

# Клинико-фармакологические подходы к выбору статинов

*В.Г.Кукес, Д.А.Сычев, М.В.Журавлева, Г.В.Раменская, Г.Н.Алеева*

Кафедра клинической фармакологии ММА им. И.М.Сеченова, Институт клинической фармакологии ФГУ "НЦ ЭСМП" МЗ и СР РФ

**З**А ПОСЛЕДНИЕ 15 лет статины зарекомендовали себя как эффективные лекарственные средства (ЛС), характеризующиеся хорошей переносимостью [1,7,11]. Однако у части больных статины не дают достаточного эффекта или вызывают нежелательные лекарственные реакции (НЛР) в том числе опасные для жизни (рабдомиолиз) [3,6,7,11,45]. В чем причина различий фармакологического ответа на статины? Очевидно, что это связано с индивидуальными особенностями фармакокинетики и фармакодинамики препаратов этой группы [4]. Если особенности фармакодинамики можно только заподозрить, изменения фармакокинетики статинов можно подтвердить путем измерения их концентрации в плазме крови. На фармакокинетику ЛС могут влиять различные факторы (пол, возраст, конституция, сопутствующие заболевания, особенности пищевого рациона, курение и т.д.), прежде всего фармакогенетичес-

кие, а также сопутствующая терапия [4]. Нарушения фармакокинетики вызывают и изменения фармакологического ответа на статины. Фармакокинетические процессы протекают с участием специализированных белков, которые и являются точками приложения действия перечисленных факторов [5,26]. В случае статинов ими являются следующие:

- 1) ферменты, осуществляющие реакции I (СYP 3A4, 2C9, 2C8, 2C19, 2D6) и II фазы метаболизма ЛС (изоферменты УДФ-глюкуронилтрансферазы 1A1 и 1A3);
- 2) гликопротеин-P (P-gp) — транспортный белок, который препятствует всасыванию ЛС в кишечнике, а при их попадании в системный кровоток предотвращает проникновение через гистогематические барьеры, а также выведение в желчь и мочу;
- 3) транспортеры органических анионов, осуществляющие выведение ЛС в желчь — полипептид С, транс-

портирующий органические анионы (ОАТР-С), протеин 2, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью (MRP2).

Сегодня существует 7 статинов (6 зарегистрированы в России), которые имеют особенности всасывания, метаболизма и выведения. Таким образом, существует возможность дифференцированного подхода к выбору статинов с клинико-фармакологических позиций.

**Изоферменты цитохрома Р-450 и транспортеры, участвующие в фармакокинетике статинов**

**СУР3А4.** Метаболизирует около 60% ЛС, в том числе антагонисты кальция, макролидные антибиотики, антиаритмики, антиконвульсанты и т.д. СУР3А4 является основным ферментом метаболизма аторвастатина, а также активных β-гидроксилированных метаболитов ловастатина и симвастатина и принимает участие в метаболизме церивастатина. В результате окисления под действием СУР3А4 образуются малоактивные гидрофильные метаболиты, которые путем фильтрации в почечных клубочках выводятся в мочу. Активность СУР3А4 характеризуется значительной межиндивидуальной и внутрииндивидуальной вариабельностью, что определяет большой разброс фармакокинетических па-

раметров ЛС, метаболизирующихся под действием этого фермента, в том числе у одного пациента в разное время. Это явление обусловлено тем, что на активность СУР3А4 влияют изменения печеночного кровотока, гипоксия при различных заболеваниях печени, хронической сердечной недостаточности, суточные биоритмы, изменения гормонального статуса и т.д. Однако более важное значение имеют снижение или повышение активности СУР3А4 под действием множества ЛС, которые широко применяются в клинической практике. Совместное применение статинов, метаболизирующихся СУР3А4 (аторвастатина, ловастатина, симвастатина), с ингибиторами СУР3А4 (табл. 1) приводит к повышению концентрации липидснижающих препаратов в плазме крови за счет угнетения их биотрансформации и повышению риска развития НЛР (гепатотоксичности, рабдомиолиз и т.д.). Одновременное применение перечисленных статинов с индукторами СУР3А4 вызывает уменьшение концентрации статинов в плазме крови за счет ускорения их биотрансформации и снижение эффективности терапии. Ингибиторами или индукторами СУР3А4 являются не только синтетические ЛС, но и химические соединения (изофлавоноиды), содержащиеся в лекарственных растениях [4,5,8,18,26].

**ТАБЛИЦА 1. Индукторы и ингибиторы изоферментов цитохрома Р-450 и транспортеров ЛС, принимающих участие в фармакокинетических процессах статинов**

Белок	Ингибиторы	Индукторы
<i>Изоферменты цитохрома Р-450</i>		
СУР3А4	Азитромицин, дилтиазем, зафирлукаст, zileuton, индинавир, итраконазол, кларитромицин, клотримазол, кетоконазол, метронидазол, мифефрадил, мифепрестон, миконазол, норфлоксацин, омепразол, пароксетин, пропоксифен, хлорамфеникол, хинидин, ранитидин, силимарин, ритонавир, саквинавир, сок грейпфрута, троглитазон, тролеандомицин, флуоксетин, флуконазол, флувоксамин, циметидин, ципрофлоксацин, эритромицин	Барбитураты, витамин Е, глюкокортикоиды, дексаметазон, зверобой продырявленный, карбамазепин, рифабутин, рифампин, сульфинпиразон, троглитазон, фенобарбитал, фенилбутазон, фенитоин, ифавиренц
СУР2С9	Амиодарон, диклофенак, дисульфирам, зафирлукаст, изониазид, кетопрофен, ко-тримоксазол, ловастатин, метронидазол, пароксетин, пробеницид, ритонавир, сертралин, сульфаметоксазол, сульфафеназол, сульфинпиразон, сульфонамид, тенипозид, триметоприм, троглитазон, фенилбутазон, флувастатин, флувоксамин, флуконазол, циметидин, эхинацея пурпурная	Рифампин, секобарбитал
СУР2С8	Гемфиброзил, глитазоны, кверцетин, омепразол, триметоприм,	Рифампицин, рифампин, фенобарбитал
СУР2С19	Индометацин, кетоконазол, омепразол, пароксетин, пробеницид, рабепразол, ритонавир, тиклопидин, толбутамид, троглитазон, флувоксамин, флуоксетин, хлорамфеникол, циметидин	Карбамазепин, преднизон, рифампин, фенобарбитал
СУР2D6	Амиодарон, галоперидол, дезипрамин, доксорубин, кломипрамин, кокаин, метадон, метоклопрамид, моклобемид, мифефрадил, никотинамид, никотиновая кислота, пароксетин, Пропафенон, ранитидин, ритонавир, сертралин, тербинафин, флувоксамин, флуоксетин, флуфеназин, хинидин, хлопромазин, хлорфенирамин, целекоксиб, циметидин	Не известно
<i>Транспортеры ЛС</i>		
Р-рр	Амиодарон, аторвастатин, бромкриптин, верапамил, дипиридамо, итраконазол, карведилол, кетоконазол, кларитромицин, метадон, никардипин, пентазоцин, прогестерон, пропафенон, силимарин, резерпин, сертралин, спиронолактон, флуоксетин, хлорпромазин, хинидин, циклоспорин, эритромицин	Дексаметазон, зверобой продырявленный, морфин, ретиноевая кислота, рифампин, фенотиазин
ОАТР-С	Рифампицин, гемфиброзил, циклоспорин	Фруктовые соки: апельсиновый, грейпфрутовый, яблочный
MRP-2	Пробеницид	Не известно

**СУР2С9.** Главный фермент метаболизма многих нестероидных противовоспалительных препаратов, в том числе селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, блокаторов ангиотензиновых рецепторов, производных сульфонилмочевины, фенитона, непрямых антикоагулянтов, а также флувастатина. Принимает участие в метаболизме  $\beta$ -гидроксикислотного метаболита симвастатина и розувастатина. Активность СУР2С9 менее вариабельна. Существует ряд ЛС, являющихся ингибиторами или индукторами СУР2С9 (табл. 1), однако они применяются довольно редко. Для СУР2С9 характерен генетический полиморфизм. Так, активность СУР2С9 у носителей “медленных” аллелей СУР2С9\*2 и СУР2С9\*3 значительно снижена, что приводит к повышению концентрации субстратов СУР2С9 и развитию НЛР. Генетический полиморфизм СУР2С9 может влиять на фармакокинетику флувастатина [5,18,26].

**СУР2С19.** Принимает участие в метаболизме розувастатина и обладает генетическим полиморфизмом. Существует ряд ингибиторов и индукторов этого изофермента (табл. 1). Однако эти свойства СУР2С19, по-видимому, имеют ограниченное клиническое значение из-за скромного вклада СУР2С19 в метаболизм розувастатина [5,10,18, 26].

**СУР2Д6.** Является вторым по значимости, после СУР3А4, изоферментом, участвующим в метаболизме  $\beta$ -гидроксикислотного метаболита симвастатина. СУР2Д6 характеризуется наиболее значительным генетическим полиморфизмом. Некоторые широко применяемые ЛС ингибируют СУР2Д6 (табл. 1) [5,18,26].

**Изоферменты УДФ-глюкуронилтрансферазы 1А1 и 1А3.** UGT1A1 и UGT1A3 располагаются в микросомах печени и участвуют в глюкуронировании билирубина и некоторых ЛС (бупренорфин, иринотекан), в том числе аторвастатина и метаболитов ловастатина и симвастатина. В результате глюкуронирования образуются малоактивные метаболиты, которые выводятся с желчью и мочой. Наиболее сильным ингибитором UGT1A1 и UGT1A3 является гемфиброзил [5,18,26].

**Гликопротеин-Р.** АТФ-зависимый транспортер ЛС, локализуемый на мембранах клеток слизистой оболочки кишечника, гепатоцитов, клеток эпителия почечных канальцев. Субстратами гликопротеина-Р являются сердечные гликозиды, антагонисты кальция, цитостатики, ингибиторы протеиназы ВИЧ, а также ловастатин и аторвастатин. В кишечнике гликопротеин-Р выполняет роль своеобразного насоса, выкачивающего ловастатин и аторвастатин из клетки в просвет кишечника. В гепатоцитах способствует выведению этих ЛС в желчь, а в клетках эпителия почечных канальцев — в мочу. Некоторые ЛС могут ингибировать или индуцировать гликопротеин-Р (табл. 1). Совместное применение ловастатина, аторвастатина с ингибиторами гликопротеина-Р может привести к повышению концентрации статинов в плазме крови за счет более полного всасывания и угнетения их выведения и повышению риска раз-

вития НЛР (гепатотоксичность, рабдомиолиз и т.д.). Совместное применение ловастатина и аторвастатина с индукторами гликопротеина-Р может вызвать снижение концентрации статинов в плазме крови за счет угнетения всасывания и ускорения их выведения; в результате снижается эффективность терапии. Гликопротеин-Р обладает генетическим полиморфизмом. Экспрессия гена гликопротеина-Р в кишечнике, печени и почках у носителей полиморфного аллеля С3435Т снижена, что влечет за собой повышение концентрации субстратов гликопротеина-Р (дигоксина, винбластин, циклоспорин) и развитие НЛР. Хотя влияние генетического полиморфизма гликопротеина-Р на фармакокинетику, фармакодинамику, эффективность и безопасность ловастатина и аторвастатина остается неизученным, теоретически оно возможно [4,18].

**Полипептид С, транспортирующий органические анионы.** ОАТР-С локализуется на синусоидальной мембране гепатоцитов и поглощает органические анионы (гидрофильные ЛС, эндогенные соединения и др.) из крови. В гепатоцитах они метаболизируются или секретируются в желчь. Субстратами для ОАТР-С являются аторвастатин, церивастатин, правастатин, розувастатин, питавастатин. Существует ряд ЛС, ингибирующих ОАТР-С (табл. 1). Совместное применение аторвастатина, церивастатина, правастатина, розувастатина, питавастатина с ингибиторами ОАТР-С может привести к повышению концентрации статинов в плазме крови и риска развития НЛР, прежде всего рабдомиолиза. Наибольшее клиническое значение имеет взаимодействие этих ЛС с гемфиброзилом, ингибирующим ОАТР-С. Наиболее драматические последствия имело совместное применение церивастатина с гемфиброзилом, результатом которого были случаи смерти от рабдомиолиза. Именно это обстоятельство стало причиной отмены регистрации церивастатина. Риск возникновения рабдомиолиза при совместном применении других статинов, являющихся субстратами ОАТР-С (аторвастатина, правастатина, розувастатина) с гемфиброзилом существует, однако он гораздо ниже [4,18,42].

**Протеин 2, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью.** MRP2 представляет собой транспортер органических анионов. Он локализуется на каналикулярной мембране гепатоцитов и обеспечивает активную секрецию органических анионов (гидрофильных ЛС) в желчь. Субстратом для MRP2 является правастатин. Ингибирующей активностью в отношении MRP2 обладает лишь пробеницид. Не описано и генетического полиморфизма MRP2. Таким образом, клиническое значение MRP2 требует уточнения [4,18,42].

**Особенности фармакокинетики различных статинов**  
**Ловастатин.** Является пролекарством. В печени гидролизует под действием карбоксиэстераз до активного  $\beta$ -гидроксикислотного метаболита, который собственно и ингибирует ГМГ-КоА-редуктазу.  $\beta$ -Гидроксикислот-

ный метаболит ловастатина метаболизируется CYP3A4 до малоактивных метаболитов [18]. Частично, подвергается глюкуронированию UGT1A1 и UGT1A3. Сам ловастатин и его метаболиты способны активно секретироваться в желчь при участии гликопротеина-Р. Около 10% метаболитов ловастатина достигают системного кровотока, фильтруются в почечных клубочках и выводятся с мочой [18].

Вариабельность концентрации ловастатина и его активного метаболита главным образом связана с одновременным применением ингибиторов или индукторов CYP3A4 и (или) гликопротеина-Р. Так, флуконазол (ингибитор CYP3A4) почти в 2 раза повышает равновесную концентрацию ловастатина и в 2,5 раза —  $\beta$ -гидроксикислотного метаболита [9]. Особенно опасно сочетание ловастатина с ЛС, одновременно ингибирующими CYP3A4 и гликопротеин-Р, так как при этом угнетается не только биотрансформация, но и выведение  $\beta$ -гидроксикислотного метаболита, что приводит к повышению его концентрации и ассоциируется с высоким риском развития рабдомиолиза. Итраконазол (ингибитор CYP3A4 и гликопротеина-Р) повышает максимальную концентрацию  $\beta$ -гидроксикислотного метаболита ловастатина в 10-20 раза. При этом у 1 из 12 здоровых добровольцев авторы наблюдали десятикратное увеличение уровня КФК [32]. Аналогичный феномен имеет место и при совместном применении ловастатина и циклоспорина (ингибитора CYP3A4 и гликопротеина-Р) [12].

Причиной повышения концентрации  $\beta$ -гидроксикислотного метаболита ловастатина при его применении с гемфиброзилом (ингибитор UGT1A1 и UGT1A2) является угнетение глюкуронирования. В подобных случаях также возрастает риск развития рабдомиолиза [31]. Влияние генетического полиморфизма гликопротеина-Р на фармакокинетику, фармакодинамику, эффективность и безопасность ловастатина не изучалось.

**Симвастатин.** Как и ловастатин, является пролекарством. В печени он превращается в активный  $\beta$ -гидроксикислотный метаболит путем гидролиза под действием карбоксиэстераз. Этот метаболит биотрансформируется CYP3A4, частично CYP2D6, и, в небольшой степени CYP2C9 до малоактивных метаболитов, которые, главным образом, выводятся с желчью. Часть  $\beta$ -гидроксикислотного метаболита подвергается глюкуронированию под действием UGT1A1 и UGT1A3 [18,25,34].

Концентрация симвастатина и его  $\beta$ -гидроксикислотного метаболита может значительно повыситься при одновременном применении ингибиторов CYP3A4. Так, циклоспорин, эритромицин, кларитромицин повышают максимальную концентрацию симвастатина и его  $\beta$ -гидроксикислотного метаболита [15,25]. Итраконазол вызывал увеличение максимальной концентрации  $\beta$ -гидроксикислотного метаболита симвастатина в 17 раз, а AUC — в 19 раз [30]. Ингибиторы протеазы ВИЧ — ритонавир и саквинавир, ингибирующие CYP3A4,

повышали максимальную концентрацию  $\beta$ -гидроксикислотного метаболита симвастатина [15]. Гемфиброзил (ингибитор UGT1A1 и UGT1A2) также вызывал увеличение концентрации  $\beta$ -гидроксикислотного метаболита симвастатина. Концентрация симвастатина в плазме крови повышается и при регулярном употреблении грейпфрутового сока (более 1 л в сутки). Подобного рода взаимодействия могут приводить к НЛР, в том числе к рабдомиолизу [34]. С другой стороны, индукция CYP3A4 под действием некоторых ЛС может снизить концентрацию симвастатина и его эффективность. Так, карбамазепин на 82% снижает AUC  $\beta$ -гидроксикислотного метаболита симвастатина [44]. Сходный эффект дает и экстракт зверобоя [41].

Хотя CYP2D6 лишь частично участвует в метаболизме  $\beta$ -гидроксикислотного метаболита симвастатина, генетический полиморфизм изофермента может влиять на развитие НЛР. Так, по данным A.Mulder и соавт. [28], симвастатин был отменен из-за НЛР у 4 из 5 пациентов, которые были гомозиготами по “медленным” аллелям CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, CYP2D6\*5 [28].

**Аторвастатин.** Является активным ЛС. “Поглощается” гепатоцитами с участием OATP-C. Препарат метаболизируется главным образом CYP3A4 до активных метаболитов (орто- и парагидроксилированные производные). Часть аторвастатина и его метаболитов подвергается глюкуронированию UGT1A1 и UGT1A2. Кроме того, аторвастатин способен секретироваться в желчь с помощью гликопротеина-Р [18,24]. Итраконазол и ритонавир (ингибиторы CYP3A4), эритромицин и кларитромицин (ингибиторы CYP3A4 и гликопротеина-Р), циклоспорин (ингибитор гликопротеина-Р и OATP-C), гемфиброзил (ингибитор UGT1A1, UGT1A3 и OATP-C) в значительной степени повышают максимальную концентрацию аторвастатина в плазме крови, что ассоциируется с увеличением риска НЛР [24].

В последнее время в литературе широко обсуждается вопрос о возможном взаимодействии клопидогреля и аторвастатина на уровне CYP3A4. Антиагрегант клопидогрель является пролекарством, который метаболизируется под действием CYP3A4 до активного 2-оксаклопидогреля, блокирующего АДФ-рецепторы тромбоцитов. Как указано выше, аторвастатин также метаболизируется CYP3A4. В исследовании *in vitro* на микросомах печени аторвастатин на 90% ингибировал метаболизм клопидогреля до активного 2-оксаклопидогреля [13]. Авторы объясняют этот феномен существованием “метаболической” конкуренции между клопидогрелем и аторвастатином за CYP3A4. У больных ИБС, перенесших стентирование коронарных сосудов, аторвастатин значительно уменьшал антиагрегантное действие клопидогреля [23]. При этом правастатин не давал подобного эффекта. Тем не менее, в многоцентровом исследовании CREDO клиническая эффективность клопидогреля не отличалась у больных, получавших статины, которые метаболизируются

ТАБЛИЦА 2. Особенности фармакокинетики различных статинов

	Ферменты биотрансформации					Транспортеры			
	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C8	CYP2C19	CYP2D6	UGT1A1, UGT1A2	P-gp	OATP-C	MRP2
Ловастатин	+++	-	-	-	-	++	+++	-	-
Симвастатин	+++	+	-	-	++	++	-	-	-
Флувастатин	-	+++	-	-	-	-	-	-	-
Правастатин	-	-	-	-	-	-	-	+++	+++
Церивастатин	++	-	+++	-	-	-	-	+++	-
Аторвастатин	+++	-	-	-	-	++	+++	+++	-
Розувастатин	-	+	-	+	-	-	-	+++	-
Питавастатин	+	+	-	-	-	-	-	++	-

Примечание: «+» - субстрат, «-» - не является субстратом

CYP3A4 (аторвастатин, симвастатин, ловастатин) и не метаболизируются под действием этого изофермента (правастатин, флувастатин) [36]. Таким образом, вопрос о клиническом значении взаимодействия аторвастатина и клопидогреля нуждается в дальнейшем изучении.

**Флувастатин.** Активное ЛС. Биотрансформируется в основном под действием CYP2C9, который метаболизирует оба изомера флувастатина. В результате окисления образуются два активных метаболита. Ингибирующая активность 5-гидроксифлувастатина по отношению к ГМГ-КоА-редуктазе составляет 85% от активности флувастатина, а 6-гидроксифлувастатина — 45%. Третий метаболит флувастатина (N-дезопропилфлувастатин) мало активен [39]. На фармакокинетику флувастатина не влияют ингибиторы CYP3A4 (циклоспорин, итраконазол, эритромицин и др.) [39]. Однако, флуконазол, ингибирующий не только CYP3A4, но и CYP2C9, повышает максимальную концентрацию и удлиняет период полувыведения флувастатина [20]. Сульфafenазол (ингибитор CYP2C9) также повышает концентрацию флувастатина в крови [16]. Однако повышение частоты нежелательных эффектов флувастатина при применении подобных комбинаций описано не было. У самого флувастатина обнаружены свойства ингибитора CYP2C9. Описано повышение концентраций толбутамида, глбенкламида, лозартана, диклофенака при одновременном назначении флувастатина, что не сопровождалось НЛР [39]. Гемфибозил не вызывал изменение фармакокинетики флувастатина [40].

Флувастатин является единственным статином, для которого изучено влияние генетического полиморфизма фермента биотрансформации CYP2C9 на фармакокинетику, эффективность и безопасность. Площадь под фармакокинетической кривой как активного, так и неактивного энантиомеров была значительно выше у пациентов с генотипом CYP2C9\*1/CYP2C9\*3 и особенно с генотипом CYP2C9\*3/CYP2C9\*3. Однако степень снижения уровня общего холестерина не зависела от генотипа CYP2C9. Это может быть связано, с одной стороны, с коротким сроком наблюдения (2 недели), а, с другой стороны, с наличием активности у метаболитов флувастатина (5-гидрокси- и 6-гидроксифлувастатина). Частота НЛР у пациентов с разными генотипами

CYP2C9 также не отличалась [21]. Отсутствие влияния генетического полиморфизма CYP2C9 на эффективность и безопасность флувастатина объясняется его широким терапевтическим диапазоном.

**Церивастатин.** Является активным ЛС. “Поглощается” гепатоцитами с участием OATP-C и мета-

болизируется под действием CYP3A4 и CYP2C8. Метаболиты церивастатина M-1 (образуется под действием CYP3A4 и CYP2C8) и M-23 (образуется под действием CYP2C8) обладают гипополипидемической активностью [27]. Циклоспорин А, ингибирующий OATP-C, повышает максимальную концентрацию церивастатина в плазме крови. Наиболее выраженное изменение фармакокинетики церивастатина наблюдается при его применении с гемфибозилом, ингибирующим OATP-C и CYP2C8. При этом повышение максимальной концентрации церивастатина в плазме крови ассоциируется с крайне высоким риском развития рабдомиолиза. К 2002 году было зарегистрировано более 100 случаев смерти от рабдомиолиза, большая часть из которых оказалась связанной с комбинацией церивастатина с гемфибозилом [35,45].

**Правастатин.** Является активным ЛС и “поглощается” гепатоцитами при участии OATP-C. Не подвергается биотрансформации и в неизменном виде активно секретируется в желчь с помощью MRP-2 [43]. Гемфибозил, ингибируя OATP-C, увеличивает максимальную концентрацию и AUC правастатина, повышая риск НЛР. В то же время ингибиторы CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 не изменяют фармакокинетику правастатина, а подобные комбинации являются безопасными [22].

Для OATP-C характерен генетический полиморфизм. Y.Nishizato и соавт. [33] изучали фармакокинетику правастатина у здоровых добровольцев, являющихся гомозиготами по “диному” аллелю, гомозиготами и гетерозиготами по полиморфному аллелю OATP-C\*15 (T521C). AUC правастатина был достоверно выше у гетерозигот и особенно у гомозигот по полиморфному аллелю OATP-C\*15. M.Niemі и соавт. [29] показали, что AUC правастатина была почти в 2 раза выше у носителей не только полиморфного аллеля OATP-C\*15, но и полиморфных аллелей в помоторной зоне гена OATP-C (A388G, G-11187A). Авторы полагают, что именно у этой категории пациентов будут чаще развиваться нежелательные эффекты правастатина [29]. Распространенность этих полиморфных аллелей в европейской популяции составляет около 20%.

**Розувастатин.** Является активным ЛС. “Поглощается” гепатоцитами с участием OATP-C. В гепатоцитах

10% препарата метаболизируется под действием СУР2С9 и в меньшей степени СУР2С19 и карбоксиэстераз с образованием малоактивных метаболитов. 90% розувастатина выделяется в желчь [10,18]. Гемфиброзил, ингибируя ОАТР-С, повышает максимальную концентрацию розувастатина в 2 раза, увеличивая риск НЛР [37]. Розувастатин в незначительной степени метаболизируется СУР2С9, поэтому ингибирование этого изофермента флуконазолом не существенно повышает максимальную концентрацию и АУС розувастатина в плазме крови [14]. Влияние генетического полиморфизма ОАТР-С и СУР2С9 на фармакокинетику, эффективность и безопасность розувастатина не изучено.

**Питавастатин.** Активное ЛС. “Поглощается” гепатоцитами с участием ОАТР-С. В гепатоцитах в незначительной степени метаболизируется под действием СУР3А4, СУР2С9 и карбоксиэстераз с образованием неактивных метаболитов [19]. Питавастатин является новым статином, поэтому еще предстоит изучить его взаимодействие с другими ЛС. Некоторые авторы допускают способность ингибиторов ОАТР-С (гемфиброзила и циклоспорина) повышать концентрацию питавастатина в плазме крови [17].

## Выводы

1. Современные представления о клинической фармакологии статинов создают основу для дифференцированного выбора препаратов этой группы.

2. При выборе статина необходимо учитывать ингибирующие или индуцирующие свойства совместно применяемых ЛС. Зная, какой фермент биотрансформации или транспортер ингибируется или индуцируется под действием того или иного ЛС, необходимо выбрать статин, фармакокинетические процессы которого не зависели бы от их активности.

3. С внедрением фармакогенетических исследований при выборе статинов необходимо учитывать носительство полиморфных аллелей генов ферментов биотрансформации и транспортеров. Следует выбирать статин, фармакокинетические процессы которого не зависели бы от их активности.

1. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. М., 2000, 411 стр.
2. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии. Л.В. Деримедель, И.М. Перцев, Е.В. Шуванова, И.А. Зупанец, В.Н. Хоменко; под ред. И.М. Перцева. - Х.: Изд. Металполис, 2001.
3. Корзун А.И. Проблема рабдомиолиза и взаимодействие лекарств применительно к статинам. <http://www.medlinks.ru/search.php?query=&topic=35>.
4. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В., Максимов Р.М. Клиническая фармакокинетика. В кн. Клиническая фармакология. Под ред. В.Г.Кукеса. М.: Гэотар-Мед, 2004.
5. Кукес В.Г., Фисенко В.П., Стародубцев А.К. и др. Метаболизм лекарственных препаратов. Под ред. В.Г.Кукеса, В.П.Фисенко М.: Палей-М, 2001.
6. Лякишев А.А. Клиническое применение статинов. РМЖ, 2003, 11, 193-196.
7. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: Бином, 2002, 925 с.
8. Раменская Г.В., Сычев Д.А. Подсемейство цитохрома P-450 СУР3А. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. Под ред. В.Г.Кукеса М.: Реафарм, 2004, 40-47.
9. Савченко А.Ю. Особенности фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств на уровне СУР2Д6 и СУР3А4. Дисс. ... канд. мед наук, 2003.
10. Сусеков А.В. Розувастатин - новый ингибитор ГМГ-Ко-А редуктазы. Сердце, 2004, 15 (3), 137-145.

11. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Статины. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Москва. Реафарм, 2003.
12. Asberg A. Interactions between cyclosporin and lipid-lowering drugs: implications for organ transplant recipients. *Drugs*, 2003, 63 (4), 367-378.
13. Clarke F., Waskell S. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin. *Drug Metab. Dispos.*, 2003, 31 (1), 53-59.
14. Cooper K., Martin P., Dane A. et al. The effect of fluconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2002, 58 (8), 527-531.
15. Fichtenbaum C., Gerber J., Rosenkranz S. et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS*, 2002, 16 (4), 569-577.
16. Fischer V., Johanson L. et al. The 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor fluvastatin: effect on human cytochrome P-450 and implications for metabolic drug interactions. *Drug Metab. Dispos.*, 1999, 27 (3), 410-416.
17. Fujino H., Nakai D., Nakagomi R. et al. Metabolic stability and uptake by human hepatocytes of pitavastatin, a new inhibitor of HMG-CoA reductase. *Arzneimittelforschung*, 2004, 54 (7), 382-388.
18. Garcia M., Reinoso R., Sanchez Navarro A., Prous J. Clinical pharmacokinetics of statins. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 2003, 25 (6), 457-481.
19. Kajinami K., Takekoshi N., Saito Y. Pitavastatin: efficacy and safety profiles of a novel synthetic HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc. Drug Rev.*, 2003, 21 (3), 199-215.
20. Kantola T., Backman J., Niemi M. et al. Effect of fluconazole on plasma fluvastatin and pravastatin concentrations. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2000, 56, 225-229.
21. Kirchheiner J., Kudlicz D., Meisel C. et al. Influence of CYP2C9 polymorphisms on the pharmacokinetics and cholesterol-lowering activity of (-)-3S,5R-fluvastatin and (+)-3R,5S-fluvastatin in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2003, 74.
22. Kyrklund C., Backman J., Neuvonen M., Neuvonen P. Gemfibrozil increases plasma pravastatin concentrations and reduces pravastatin renal clearance. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2003, 73 (6), 538-544.
23. Lau W., Waskell L., Watkins P. et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation*, 2003, 107 (1), 32-37.
24. Lennernas H. Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin. Pharmacokin.*, 2003, 42 (13), 1141-1160.
25. Mauro V. Clinical pharmacokinetics and practical applications of simvastatin. *Clin. Pharmacokin.*, 1993, 24 (3), 195-202.
26. *Metabolic Drug Interactions*. Ed. Levy R., Thummel K., Trager W. et al. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 793 p.
27. Muck W. Clinical pharmacokinetics of cerivastatin. *Clin. Pharmacokin.*, 2000, 39 (2), 99-116.
28. Mulder A., van Lijf H., Bon M. et al. Association of polymorphism in the cytochrome CYP2D6 and the efficacy and tolerability of simvastatin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2001, 70 (6), 546-551.
29. Niemi M., Schaeffeler E., Lang T. et al. High plasma pravastatin concentrations are associated with single nucleotide polymorphisms and haplotypes of organic anion transporting polypeptide-C. *Pharmacogenetics*, 2004, 14 (7), 429-440.
30. Neuvonen P., Kantola T., Kivisto K. Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1998 63 (3), 332-341.
31. Neuvonen M., Laitila J., Neuvonen P. Plasma concentrations of active lovastatin acid are markedly increased by gemfibrozil but not by bezafibrate. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2001, 69 (5), 340-345.
32. Neuvonen P., Jalava K. Itraconazole drastically increases plasma concentrations of lovastatin and lovastatin acid. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1996, 60 (1), 54-61.
33. Nishizato Y., Ieiri I., Suzuki H. et al. Polymorphisms of OATP-C (SLC21A6) and OAT3 (SLC22A8) genes: consequences for pravastatin pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2003, 73 (6), 554-565.
34. Prueksaritanont T., Gorham L., Ma B. et al. In vitro metabolism of simvastatin in humans [SBT]identification of metabolizing enzymes and effect of the drug on hepatic P450s. *Drug Metab. Dispos.*, 1997, 25 (10), 1191-1199.
35. Prueksaritanont T., Tang C., Qiu Y. et al. Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos.* 2002, 30 (11), 1280-1287.
36. Saw J., Steinhubl S., Berger P. et al. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation Investigators. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial. *Circulation*, 2003, 108 (8), 921-924.
37. Schneck D., Birmingham B., Zalikowski J. et al. The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2004, 75 (5), 455-463.
38. Scott L., Curran M., Figgitt D. Rosuvastatin: a review of its use in the management of dyslipidemia. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 2004, 4 (2), 117-138.
39. Scripture C., Pieper J. Clinical pharmacokinetics of fluvastatin. *Clin. Pharmacokin.*, 2001, 40 (4), 263-281.
40. Spence J., Munoz C., Hendricks L. et al. Pharmacokinetics of the combination of fluvastatin and gemfibrozil. *Am. J. Cardiol.*, 1995, 76 (2), 80A-83A.
41. Sugimoto K., Ohmori M., Tsuruoka S. et al. Different effects of St John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2001, 70 (6), 518-524.
42. TucKer G., Houtijn J., Huang S. Optimizing drug development: to assess drug metabolism/transporter interaction potential - toward a consensus. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2001, 70, 566.
43. Quion J., Jones P. Clinical pharmacokinetics of pravastatin. *Clin. Pharmacokin.*, 1994, 27 (2), 94-103.
44. Ucar M., Neuvonen M. et al. Carbamazepine markedly reduces serum concentrations of simvastatin and simvastatin acid. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2004, 59, 879.
45. WHO. Drug information, 2004, 18 (1), 17-19.