

УДК 616–008.9–085.272.4:616.1–084

**Клекот О. О.**

Інформація про автора:

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

---

**Резюме.** Порушення ліпідного обміну становлять основну причину атеросклерозу та асоційованих з ним захворювань. Препарати статинів – високоефективні засоби первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань, що мають високу доказову базу. Без сумніву, це препарати вибору для лікування різних варіантів дисліпідемій. Нині з метою гіполіпідемічної терапії дозволено до використання сім препаратів цієї групи. Однак спільним для всіх представників є лише механізм гіполіпідемічної дії. Препарати відрізняються не тільки за хімічною структурою та фармакокінетичними властивостями, а й за вираженістю впливу на метаболізм ліпідів у межах групи. Саме розуміння фармакокінетики та фармакодинаміки статинів забезпечують правильний вибір препарату з урахуванням його високої ефективності та безпеки при клінічному використанні.

**Ключові слова:** статини, гіполіпідемічна терапія, фармакокінетика, фармакодинаміка, розувастатин.

---

## **ВСТУП**

Патологія обміну ліпідів зумовлює високий ризик розвитку атеросклерозу (АС), що безпосередньо доведено численними епідеміологічними дослідженнями. Відповідно до результатів Фремінгемського дослідження, ризик виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС) прямо пропорційно залежить від рівня холестерину крові, а смертність від ІХС зростає вдвічі при показниках загального холестерину від 5,2 до 6,5 ммоль/л. Зниження атерогенних фракцій холестерину достовірно зменшує загальну смертність та смертність

від серцево-судинних захворювань (ССЗ), ризик розвитку інфарктів та інсультів. Серед препаратів вибору для лікування АС та дисліпідемій сьогодні головну роль відводять статинам. Фармакотерапія статинами призводить до суттєвого зниження ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та до стабілізації самої атеросклеротичної бляшки в просвіті судин. Основний аргумент для призначення цих препаратів – це доведений сприятливий прогноз у пацієнтів високого та дуже високого серцево-судинного ризику.

Цей огляд присвячено висвітленню проблемних питань клінічної фармакології статинів з метою оптимізації комплексних схем фармакотерапії дисліпідемій та АС-асоційованих захворювань.

## ІСТОРІЯ ВІДКРИТТЯ СТАТИНІВ

Відкриття статинів вважають одним з важливих досягнень ХХ століття поряд з винайденням антибіотиків та саліцилової кислоти. Очевидно, що таке значення препаратів пояснюється їх ефективністю – зниженням серцево-судинної смертності, яка вже століттями займає провідне місце в структурі загальної смертності населення усіх країн світу. Першим препаратом, який знижував рівень холестерину (ХС) на 20–25 % унаслідок пригнічення кінцевого етапу ендогенного синтезу ХС, був трипаранол. Однак його значна токсичність та невисока ефективність стали поштовхом до скринінгового пошуку нових ефективних субстанцій. Лише 1971 року японський дослідник Akira Endo висунув гіпотезу, що деякі продукти життєдіяльності грибів з родини *Penicillium* містять природні інгібітори синтезу ХС. Після проведених численних експериментів було доведено, що в середовищі культури *Penicillium citrinium* містився потужний інгібітор синтезу ХС, який пізніше отримав назву компактин. Саме цей препарат вважають родоначальником статинів.

Першим статином, який з'явився на фармацевтичному ринку, був ловастатин, синтезований французькою компанією Merck у 1978 році. Згодом розробили нові

природні сполуки – похідні грибів правастатин, симвастатин. Усі інші представники цього класу (аторвастатин, церивастатин, флувастатин, пітавастатин та розувастатин) є винятково синтетичними молекулами.

### **ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА**

Слід пам'ятати, що основним ефектом статинів є порушення синтезу ХС, який є необхідним структурним компонентом клітин організму, прекурсором синтезу стероїдних гормонів і метаболітів вітаміну D, складовим елементом жовчних кислот та важливим фактором мієлінізації нервових волокон і розвитку головного мозку. Ці потенційні несприятливі ефекти обмежують використання препаратів у дитячому віці. Більше того, урахувавши той факт, що всі жиророзчинні вітаміни транспортуються ліпопротеїдами, застосування статинів може зменшити концентрацію транспортних форм та призвести до вітамінодефіциту [1]. Виняток становить розувастатин, який згідно з дослідженням PLUTO рекомендують для базисної фармакотерапії спадкових варіантів гіперхолестеринемій у дітей.

За хімічною будовою всі препарати аналогічні таргетному субстрату 3-гідроксил-3-метилглутарил-коферменту А – редуктази (ГМГ-КоА-редуктази) й представлені у вигляді комплексу гідрофобного кільця та бічних груп, які визначають розчинність препарату та його фармакокінетичні особливості. Ліпофільними молекулами є аторвастатин, флувастатин, ловастатин і симвастатин. Правастатин і розувастатин більш гідрофільні сполуки за рахунок присутності в молекулах полярної гідроксильної та сульфонамідної груп [2, 3].

### **МЕХАНІЗМ ДІЇ**

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази працюють за принципом конкурентного пригнічення

активності відповідного ферменту в гепатоцитах, який каталізує проміжний етап ендогенного синтезу ХС. Унаслідок блокади ферменту виникає стимуляція експресії рецепторів ліпопротеїдів низької щільності на поверхні гепатоцитів та прискорюється метаболізм ХС, який у них міститься. Таким чином, статини ефективно знижують концентрацію не лише вільного ХС, а й ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та тригліцеридів плазми крові на тлі підвищення ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Існують певні відмінності серед представників статинів щодо особливостей і механізмів зв'язування з активним центром ГМГ-КоА-редуктази. Так, найпотужнішими інгібіторами синтезу ХС вважають аторвастатин і розувастатин, які добре взаємодіють з активним центром ферменту-мішені за рахунок щільних водневих зв'язків, однак розувастатин володіє додатковою унікальною афінністю до субстрату через потужні полярні з'єднання та високу стереоізомеричну відповідність молекули [4]. Висока афінність препарату також зумовлює і повільне відновлення активності ферменту-мішені після елімінації інгібітора. Експериментально доведено, що розувастатин через 7 годин після перорального застосування пригнічує синтез ХС у печінці щурів на 62 %, тоді як аналогічні показники для аторвастатину і симвастатину становлять лише 7 та 13 % відповідно. Гепатоселективність препарату можна пояснити високою гідрофільністю розувастатину.

Окрім гіполіпідемічного ефекту, за даними багатьох досліджень, виявилось, що статини справляють додатковий, так званий плейотропний вплив (стабілізація атеросклеротичної бляшки, покращення функції ендотелію, протизапальна та антиоксидантна активність, антиагрегантна дія), що відіграє важливу комплексну роль у зниженні ризику серцево-судинних ускладнень (ССУ) [5]. Одним з механізмів, який може впливати на стабілізацію атеросклеротичної бляшки є пригнічення секреції металопротеїнази 7-го типу в макрофагах людини. Доведено, що такий вплив характерний лише для аторвастатину та розувастатину у високих дозах [6].

## ФАРМАКОКІНЕТИКА

З огляду на фармакокінетичні характеристики, група статинів є досить неоднорідною (таблиця 1). Лише два представники – ловастатин і симвастатин належать до проліків, що метаболізуються в печінці до гідроксиактивних метаболітів [1]. Усі інші статини використовуються в активній лікарській формі та не потребують ендогенної активації [7, 8]. Статини досить швидко всмоктуються з шлунково-кишкового тракту (ШКТ) після застосування та досягають пікової концентрації в крові протягом 4 годин. Існують певні відмінності в хронофармакологічному застосуванні різних статинів. Так, для

аторвастатину найбільш повне всмоктування відзначається в разі вечірнього використання, тоді як фармакокінетичні властивості розувастатину незмінні протягом доби [9]. Щодо гіполіпідемічної активності обох препаратів, то вони абсолютно ідентичні як у разі приймання вранці, так і ввечері [9, 10].

**Таблиця 1. Фармакокінетичні особливості статинів**

<b>Фармакокінетичні показники</b>	<b>Розувастатин</b>	<b>Аторвастатин</b>	<b>Ловастатин</b>	<b>Правастатин</b>	<b>Симвастатин</b>
Абсолютна біодоступність, %	20	12	< 5	18	➤ 5
Вплив їжі на біодоступність	Відсутній	↓ 13	↑ 50	↓ 30	Відсутній
Зв'язування з білками, %	90	➤ 98	95	48	95
Печінкова елімінація, % дози	90	> 70	> 70	50	78–87
CYP450 (S субстрат; I інгібітор)	(2C9; 2C19)	3A4 (S)	3A4 (S)	Сульфатування	3A4 (S)
Період напіввиведення, год	20	14	3–4	1,8	3
Елімінація, %					
Нирки	10	2	10	20	13
Кал	90	96	70	70	80

**Таблиця 2. Режими терапії статинами (АНА/АСС, 2013)**

<b>Агресивна терапія</b>	<b>Помірно інтенсивна терапія</b>	<b>Низькоінтенсивна терапія</b>
Зниження рівня ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$	Зниження рівня ХС ЛПНЩ на 30–50 %	Зниження рівня ХС ЛПНЩ на $\leq 30\%$
Аторвастатин 40–80 мг Розувастатин 20–40 мг	Аторвастатин 10–20 мг Розувастатин 5–10 мг Симвастатин 20–40 мг Правастатин 40–80 мг Ловастатин 40 мг Пітавастатин 2–4 мг	Симвастатин 10 мг Правастатин 10–20 мг Ловастатин 20 мг Пітавастатин 1 мг

