rendelkező pravastatin. Eszerint a nagy dózisú atorvastatin kardioprotektív hatása kombinált lehet, a gyors és nagymértékű LDL-koleszterinszint csökkenés, hozzájárulva a koronária-plakk stabilizációjához, megelőzheti a következőeseményes plakk-ruptúrát (22). A tanulmány ezen eredményei úgy is értelmezhetők, hogy ha a zsírdékony statinok nagymértékű LDL-koleszterinszint csökkentést váltanak ki, akkor kedvezőbb hatást fejtenek ki akut koronária szindrómában, mint a pra-

vastatin. Továbbra is kérdés marad azonban az, hogy az agresszív LDL csökkentő hatással rendelkező vízdékony rosuvastatin az előbb említeteket figyelembe véve kedvezőbb hatást fejt-e ki, mint a lipidoldékony statinok.

A STATINOK ELTÉRŐ METABOLIZMUSA A CITOKRÓM P450 RENDSZEREN

A citokróm P450 (CYP450) a májsejtek mikroszómáiban található hemtartalmú fehérje, amelynek eddig kb. 650 izoenzime került leírásra. A CYP450 a májban NADPH felhasználásával a különböző vegyületek, köztük a statinok hidroxilálását végzi (30). A klinikailag elérhető gyógyszerek 50%-a a CYP450 3A4 útvonalon keresztül metabolizálódik. A CYP450 3A4 a máj legfőbb izoenzimeinek 60%-át és a bél izoenzimeinek 70%-át

1. TÁBLÁZAT: A STATINOK FARMAKOKINETIKAI TULAJDONSÁGAI

	ROSUVASTATIN	ATORVASTATIN	SIMVASTATIN	LOVASTATIN	FLUVASTATIN	PRAVASTATIN
PRODRUG	NEM	NEM	IGEN	IGEN	NEM	NEM
FELSZÍVÓDÁS %	50	80	60-85	30	98	35
AZ ÉTKEZÉS HATÁSA A BIOAVABILITÁSRA %	N	↓ 13	NC	↑ 50	↓ 15-25	↓ 30
PLAZMA PROTEIN-KÖTŐDÉS %	88	≥98	95-98	≥95	≥99	45
KIVÁLASZTÁS						
MÁJ	72	KIFEJEZETT FIRST PASS	≥80	≥70	≥67	45
VESE	28	<2	13	30	6	60
AKTÍV METABOLIT	IGEN	IGEN	IGEN	IGEN	IGEN	IGEN
FÉLÉLETIDŐ (ÓRA)	19	14	1,9	3	1,2	3
SZOKVÁNYOS NAPI DÓZIS (MG)	10-40	10-80	5-40	10-80	20-80	10-40

2. TÁBLÁZAT: A STATINOK KÖTÖDÉSE A CITOKRÓM P450 IZOENZIMEKHEZ

	ROSUVASTATIN	ATORVASTATIN	SIMVASTATIN	CERIVASTATIN	FLUVASTATIN	PRAVASTATIN
3A4	(KICSI)	NAGY	NAGY	NAGY	KICSI	KICSI
2C9	KICSI	–	KICSI	–	NAGY	KICSI
2D6	–	–	KICSI	–	KICSI	KICSI
1A2	–	–	–	–	–	–

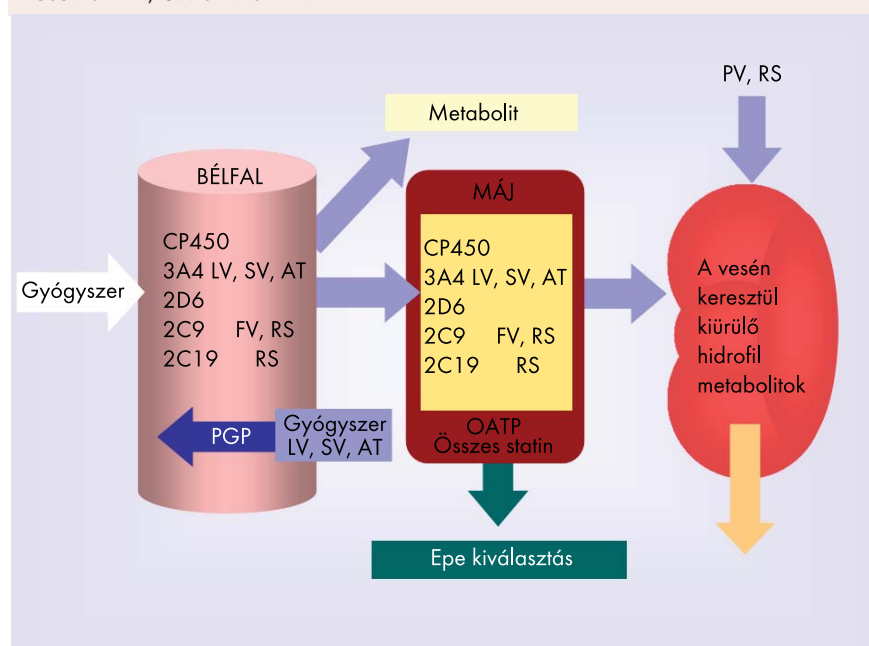
teszi ki. A májban metabolizálódó gyógyszerek gátolhatják a CYP450 3A4 útvonalat (31). A bélben a CYP450 3A4-en keresztül metabolizálódik a lovastatin, a simvastatin, az atorvastatin, míg a 2C9-en a fluvastatin, a rosuvastatin és a 2C19-en a rosuvastatin (2. táblázat). A májban a fent említett statinok hasonló izoenzimeket vesznek igénybe. A lovastatin, a simvastatin, az atorvastatin, és kis mértékben a rosuvastatin konjugálódik, az organikus anion transzporter protein segítségével az epén keresztül kiválasztásra kerül, míg a hidrophil statinok, a pravastatin és a rosuvastatin, nagyobb hányada hidrophil metabolitként a vesén keresztül választódnak ki. A citokróm P450 3A4-re a legkifejezettebb hatást a lovastatin és a simvastatin, míg kisebb hatást az atorvastatin, a cytidyl-transferase 2C9 útvonalon a legkifejezettebb hatást a fluvastatin, kisebb hatást a rosuvastatin, az intestinalis P-glycoprotein transzferre szignifikáns hatást a lovastatin és a simvastatin, kisebb hatást az atorvastatin fejt ki (31) (3. ábra). Az előzőkből látható, hogy a statinok metabolikus útjai különbözőek. Azok a statinok, amelyek a CYP450 3A4-en keresztül metabolizálódnak, interakcióba léphetnek minden olyan gyógyszerrel, amely ugyanitt kerül kiválasztásra, így ezek a gyógyszerek növelhetik a statinok plazmaszintjét, és gyakrabban fordulhatnak elő mellékhatások. A CYP 2C9-en keresztül metabolizálódó statinok pedig azon egyéb gyógyszerekkel interferálhatnak, amelyek anyagcseréje ott zajlik. A CYP 3A4-en keresztül metabolizálódik a claritromycin, az erytromycin, a cyclosporin, a protease inhibitorok, a fluconazole, a ketokonazole, a nefazodone, míg a CYP 2C9-en keresztül az amiodarone, az azolantifungal, az omeprazol, a fluoxetine, a fluvoxamine, a metronidazole, a cimetidin (32, 33). Ezért a statinok ezen szerekkel történő együttes alkalmazására különösen figyelni kell, mert ilyenkor a nemkívánt mellékhatások előfordulási esélye nagyobb.

ELTÉRŐ MELLÉKHATÁSPROFIL

A statinok lehetséges mellékhatásai közül a proteinuria és a hematuria a nagy dózisz rosuvastatin alkalmazását követően került előtérbe. 80 mg rosuvastatin alkalmazása mellett észleltek hematuriát és proteinuriát, ezt követően vizsgálták a többi statin ilyen jellegű hatását is és azt állapították meg, hogy ezen patológiás eltérések vonatkozásában dóziszfüggő a hatás, vagyis a dózis növelésével nő a gyakoriság. A szokványosan alkalmazott dózisok esetén ez a hatás elhanyagolható (34). A háttérben az áll, hogy a statinok gátolják a proximális tubulusban a fehérje visszaszívódását azáltal, hogy gátolják a cubulin- és a megalin-receptorok működését (35). Ez a kisebb arányban visszaszívódó fehérje okozza az élettanilag nem, illetve kevésbé káros tubuláris proteinuriát, ami a statinok hatásával függ össze. Ugyanakkor meg kell említeni azt is, hogy a statinok gátolják a patológiás glomeruláris proteinuria kialakulását

azáltal, hogy csökkentik a glomeruláris makrofágok aktivációját és a mezangiális sejtek proliferációját (36). A statinok vesefunkcióra gyakorolt hatását elemzi Vidt és munkatársai vizsgálata is, amelyben kimutatták azt, hogy a 20-40 mg rosuvastatin alkalmazása javította a GFR-értékeket beszűkült vesefunkciós betegeknél (34). A statinok nem ritka mellékhatása a májenzimek szintjének megemelkedése. Ez általában mérsékelt fokú, ritkán éri el a szignifikánsnak deklarált háromszoros értéket. Ha a májenzimemelő hatást az egységnyi LDL-koleszterin csökkentéshez viszonyítjuk, kiderül, hogy ez a leghatékonyabb statin, a rosuvastatin esetében a legkisebb (36). Hasonló eltérés észlelhető a kreatin-kináz (CK) vonatkozásában is, amely a statinkezelés során az izomkárosodás egyik jelzője lehet (36, 37). Az izomfájdalom 1-7%-ban fordul elő a statint szedők között. Gyakran a proximális izmokban érezhető fájdalom CK-emelkedés nélkül, máskor az izomfájdalom mellett enyhe CK-emelkedés észlelhető, súlyosabb esetben

3. ÁBRA: A STATINOK METABOLIZMUSA ÉS ELIMINÁCIÓJA A CYP 450 ENZIMRENDSZEREN. AT: ATORVASTATIN; CYP450: CITOKRÓM P450; FV: FLUVASTATIN; LV: LOVASTATIN; OATP: ORGANIKUS ANION TRANZSPORTER PROTEIN; PGP: P-GLYCOPROTEIN; PV: PRAVASTATIN; RS: ROSUVASTATIN; SV: SIMVASTATIN



3. TÁBLÁZAT: A STATINOK LIPIDSZINTEKRE GYAKOROLT HATÁSA

	ROSUVASTATIN	ATORVASTATIN	SIMVASTATIN	LOVASTATIN	FLUVASTATIN	PRAVASTATIN
KOLESZTERIN (%)	▼ 30-50	▼ 17-46	▼ 20-40	▼ 17-34	▼ 13-21	▼ 11-28
LDL-KOLESZTERIN (%)	▼ 36-65	▼ 35-61	▼ 28-45	▼ 24-40	▼ 17-31	▼ 17-35
HDL-KOLESZTERIN (%)	▲ 9-15	▲ 3-12	▲ 5-15	▲ 5-9	▲ 3-10	▲ 3-10
TRIGLICERID (%)	▼ 20-45	▼ 10-45	▼ 10-20	▼ 2-19	▼ 1-13	▼ 10-24

myositis alakul ki, majd myopathia, rhabdomyolississal, myoglobinuriával és veseelégtelenséggel (38-40). Ezek a háttérben az áll, hogy a statinok gátolják a mevalonát képződését, ezen keresztül a geranyl-pirofoszfát, a farnezil-pirofoszfát és az ubiquinon szintézist. Az ubiquinon vagy Q10 szükséges a mitokondrium belső membránján elhelyezkedő enzimeken történő protontranszferhez, amennyiben a proton nem tud az enzimrendszeren továbbjutni, ubiquinon hiány miatt csökken az izomsejtek ATP-képződése, a külső és belső hatásokra érzékenyebbekké válnak, könnyebben károsodnak és myopathia alakulhat ki (41, 43). Az elektrontranszport károsodás kialakulásában szerepe lehet a rejtett mitokondriális károsodásnak is, amelynek eredményeként klinikai tünetek alakulhatnak ki (44, 45). Egyes vélemények szerint a statinok myopathiát kiváltó hatása elsősorban azokon az egyéneken jelentkezik, akik vázizomzatának koleszterin homeosztázisa főleg az endogén koleszterin-szintézistől függ (46). A myopathia veszélye nő nagy dózisz statinkezelés, statin+fibrát, statin+niacin, és statin+citokrom P450-gátlók együttes alkalmazása esetén. A grapefruit fogyasztás is növelheti a statinok mellékhatását, mivel a grapefruit csökkenti a CYP3A4 expresszióját, ezáltal növeli a simvastatin, a lovastatin és az atorvastatin szérumkoncentrációját (47-49).

Mivel a statinok részben a vesén keresztül választódnak ki, a vesefunkció

beszűkülése fokozza a myopathia kialakulásának veszélyét. A hypothyreosis, akut lázas állapot, idős kor, immunszuppresszív kezelés szintén a myopathia rizikójának növekedésével jár, ezért beszűkült vesefunkció esetén elsősorban a vesén keresztül kismértékben kiválasztódó statinokat kell előnybe részesíteni (atorvastatin és fluvastatin), vagy csökkenteni kell a dózisuukat (50).

ELTÉRŐ LIPIDCSÖKKENTŐ HATÉKONYSÁG

A ma forgalomban lévő statinok közül a legjelentősebb LDL-koleszterin-csökkentő hatással a rosuvastatin, majd ezt követően az atorvastatin, a simvastatin, a fluvastatin, a lovastatin és a pravastatin rendelkezik (3. táblázat). Meg kell jegyezni azt, hogy az Extended Released fluvastatin LDL-csökkentő hatása 34%-os, triglicerid-csökkentő hatása 19%, HDL-emelő hatása 9%, azonban magasabb kiindulási trigliceridszint esetén triglicerid-csökkentő hatása 31%-os és a HDL-emelő hatása 21%-os (51). A statinok a kívánt LDL-koleszterin-csökkentést sokszor nem a kezdő dózisban, hanem a dózisztitrálást követően fejtik ki. Ez növelheti a statinok nemkívánt mellékhatását. Épp ezért arra kell törekedni, hogy lehetőleg a leghatékonyabb statint alkalmazzuk monoterápiában. Amennyiben a monoterápiával nem érjük el a célértéket, akkor érdemes a dózisztitrálás helyett a kombinációs kezelést alkalmazni. Ennek a magyarázata,

hogy a dózisztitrálásakor, a statin adag duplázásakor gátoljuk az endogén koleszterinszintézist, ez egyúttal elősegíti a tápcsatornából való fokozott koleszterin felszívódást és ezért a dózisduplázás csak további 6%-os LDL-koleszterinszint csökkenést eredményez. Amennyiben csökkentjük a koleszterin felszívódását ezetimibbel, a Niemann-Pick-C1-Like-1-receptor gátlásával, akkor meggátolhatjuk a kompenzatorikus exogén felszívódás fokozódását és így egy markánsabb LDL-koleszterinszint csökkenést tudunk elérni anélkül, hogy fokoznánk a nemkívánt mellékhatások gyakoriságát. Az előbb említettek is bizonyítják azt, hogy a statinok története sikertörténet, a rizikófaktorok gátlásával az ateroszklerózis folyamatának regressziójával a koronáriabetegségek gyakoriságát képesek csökkenteni és a plakk stabilizálásával az aritmiakészség csökkentésével a hirtelen kardiovaszkuláris halálozást mérséklük. Ezáltal ez a gyógyszer-csoport az ateroszklerózissal összefüggő kardiovaszkuláris betegségek kezelésében és megelőzésében fontos és nélkülözhetetlen. Az utóbbi évek szaporodó adatai arra utalnak, hogy a statinok kedvezőek a cerebrovaszkuláris események megelőzésében is. A statinok hatásában, metabolizmusában és mellékhatásprofiljukban észlelt különbségek lehetővé teszik bizonyos betegcsoportok, sőt akár egyének legoptimálisabb statinkezelésének megválasztását alapbetegségeik, gyógyszereik és egyéb sajátos tényezőik figyelembevételével.

IRODALOM

- Endo A, Kuroda M, Tanzawa K. Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity. *FEBS Lett* 1976; 72 (2): 323-326.
- Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterol synthesis produced by *Penicillium citrinium*. *J Antibiot (Tokyo)* 1976; 29 (12): 1346-1348.
- Mason RP. Molecular basis of differences among statins and a comparison with antioxidant vitamins. *Am J Cardiol* 2006; 98 (11A): 34P-41P.
- Sirtori CR. Tissue selectivity of hydroxymethylglutaryl coenzyme A (HMG CoA) reductase inhibitors. *Pharmacol Ther* 1993; 60 (3): 431-459.
- Igel M, Sudhop T, von Bergmann K. Pharmacology of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins), including rosuvastatin and pitavastatin. *J Clin Pharmacol* 2002; 42 (8): 835-845.
- Davidson MH, Robinson JG. Lipid-lowering effects of statins: a comparative review. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7 (13): 1701-1714.
- Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* 1993; 91 (6): 2546-2551.
- Fukumoto Y, Libby P, Rabkin E, et al. Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in estab-

- lished atheroma of watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Circulation* 2001; 103 (7): 993–999.
9. Shiomi M, Ito T, Hirouchi Y, et al. Fibromuscular cap composition is important for the stability of established atherosclerotic plaques in mature WHHL rabbits treated with statins. *Atherosclerosis* 2001; 157 (1): 75–84.
 10. Braun-Dullaeus RC, Mann MJ, Dzau VJ. Cell cycle progression: new therapeutic target for vascular proliferative disease. *Circulation* 1998; 98 (1): 82–89.
 11. Corsini A, Arnaboldi L, Raiteri M, et al. Effect of the new HMG-CoA reductase inhibitor cerivastatin (BAY W 6228) on migration, proliferation and cholesterol synthesis in arterial myocytes. *Pharmacol Res* 1996; 33 (1): 55–61.
 12. Negre-Aminou P, van Vliet AK, van Erck M, et al. Inhibition of proliferation of human smooth muscle cells by various HMG-CoA reductase inhibitors; comparison with other human cell types. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1345 (3): 259–268.
 13. Axel DI, Riessen R, Runge H, et al. Effects of cerivastatin on human arterial smooth muscle cell proliferation and migration in transfilter cocultures. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35 (4): 619–629.
 14. Stark WW Jr, Blaskovich MA, Johnson BA, et al. Inhibiting geranylgeranylation blocks growth and promotes apoptosis in pulmonary vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1998; 275 (1 Pt 1): L55–L63.
 15. Vincent L, Chen W, Hong L, et al. Inhibition of endothelial cell migration by cerivastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor: contribution to its anti-angiogenic effect. *FEBS Lett* 2001; 495 (3): 159–166.
 16. Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K, et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2001; 103 (24): 2885–2890.
 17. Llevadat J, Murasawa S, Kureishi Y, et al. HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow–derived endothelial progenitor cells. *J Clin Invest* 2001; 108 (3): 399–405.
 18. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333 (20): 1301–1307.
 19. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335 (14): 1001–1009.
 20. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339 (19): 1349–1357.
 21. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368 (9542): 1155–1163.
 22. Sakamoto T, Kojima S, Ogawa H, et al. Usefulness of hydrophilic vs lipophilic statins after acute myocardial infarction: subanalysis of MUSASHI-AMI. *Circ J* 2007; 71 (9): 1348–1353.
 23. Ichihara K, Satoh K. Disparity between angiographic regression and clinical event rates with hydrophobic statins. *Lancet* 2002; 359 (9324): 2195–2198.
 24. Elmberger PG, Kalen A, Appelkvist EL, et al. In vitro and in vivo synthesis of dolichol and other main mevalonate products in various organs of the rat. *Eur J Biochem* 1987; 168 (1): 1–11.
 25. Alam SS, Nambudiri AM, Rudney H. J-Hydroxybenzoate: polyprenyl transferase and the prenylation of 4-aminobenzoate in mammalian tissues. *Arch Biochem Biophys* 1975; 171 (1): 183–190.
 26. Shimizu S, Yamamoto T, Sugawara H, et al. Possible involvement of 3-hydroxymethylglutaryl-CoA reductase in determining the side-chain length of ubiquinone in rat heart. *Arch Biochem Biophys* 1991; 284 (1): 35–39.
 27. Ichihara K, Satoh K, Abiko Y. Influences of pravastatin and simvastatin, HMG-CoA reductase inhibitors, on myocardial stunning in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (6): 852–856.
 28. Satoh K, Ichihara K. Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitors increase myocardial stunning in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35 (2): 256–262.
 29. Satoh K, Yamato A, Nakai T, et al. Effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on mitochondrial respiration in ischaemic dog hearts. *Br J Pharmacol* 1995; 116 (2): 1894–1898.
 30. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol* 2005; 19 (1): 117–125.
 31. Bortoff MB. Statin safety and drug interactions: clinical implications. *Am J Cardiol* 2006; 97 (8A): 27C–31C.
 32. Beaird SL. HMG-CoA reductase inhibitors: assessing differences in drug interactions and safety profiles. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2000; 40 (5): 637–644.
 33. Bortoff M, Hansten P. Long-term safety of hepatic hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitors: the role of metabolism—monograph for physicians. *Arch Intern Med* 2000; 160 (15): 2273–2280.
 34. Vidt DG, Cressman MD, Harris S, et al. Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease. *Cardiology* 2004; 102 (1): 52–60.
 35. Christensen EI, Verroust PJ. Megalin and cubilin, role in proximal tubule function and during development. *Pediatr Nephrol* 2002; 17 (12): 993–999.
 36. Brewer HB Jr. Benefit-risk assessment of Rosuvastatin 10 to 40 milligrams. *Am J Cardiol* 2003; 92 (4B): 23K–29K.
 37. Davidson MH. Rosuvastatin safety: lessons from the FDA review and post-approval surveillance. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3 (6): 547–557.
 38. Ucar M, Mjorndal T, Dahlqvist R. HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. *Drug Saf* 2000; 22 (6): 441–457.
 39. Banga JD. Myotoxicity and rhabdomyolysis due to statins. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145 (49): 2371–2376.
 40. Prendergast BD, George CF. Drug-induced rhabdomyolysis—mechanisms and management. *Postgrad Med J* 1993; 69 (811): 333–336.
 41. Yoshida H, Ishikawa T, Ayaari M, et al. Effect of low-dose simvastatin on cholesterol levels, oxidative susceptibility, and antioxidant levels of low-density lipoproteins in patients with hypercholesterolemia: a pilot study. *Clin Ther* 1995; 17 (3): 379–389.
 42. Laaksonen R, Jokelainen K, Sahi T, et al. Decreases in serum ubiquinone concentrations do not result in reduced levels in muscle tissue during short-term simvastatin treatment in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57 (1): 62–66.
 43. Laaksonen R, Jokelainen K, Laakso J, et al. The effect of simvastatin treatment on natural antioxidants in low-density lipoproteins and high-energy phosphates and ubiquinone in skeletal muscle. *Am J Cardiol* 1996; 77 (10): 851–854.
 44. England JD, Viles A, Walsh JC, et al. Muscle side effects associated with simvastatin therapy. *Med J Aust* 1990; 153 (9): 562–563.
 45. van Puijenbroek EP, Du Buf-Vereijken PW, Spooren PF, et al. Possible increased risk of rhabdomyolysis during concomitant use of simvastatin and gemfibrozil. *J Intern Med* 1996; 240 (6): 403–404.
 46. Zocor Drug Product Information Whitehouse Station. N J Merck & Co Inc 1996.
 47. Lilja JJ, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP3A4 substrate simvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68 (4): 384–90.
 48. Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice greatly increases serum concentrations of lovastatin and lovastatin acid. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63 (4): 397–402.
 49. Lilja JJ, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice increases serum concentrations of atorvastatin and has no effect on pravastatin. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66 (2): 118–27.
 50. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285 (19): 2486–2497.
 51. Ballantyne CM, Pazzucconi F, Pinto X, et al. Efficacy and tolerability of fluvastatin extended-release delivery system: a pooled analysis. *Clin Ther* 2001; 23 (2): 177–192.