

СТАТИНИ ТА ЛІКАРСЬКІ ВЗАЄМОДІЇ

О.В. Дорошенко

Харківська медична академія післядипломної освіти

Статини призначаються мільйонам пацієнтів у світі для лікування дисліпідемії та профілактики виникнення серцево - судинних захворювань. Статини знижують ризик серцево-судинних захворювань та смертності у пацієнтів з ризиком або наявною ішемічною хворобою серця (ІХС) [20, 26]. Вони є ефективними лікарськими засобами та добре переносяться. Взагалі, побічні ефекти, асоційовані із статинотерапією, часто носять тимчасовий характер та проходять у відносно легкій формі [15, 26].

Нерідко причиною припинення прийому або непризначення статинів стає побоювання розвитку побічних ефектів. Мета-аналіз найбільших досліджень із статинами, включивши більше 30 тисяч випадків спостереження середньою тривалістю більше 4 років, однозначно показав, що сумарний відсоток побічних ефектів статинів становить близько 1-3 %, що співставно з переносимістю плацебо. Розвиток рабдоміолізу на тлі терапії статинами за всю історію їх застосування у всьому світі призвело не більше ніж до 100 фатальних випадків, тобто складає 0,15 випадків на 1 млн призначень [56].

Часто статини призначаються сумісно з іншими лікарськими засобами, особливо у людей похилого віку, які приймають декілька препаратів різних груп. Враховуючи печінковий метаболізм ліків, гостро стоїть проблема лікарської взаємодії [50]. Таким чином, можливість лікарської взаємодії виступає як важливий фактор у визначенні профілю безпеки статинів. Статини мають фармакологічні відмінності, що впливає на їх безпеку та потенціал лікарської взаємодії. Метою статті є підвищення обізнаності відмінностей окремих представників класу статинів для допомоги лікарям у виборі відповідного статину для довготривалого лікування.

Статини - зворотні інгібітори мікросомального ферменту редуктази 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензиму А (HMG-CoA редуктази), ключового ферменту каскаду синтезу холестерину, конвертує HMG-CoA до мевалонату в печінці [24]. Всі статини впливають на

печінку: печінка є органом-мішенню для статинів, тому що гепатоцити - головне місце біосинтезу холестерину, продукції ліпопротеїнів і катаболізму ліпопротеїнів низької щільності [24, 29, 41].

Під час постмаркетингових досліджень статинів, підвищення печінкових трансаміназ відмічалось до 1% хворих [16, 26]. Це підвищення залежало від дози та було порівняним серед різних статинів, хоча і не значно збільшилося у порівнянні із плацебо [16]. Більшість змін печінки зустрічалось протягом перших 3 місяців терапії та потребувало моніторингу.

Тривалість терапії статинами до початку розвитку міопатії складає від декількох тижнів до більше ніж 2 років [47]. Міопатія, пов'язана із статинами, представляє широкий спектр порушень від легкого болю в м'язах до сильного болю та обмеження руху із значним підвищенням рівня креатинкінази [19]. Симптоми прогресують до рабдоміолізу до тих пір, поки хворі продовжують приймати препарат. Рабдоміоліз - це синдром, що проявляється вираженим пошкодженням м'язів та лізисом, викликає обширне вивільнення міоглобіну з темно-коричневою сечею. У доповіді від FDA відмічається, що фатальний рабдоміоліз зареєстрований із частотою 1 смерть на 1 000 000 рецептів [45].

Ряд досліджень присвячено аналізу взаємозв'язку частоти побічних ефектів та дози статинів. Так, згідно з результатами мета-аналізу (50 досліджень, 5924 пацієнта) безпеки різних доз аторвастатину (10, 20, 40 і 80 мг / сут.) є залежність між частотою печінкових побічних ефектів і дозою: частота підйому трансаміназ була - відповідно - 0,1%, 0%, 0,2%, 0,5% (у групах плацебо - 0,2%) [48]. Разом з тим у процесі багатоцентрового рандомізованого дослідження the Treating to New Targets (TNT) показано, що побічні ефекти (підйом печінкових ферментів) на тлі прийому дози аторвастатину 80 мг / добу і 10 мг / добу не відрізнялися [43].

Статини частіше викликають міопатії при прийомі високих доз та / або в комбінації з фібратами, ніацином та інгібіторами цитохрому P450 [25, 43]. Монотерапії статинами частота розвитку міопатії становить менше 1%, при їх комбінуванні з ніацином - 2%, з фібратами - 5% [17]. У разі одночасного призначення статинів, особливо ловастатину і симвастатину, з циклоспорином та іншими інгібіторами цитохрому P450 міопатії розвиваються з ще більшою частотою [17]. Ризик розвитку міопатії підвищений у осіб літнього віку і пацієнтів з порушенням функції печінки, нирковою недостатністю, гіпотиреозом і важкими інфекціями [40].

Ліпофільні статини, такі як ловастатин і симвастатин, легше проникають у скелетні м'язи і накопичуються в них, ніж неліпофільні і гідрофільні препарати (наприклад, правастатин), тому потенційно більш небезпечні відносно розвитку міопатій [17] .

Вірогідність розвитку і вираженість міопатії збільшуються при поєднанні терапії статинами і фізичних навантажень [12, 28]. Передбачається, що 25% пацієнтів з високою фізичною активністю, на тлі прийому статинів, відчувають м'язову слабкість, болі в м'язах і судоми [12].

Згідно з однією з гіпотез, міопатія є гетерогенний стан, який може виникнути як результат впливу сукупності факторів: безпосередньої дії лікарського засобу, лікарської взаємодії, в результаті яких посилюється ефект статинів, часто внаслідок інгібування цитохрому P450 3A4 (CYP3A4); генетичних (вважається, що існує генетична схильність до розвитку міопатії [14, 42]), метаболічних та імунологічних особливостей пацієнта [18, 49].

Важливо розуміти роль системи взаємодії ліків, яку спрощено можна розділити на фармакодинамічну та фармакокінетичну взаємодію [54]. Фармакодинамічна взаємодія може бути адитивна та антагоністична. Фармакокінетична взаємодія включає: абсорбцію, розподіл, метаболізм та екскрецію лікарських засобів. Фармакокінетична взаємодія може здійснюватися на будь-якому з цих етапів, але система цитохрому P-450 залучається до більшості із відомих серйозних та фатальних фармакокінетичних взаємодій. Ймовірність лікарської взаємодії статинів збільшується, коли один препарат змінює фармакокінетику або фармакодинаміку іншого препарату [54]. Статини є високо селективними інгібіторами ГМГ-КоА редуктази і не володіють істотною спорідненістю до інших ферментів або рецепторних систем. У зв'язку з цим на фармакодинамічному рівні статини не схильні до лікарських взаємодій. Однак лікарські взаємодії можуть змінити фармакокінетику статинів, тобто процеси їх всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення [53].

Під терміном «система цитохрому P-450» в даний час розуміють групу ферментів, що містять гем, які функціонують у комплексі з відповідними редуктазами, локалізованими в мембранах гладкого ЕПР головним чином клітин печінки і шлунково-кишкового тракту. Крім того, ця система досить широко представлена в нирках, легенях, ЦНС [2, 10]. Назва «цитохром P-450» походить від максимуму поглинання відновленого комплексу цитохрому P-450 з CO при 450 нм.

Багато лікарських сполук служать субстратами для цитохрому P-450, що важливо для розуміння механізму лікарських взаємодій [Табл 1]. Терапевтичні засоби можуть підсилювати або пригнічувати метаболізм інших лікарських сполук, так само як і конкурувати за метаболізм з субстратами відповідних ізоформ.

Таблиця 1

Інгібітори та індуктори системи цитохрому P450 [4]

Субстрат CYP (статини)	Індуктори	Інгібітори
CYP3A4: Аторвастин Ловастатин Симвастатин	Фенітоїн Фенобарбітал Барбітурати Рифампін Дексаметазон Циклофосфамід Карбамазепін Троглітазон Омепразол	Кетоконазол Ітраконазол Флуконазол Еритроміцин Кларитроміцин Трициклічні антидепресанти Нефазодон Венлафаксин Флувоксамин Флуоксетин Серталін Циклоспорин А Такролімус Мібефраділ Ділтіазем Верапаміл Інгібітори протеаз Мідазолам Кортикостероїди Грейпфрутовий сік Тамоксифен Аміодарон
CYP2C9: Флувастатин Розувастатин (незначно 2C19)	Рифампін Фенобарбітал Фенітоїн Троглітазон	Кетоконазол Флуконазол Сульфафеназол

Всі статини за винятком правастатину метаболізуються завдяки печінковому метаболізму ензимів цитохрому P-450, який є головним каталізатором окислення ліків. Різні статини взаємодіють з різними ферментами, що може змінювати або порушувати їх елімінацію [3, 5, 8].

У людини відомо кілька десятків ізоформ цитохрому Р-450. Той факт, що СУР3А4 і його найближчий родич СУР3А5 відповідають за метаболічне перетворення великого числа лікарських сполук (близько 56), а також є найбільш представницькою формою в печінці людини (від 30 до 60% загального Р-450 в печінці людини), роблять СУР3А4 однією з найбільш важливих в терапевтичному відношенні ізоформ [54]. Так, сімейство ензимів СУР3А4 метаболізує ловастатин, симвастатин, аторвастатин, СУР2С9 метаболізує флувастатин, розувастатин. Концентрація в плазмі і ризик токсичності статинів, особливо міотоксичність, істотно підвищуються на тлі сильних інгібіторів СУР3А4 (ітраконазол, еритроміцин) [5]. Ітраконазол може підвищувати вплив симвастатину і його активних метаболітів у 10 разів. Слабкі або помірні інгібітори СУР3А4 (верапаміл , дилтіазем) можуть застосовуватися з обережністю з малими дозами СУР3А4 -залежних статинів [8]. Тієнопіридини, в тому числі клопідогрель, метаболізується СУР3А4 і можуть взаємодіяти зі статинами [31]. Статини підвищують концентрацію варфарину та дигоксину, що вимагає клінічного моніторингу. Циклоспорин інгібує СУР3А4 і інші транспортні системи печінки та може підвищувати концентрацію статинів у плазмі та ризик їх міотоксичності [35]. Флувастатин метаболізується СУР2С9, його експозиція підвищується в 2 рази на тлі інгібіторів СУР2С9 [3, 35].

Іншими ізоформами, що приймають активну участь у метаболізмі лікарських сполук, є СУР2D6 (метаболізуються бета-блокатори, трициклічні антидепресанти і багато інших лікарських препаратів), СУР2С9 (субстратами якої є S-варфарин, нестероїдні протизапальні засоби типу ібупрофену, пероральні антидіабетичні препарати), СУР2С19 (субстрати діазепам, трициклічні антидепресанти типу амітриптиліну, іміпраміну, противиразкові препарати омепразол і лансопразол), СУР2Е1 (типичним субстратом якої є парацетамол та інгаляційний анестетик галотан, органічні розчинники типу етанолу, ацетону, ацетонітрилу, нітрозамінів), СУР1А2 (метаболізує теофілін, клозапін, такрин). Ускладнює ситуацію не тільки досить велике число ізоформ цитохрому, але і те, що більшість препаратів метаболізується декількома шляхами, в яких беруть участь кілька ізоформ [54].

Є дані про збільшення протромбінового часу і ризику кровотеч у хворих, які приймають антикоагулянти непрямої дії на тлі лікування ловастатином і флувастатином. У цих випадках для досягнення на-

лежного протизсідного ефекту використовують менші дози антикоагулянтів, більш частий контроль показників згортання крові. Статини не впливають на фармакокінетику таких препаратів, як b - адреноблокатори, діуретики, серцеві глікозиди, нестероїдні протизапальні засоби. Лікування статинами рекомендується тимчасово припинити у будь-якого хворого при гострих інфекціях, великих хірургічних втручаннях, травмах, тяжких метаболічних порушеннях. При припиненні прийому статинів не виникає синдрому відміни [53].

При одночасному прийомі верапамілу, еритроміцину і статинів їх концентрація в крові зростала приблизно в 3 рази [22], тоді як при поєднанні аторвастатину з протигрибковим препаратом ітраконазолом зростав і рівень концентрації в крові, і період напіввиведення статинів більш ніж в 2 рази [23]. Також при взаємодії з дигоксином, який є інгібітором білка Р-глікопротеїну, концентрація статинів зростала.

Зазначимо, що деякі фармакологічні засоби, які застосовують в кардіологічній практиці, навпаки підвищують активність цитохрому Р450, що призводить до зниження концентрації статинів у крові. Таким ефектом, зокрема, володіють барбітурати, дексаметазон, омепразол, рифампіцин, троглітазол, карбамазепін, циклофосфамід, тому для підвищення концентрації та отримання необхідного гіполіпідемічного ефекту дозу статинів необхідно підвищувати.

Особливо слід відзначити той факт, що при взаємодії статинів та варфарину спостерігають підвищений вміст в крові одночасно обох препаратів, міжнародне нормалізоване відношення також підвищується, що вимагає більш частого його контролю. У кардіологічній практиці можливе поєднання статинів і фібрів (гемфіброзила). При такому поєднанні ризик розвитку побічних ефектів, зокрема міопатії і рабдоміолізу, підвищується у кілька десятків разів. На відміну від гемфіброзила, фенофібрат не метаболізується цитохромом Р450, тому він може бути препаратом вибору при спільному застосуванні із статинами у хворих з ІХС і вираженою гіпертригліцеридемією [13].

Ловастатин. Є проліками, в печінці гідролізується під дією карбоксиестераз до активного β-гідроксикислотного метаболіту, який пригнічує ГМГ КоА - редуказу. β-гідроксикислотний метаболіт ловастатину метаболізується СУР3А4 до малоактивних метаболітів [7].

Одночасне застосування ловастатину з інгібіторами СУР3А4 і глікопротеїну-Р дуже небезпечно, тому що при цьому пригнічується не тільки біотрансформація, але і виведення β-гідроксикислотного мета-

боліту, що призводить до підвищення його концентрації і асоціюється з високим ризиком розвитку рабдоміодізу. Ітраконазол, який є інгібітором СУР3А4 та глікопротеїну-Р, підвищує максимальну концентрацію β -гідроксикислотного метаболіту ловастатину в 10-20 разів [32].

Симвастатин. Також є проліками. У печінці він перетворюється на активний β -гідроксикислотний метаболіт шляхом гідролізу під дією карбоксиестераз, з подальшим метаболізмом СУР3А4, частково СУР2В6, і, в невеликій мірі, СУР2С9 до малоактивних метаболітів, які виводяться із жовчю [52].

Концентрація симвастатину і його β -гідроксикислотного метаболіту може значно підвищитися при одночасному застосуванні інгібіторів СУР3А4. Так, циклоспорин, еритроміцин, кларитроміцин підвищують максимальну концентрацію симвастатину і його β -гідроксикислотного метаболіту [27, 38]. Ітраконазол викликав збільшення максимальної концентрації β -гідроксикислотного метаболіту симвастатину у 17 разів [33].

Інгібітори протеази ВІЛ - ритонавір та саквінавір, інгібуючи СУР3А4, підвищували максимальну концентрацію β -гідроксикислотного метаболіту симвастатину [38]. Гемфіброзил також викликав збільшення концентрації β -гідроксикислотного метаболіту симвастатину. Концентрація симвастатину в плазмі крові підвищується і при регулярному вживанні грейфрутового соку більше 1 л на добу. Все це може призводити до небажаних лікарських реакцій аж до рабдоміолізу [21].

Проте використання симвастатину з індукторами СУР3А4 може призводити до зниження його концентрації та ефективності [11].

Є дані, що при лікуванні симвастатином знижується активність тканинного фактора і концентрації суми фрагментів тромбіну, що підтверджує припущення про прямий вплив статинів на в'язкість крові, мікроциркуляцію, рівень фібриногену плазми. Статини інгібують АДФ-залежну агрегацію тромбоцитів, пригнічують продукцію тромбоксану, зменшують концентрацію тканинного активатора плазміногену 1-го типу.

Аторвастатин. Аторвастатин є активним лікарським засобом. Метаболізується головним чином СУР3А4 до активних метаболітів - орто- і парагідроксильованих похідних. Потужні інгібітори СУР3А4 - ітраконазол, ритонавір, еритроміцин і кларитроміцин, циклоспорин, гембіброзил в значній мірі підвищують максимальну концентрацію аторвастатину в плазмі крові, що асоціюється зі збільшенням ризику небажаних лікарських реакцій [24].

Останнім часом в літературі обговорюють питання про можливу взаємодію клопідогрелю і аторвастатину. Клопідогрель як проліки під дією СУР 3А4 метаболізується до активного 2-оксаклопідогреля, який блокує АДФ - рецептори тромбоцитів. Аторвастатин також метаболізується під дією СУР 3А4, але не до активних метаболітів. У дослідженні [6], виконаному *in vitro* на мікросомах печінки, показано, що аторвастатин на 90% інгібує біотрансформацію клопідогрелю до активного 2-оксаклопідогреля. Автори пояснюють це існуванням « метаболічної » конкуренції між клопідогрелем і β -гідроксикислотним метаболітом аторвастатину СУР 3А4. У дослідженні [1] встановлено, що у хворих з ІХС після стентування вінцевих судин аторвастатин на відміну від правастатина значно знижував антиагрегантну дію клопідогрелю.

З 2004 р. було опубліковано цілу серію робіт, які спростовують існування взаємодії між аторвастатином і клопідогрелем. Проведений підгруповий аналіз дослідження CREDO також не виявив відмінностей за кінцевими точками в групі осіб, які отримували статини і клопідогрель. Вивчення частоти розвитку міонекрозу після проведеного стентування [30] показало, що при поєднанні клопідогрелю з аторвастатином або симвастатином міонекроз спостерігали частіше, ніж у хворих, які отримували правастатин або флувастатин (41,6 порівняно з 8%; $P = 0,004$). Отримані результати, мабуть, обумовлені взаємним «ослабленням» ефектів клопідогрелю і статину через конкуруючі взаємодії на рівні СУР 3А4.

Препарат не має впливу на фармакокінетичні характеристики інгібіторів ангіотензинперетворюючого фактора (АПФ), блокує рецепторів до ангіотензину I₂, ацетилсаліцилової кислоти, варфарину, дигоксину [34, 44].

Флувастатин. Активний лікарський засіб, біотрансформація проходить в основному під дією СУР2С9, який метаболізує обидва ізомери флувастатину. В результаті утворюються два активних метаболіти. Інгібуюча активність 5-гідроксифлувастатину по відношенню до ГМГ-КоА-редуктази складає 85% від активності флувастатину, а 6-гідроксифлувастатину - 45% [52].

На фармакокінетику флувастатину не впливають інгібітори СУР3А4, однак флуконазол, що є інгібітором не тільки СУР3А4, а й СУР2С9, підвищує максимальну концентрацію та подовжує період напіввиведення флувастатину. В цілому, потенційна здатність флу-

вастатину вступати у лікарські взаємодії значно нижче, аніж у субстратів СУР3А4. В літературі немає даних про розвиток міопатії або рабдоміолізу при одночасному використанні з іншими лікарськими засобами [37]. У базі даних FDA є 2 повідомлення про рабдоміоліз при використанні комбінації флувастатину з фібратами [51].

Правастатин. Є активним лікарським засобом. Не піддається біотрансформації та в незмінному вигляді активно декретується в жовч. Інгібітори СУР3А4, СУР2С9, СУР2D6 не змінюють фармакокінетику правастатину, тому подібні комбінації є безпечними. Поглинається гепатоцитами за участю ОАТР-С. Гемфіброзил, інгібуючи ОАТР-С, збільшує максимальну концентрацію та АUC правастатину, підвищуючи ризик небажаних лікарських явищ [52].

Повідомлялося про збільшення біодоступності правастатину у 5-23 разів при одночасному використанні із циклоспорином. Постмаркетингові спостереження підтвердили збільшення ризику міопатії при комбінації правастатину з циклоспорином [36, 39].

Розувастатин. Активний лікарський засіб. «Поглинається» гепатоцитами за участі ОАТР-С. В гепатоцитах близько 10% препарату метаболізується під дією СУР2С9 та в меншій степені СУР2С19. 90% розувастатину виділяється у жовч [6, 55]. Гемфіброзил інгібує ОАТР-С та підвищує максимальну концентрацію розувастатину у 2 рази, збільшуючи ризик небажаних лікарських реакцій [46]. Розувастатин у незначній степені метаболізується СУР2С9, тому інгібування цього ізоферменту флуконазолом не істотно підвищує максимальну концентрацію та АUC розувастатину в плазмі крові [9].

Таким чином, статини – високоактивні лікарські засоби для лікування дисліпідемії та профілактики виникнення серцево-судинних захворювань. Статини в цілому добре переносяться, окремі представники класу статинів мають фармакологічні відмінності, що дозволяє диференційовано підходити до вибору засобів. Призначаючи статини, слід враховувати метаболізм інших лікарських засобів, що приймаються одночасно із статинами, та можливість лікарської взаємодії.

Література

1. *Atorvastatin reduced the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction* / W.C. Lau, L.A. Waskell, P.B. Watkins [et al.] // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107 (1). - P. 32-37.
2. *Backes W.L. Organization of multiple cytochrome P450s with NADPH-cytochrome P450 reductase in membranes* / W.L. Backes, R.W. Kelley // *Pharmacol Ther.* - 2003. - Vol. 98. - P. 221-233.

3. *Beird S.L. HMG-CoA reductase inhibitors: assessing differences in drug interactions and safety profiles* / S.L. Beird // *J. Am. Pharm. Assoc. (Wash)*. - 2000. - Vol. 40. - P. 637-644.
4. *Bellosta S. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions* / S. Bellosta, R. Paoletti, A. Corsini // *Circulation*. - 2004. - Vol. 109. - P. 50-57.
5. *Boger R.H. Drug interactions of the statins and consequences for drug selection* / R.H. Boger // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* - 2001. - Vol. 39 (9). - P. 369-382.
6. *Clarke T.A. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin* / T.A. Clarke, L.A. Waskell // *Drug. Metab. Dispos.* - 2003. - Vol. 31(1). - P. 53-59.
7. *Clinical pharmacokinetics of statins* / M. Garcia, R. Reinoso, A. Sanchez Navarro [et al.] // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* - 2003. - Vol. 25 (6). - P. 457-481.
8. *Cohen L.H. Equally potent inhibitors of cholesterol synthesis in human hepatocytes have distinguishable effects on different cytochrome P 450 enzymes* / L.H. Cohen, R.E. van Leeuwen, G.C. van Thiel // *Biopharm. Drug Dispos.* - 2000. - Vol. 21. - P. 353-364.
9. *Cooper K. The effect of fluconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin* / K. Cooper, S. Waskell // *Eur. J. clin. Pharmacol.* - 2002. - Vol. 58 (8). - P. 527-531.
10. *Danielson P.B. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans* / P.B. Danielson // *Curr. Drug Metab.* - 2002. - Vol. 3 (6). - P. 561-597.
11. *Different effects of St John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin* / K. Sugimoto, M. Ohmori, S. Tsuruoka [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* - 2001. - Vol. 70 (6). - P. 518-524.
12. *Dirks A.J. Statin-induced apoptosis and skeletal myopathy* / A.J. Dirks, K.M. Jones // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* - 2006. - Vol. 291 (6). - P. 1208-1212.
13. *Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes* / T. Prueksaritanont, C. Tang, J. Qiu [et al.] // *Drug. Metab. Dispos.* - 2002. - Vol. 30. - P. 1280-1287.
14. *Evans M. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on skeletal muscle: are all statins the same?* / M. Evans, A. Rees // *Drug Saf.* - 2002. - Vol. 25 (9). - P. 649-663.
15. *Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. 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). Final report* // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106. - P. 3143-3421.
16. *Farmer J.A. Comparative tolerability of the HMG-CoA reductase inhibitors* / J.A. Farmer, G. Torre-Amione // *Drug Safety*. - 2000. - Vol. 23. - P. 197-213.
17. *Garnett W.R. Interactions with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors* / W.R. Garnett // *Am. J. Health. Syst. Pharm.* - 1995. - Vol. 52. - P. 1639-1644.
18. *Golomb B.A. Statin adverse effects: a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism* / B.A. Golomb, M.A. Evans // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. - 2008. - Vol. 8 (6). - P. 373-418.

19. Hamilton-Craig I. Statin-associated myopathy / I. Hamilton-Craig // *MJA*. - 2001. - Vol. 17. - P. 486-489.
20. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. - 2002. - Vol. 360. - P. 7-22.
21. In vitro metabolism of simvastatin in humans identification of metabolizing enzymes and effect of the drug on hepatic P450s / T. Prueksaritanont, L. Gorham, B. Ma [et al.] // *Drug Metab. Dispos.* - 1997. - Vol. 25 (10). - P. 1191-1199.
22. Kantola T. Erythromycin and Verapamil considerable increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations / T. Kantola, K.T. Kivisto, P.J. Neuvonen // *Clin. Pharmacol. Ther.* - 1998. - Vol. 64. - P. 177-182.
23. Kantola T. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of atorvastatin / T. Kantola, K.T. Kivisto, P.J. Neuvonen // *Clin. Pharmacol. Ther.* - 1998. - Vol. 64. - P. 58-65.
24. Lennernas H. Clinical pharmacokinetics of atorvastatin / H. Lennernas // *Clin. Pharmacokinet.* - 2003. - Vol. 42 (13). - P. 1141-1160.
25. Long-term safety of statin-fibrate combination treatment in the management of hypercholesterolaemia in patients with coronary artery disease. / M.D. Feher, J. Foxton, D. Banks [et al.] // *Br. Heart J.* - 1995. - Vol. 74. - P. 14-17.
26. Mahley R.W. Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemia / R.W. Mahley, T.P. Bersot // *Pharmacological Basis of Therapeutics* / Eds. J.G. Hardman, L.E. Limbird, A.G. Gilman. - [10th ed.]. - New York: McGraw Hill, 2001. - P. 971-1002.
27. Mauro V. Clinical pharmacokinetics and practical applications of simvastatin / V. Mauro // *Clin. Pharmacokinet.* - 1993. - Vol. 24 (3). - P. 195-202.
28. Meador B.M. Statin-associated myopathy and its exacerbation with exercise / B.M. Meador // *Muscle Nerve*. - 2010. - Vol. 42 (4). - P. 469-479.
29. Muscari A. Lipid-lowering drugs: are adverse effects predictable and reversible? / A. Muscari, G.M. Puddu, P. Puddu // *Cardiology*. - 2002. - Vol. 97. - P. 115-121.
30. Myonecrosis after elective percutaneous coronary intervention: effect of clopidogrel-statin interaction / S. Gules, C. Ozdol, U. Rahimov [et al.] // *J. Invasive Cardiol.* - 2005. - Vol. 17 (11). - P. 589-593.
31. Neubauer H. Thienopyridines and statins: assessing a potential drug-drug interaction / H. Neubauer, A. Mügge // *Curr. Pharm. Des.* - 2006. - Vol. 12. - P. 1271-1280.
32. Neuvonen P. Itraconazole drastically increases plasma concentrations of lovastatin and acid / P. Neuvonen, K. Jalava // *Clin. Pharmacol. Ther.* - 1996. - Vol. 60 (1). - P. 54-61.
33. Neuvonen P. Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole / P. Neuvonen, T. Kantola, K. Kivisto // *Clin. Pharmacol. Ther.* - 1998. - Vol. 63 (3). - P. 332-341.
34. Neuvonen P.J. Drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors (statins): the importance of CYP enzymes, transporters and pharmacogenetics. / P.J. Neuvonen // *Curr. Opin. Investig. Drugs*. - 2010. - Vol. 11 (3). - P. 323-332.

35. Neuvonen P.J. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance / P.J. Neuvonen, M. Niemi, J.T. Backman // *Clin. Pharmacol. Ther.* - 2006. - Vol. 80. - P. 565-581.
36. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins / A. Corsini, S. Bellosta, R. Baetta [et al.] // *Pharmacol Ther.* - 1999. - Vol. 84. - P. 413-428.
37. Omar M.A. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors / M.A. Omar, J.P. Wilson, T.S. Cox // *Ann. Pharmacother.* - 2001. - Vol. 35. - P. 1098-10107.
38. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047 / C. Fichtenbaum, J. Gerber, S. Rosenkranz [et al.] // *AIDS*. - 2002. - Vol. 16 (4). - P. 569-577.
39. Pharmacokinetics of pravastatin in heart-transplant patients taking cyclosporine / J.W. Park, R. Siekmeier, M. Merz [et al.] // *A. Int. J. Clin. Pharmacol. Therapeut.* - 2002. - Vol. 40. - P. 439-450.
40. Pierce R.L. Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy / R.L. Pierce, D.K. Wysowski, T.P. Gross // *JAMA*. - 1990. - Vol. 264. - P. 71-75.
41. Prescription of statins to dyslipidemic patients affected by liver diseases: a subtle balance between risks and benefits / G. Anfossi, P. Massucco, K. Bonomo [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* - 2004. - Vol. 14 (4). - P. 215-224.
42. Sewright K.A. Statin myopathy: incidence, risk factors, and pathophysiology / K.A. Sewright, P.M. Clarkson, P.D. Thompson // *Curr. Atheroscler.* - 2007. - Vol. 9 (5). - P. 389-396.
43. Shepherd J. Fibrates and statins in the treatment of hyperlipidaemia: an appraisal of their efficacy and safety / J. Shepherd // *Eur. Heart J.* - 1995. - Vol. 16. - P. 5-13.
44. Simultaneous determination of atorvastatin, amlodipine, ramipril and benazepril in human plasma by LC-MS/MS and its application to a human pharmacokinetic study / N.R. Pilli, J.K. Inamadugu, R. Mullangi [et al.] // *Biomed. Chromatogr.* - 2011. - Vol. 25 (4). - P. 439-449.
45. Staffa J.A. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis / J.A. Staffa, J. Chang, L. Green // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - Vol. 346. - P. 539-540.
46. The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of rosuvastatin. / D. Schnek, B. Birmingham, J. Zalikowski [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* - 2004. - Vol. 75 (5). - P. 455-463.
47. Tobert J.A. Efficacy and long-term adverse effect pattern of lovastatin / J.A. Tobert // *Am. J. Cardiol.* - 1988. - Vol. 162. - P. 281-341.
48. Tolerability of atorvastatin in a population aged ≥ 65 years: a retrospective pooled analysis of results from fifty randomized clinical trials / J.H. Hey-Hadavi, E. Kuntze, D. Luo, [et al.] // *Amer. J. of Geriatric Pharmacoth.* - 2006. - Vol. 4 (2). - P. 112-122.
49. Toth P.P. Clinical characterization and molecular mechanisms of statin myopathy / P.P. Toth, C.R. Harper, T.A. Jacobson // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* - 2008. - Vol. 6 (7). - P. 955-969.

50. Williams D. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors / D. Williams, J. Feely // Clin. Pharmacokinet. - 2002. - Vol. 41. - P. 343-370.

51. Woodcock J. Petition to the FDA to issue strong warnings about the potential or certain cholesterol-lowering drugs to cause potentially life-threatening muscle damage [Електронний ресурс] / J. Woodcock. - Режим доступу: <http://www.citizen.org/publications/release.cfm?ID=7051>.

52. Клинико-фармакологические подходы к выбору статинов / В.Г. Кукес, Д.А. Сычев, М.В. Журавлева [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. - 2005. - № 14 (3). - С. 56-61.

53. Лякишев А.А. Терапия статинами: точка зрения клинического фармаколога / А.А. Лякишев // Рус. мед. журнал. - 2001. - № 9. - С. 48-51.

54. Падалко В.И. Клинические аспекты функционирования системы цитохрома P-450 микросом печени / В.И. Падалко, Т.В. Севастьянова // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. Сер. Медицина. - 2005. - № 705, Вип. 11. - С. 110-121.

55. Сусеков А.В. Розувастатин – новый ингибитор ГМГ-Ко-А редуктазы / А.В. Сусеков // Сердце. - 2004. - № 15 (3). - С. 137-145.

56. Ухолкина Г.Б. Статины – прошлое, настоящее, будущее / Г.Б. Ухолкина // Ліки України. - 2013. - № 4 (170). - С. 45-50.

Резюме

Дорошенко О.В. Статины та лікарські взаємодії.

У статті розглядаються сучасні дані щодо системи цитохрому P-450, її ролі в організмі та особливостях лікарської взаємодії при призначенні з іншими лікарськими засобами. Обговорюються особливості фармакокінетики та лікарські взаємодії окремих представників класу статинів.

Ключові слова: статини, лікарські взаємодії, цитохром P-450.

Резюме

Дорошенко О.В. Статины и лекарственные взаимодействия.

В статье рассматриваются современные данные о системе цитохрома P450, ее роли в организме и особенностях лекарственного взаимодействия при назначении с другими лекарственными средствами. Обсуждаются особенности фармакокинетики и лекарственные взаимодействия отдельных представителей класса статинов.

Ключевые слова: статины, лекарственные взаимодействия, цитохром P450.

Summary

Doroshenko O.V. Statins and drug interactions.

This article represents modern data on cytochrome P-450 and its role in the body and features of drug interactions in the appointment of a various drugs. The pharmacokinetics and drug interactions of some different representatives of statin class is adduced.

Key words: statins, drug interactions, cytochrome P-450.

Рецензент: д.медн., проф. Л.М. Иванова

УДК 577.112.3:616.831:616-08

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМБИНАЦИИ АМИНОКИСЛОТ ПРИ ПСИХООРГАНИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА

Н.В. Дубинина

Национальный фармацевтический университет (Харьков)

Введение

Препараты на основе аминокислот, обладая абсолютной биосовместимостью, широко применяются в клинической медицине по основному биохимическому назначению [1,2]. По данным ряда авторов, глутаминовая и аспарагиновая кислоты играют важную роль в процессах метаболизма, в нормализации работы центральной нервной системы (ЦНС) [3,4]. Установлено, все стереохимические изомеры аспарагиновой и глутаминовой аминокислот способны: регулировать калиево-натриевый обмен клетки, проявлять свою активность на внутриклеточном уровне как дезинтоксиканты, характеризоваться лечебной способностью при нейро-циркуляторных процессах в головном мозге, проявлять достаточную лечебную эффективность при эпилепсии, шизофрении и др. [5]. Глутамин является восстановительным средством, которое стимулирует синтез белка улучшает работу ЦНС, укрепляет иммунную систему и повышает устойчивость организма к гипоксии [6]. Аргинин участвует в коммуникации между нервными клетками как нейромедиатор, способствует синаптической пластичности и улучшению памяти, проявляет нейромодулирующую активность, определяющую долговременное потенцирование, восприятие боли, зрительный анализ [7,8].

Ранее проведенные нами микробиологические исследования показали, что используемые в клинической практике препараты на основе аспарагиновой и глутаминовой аминокислот проявляют определенные антимикробные эффекты. Так, доказана антимикробная активность глюкогенных аминокислот по отношению к различным группам микроорганизмов, в том числе и таким, которые могут вызывать в конечном итоге энцефалопатию и инфекционные менингиты [9,10].