

BsCK2 Trần Lâm

A. Một số đặc điểm của nhóm thuốc statin

Lịch sử của statin bắt đầu từ năm 1987 với thuốc đầu tiên là lovastatin đã mở ra một cuộc cách mạng trong điều trị rối loạn lipid máu (RLLM). Statin là nhóm thuốc được kê đơn phổ biến nhất do hiệu quả làm giảm cholesterol toàn phần (TC) và LDL-C, sử dụng an toàn và tính an toàn tuyệt vời của nó. Nhóm thuốc này được chia thành 3 thế hệ:

- Thế hệ 1: do lên men hoặc bán tổng hợp, bao gồm lovastatin, simvastatin và pravastatin.

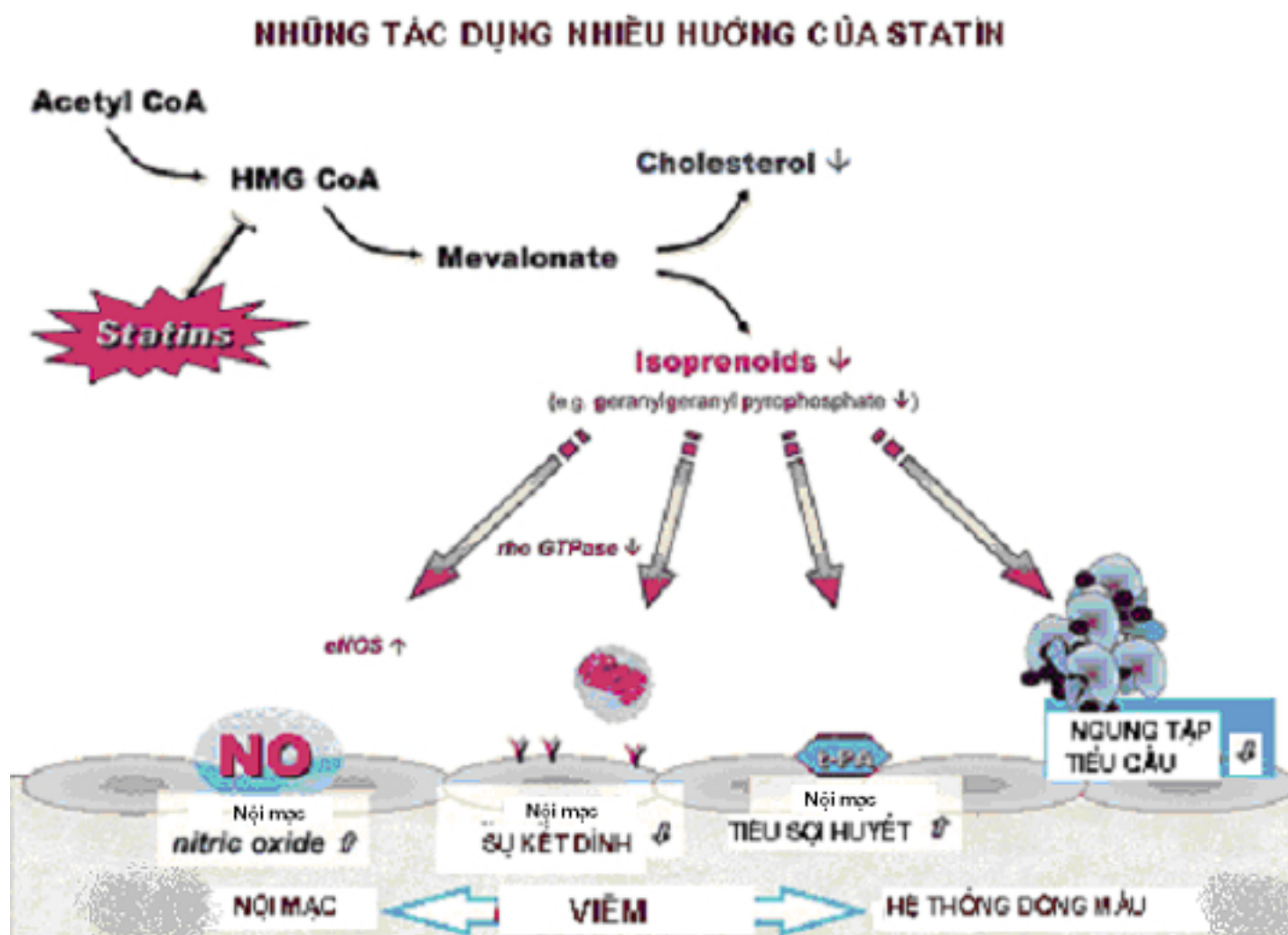
- Thế hệ 2: do tổng hợp racemic, gồm fluvastatin.

- Thế hệ 3: do tổng hợp tổng hợp, gồm cerivastatin (đã ngừng lưu hành) và atorvastatin, rosuvastatin và pitavastatin.

Lovastatin, simvastatin, atorvastatin, và cerivastatin được chuyển hóa hoặc chuyển đổi sinh học bởi hệ cytochrome P 450 (CYP) 3A4. Fluvastatin chuyển hóa bởi CYP2C9, riêng pravastatin ít được chuyển hóa bởi CYP. Pravastatin có các khả năng so với những statin khác, fluvastatin có những đặc điểm lý - hóa trung gian.

Tác dụng quen biết của nhóm thuốc statin là ức chế cạnh tranh enzyme 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase) làm ngăn cản chuyển HMG-CoA thành mevalonat cần thiết cho sự tổng hợp cholesterol nội sinh. Giảm nồng độ TC khi kích thích gia tăng tổng hợp và bậc độ thoái hóa LDL-C, do đó, tăng giá trị thoái hóa LDL-C dẫn đến giảm đáng kể nồng độ LDL-C lưu hành trong máu. Tất cả các statin đều làm giảm nồng độ LDL-C từ 25 đến 63% tùy theo liều. Trong đó, rosuvastatin làm giảm nồng độ TC và LDL-C mạnh nhất, và làm tăng HDL-C nhiều hơn so với bất kỳ thuốc nào dùng đơn độc. Ngoài ra, statin ức chế sự tổng hợp apo B-100, làm giảm sự tổng hợp những lipoprotein giàu triglyceride, làm tăng apo-A1. Đáp ứng điều trị với các statin có thể thấy được trong vòng 1-2

Ngoài ra, nhóm thuốc này có hiệu quả làm giảm nguy cơ biến cố tim mạch máu cấp tính ở quần thể nguy cơ có nồng độ mỡ cholesterol khác nhau. Nồng độ nghi ngờ lâm sàng ở bệnh nhân (BN) có / hay không có bệnh đái tháo đường (DMV) và vôi tăng / hay không tăng cholesterol máu đã chứng minh một cách chắc chắn statin làm giảm 30% nguy cơ tổng hợp đối với nguy cơ biến cố mạch vành cấp tính, và bệnh BN có nguy cơ biến cố cao hơn sẽ hưởng lợi nhiều nhất. Tuy nhiên, ngoài hiệu quả làm giảm cholesterol, statin còn có những cơ chế tác động khác rất có ích với nhiều tên gọi khác nhau là “tác động không lipid”, “tác động không phụ thuộc cholesterol”, hoặc “tác động đa hiệu ứng” (pleiotropic effect). “Tác động đa hiệu ứng” của statin bao gồm cải thiện rối loạn chức năng nội mô (RLCNCN), tăng đường kính động mạch sinh học của nitric oxide (NO), chống oxy hóa, ức chế phản ứng đáp ứng viêm, và ổn định mảng xơ vữa (hình 1).



Hình 1. Những tác dụng đa hướng của statins

(Nguồn: Carl J. Vaughan et al (2004), "Update on Statin: 2003", *Circulation*, 110, pp. 86-892).

B. Những tác dụng đa hướng của nhóm thuốc statin.

1. Tác dụng trên chức năng nội mô.

Statin cải thiện chức năng nội mô thông qua những cơ chế liên quan đến sự sản xuất NO và sự dẫn mạch qua trung gian NO:

* Con đường qua trung gian Rho-kinase có một vai trò trung tâm trong RLCNNM và tăng cơ thể của tế bào cơ trơn (TBCT) mạch máu. Sự bất lợi và hoạt động của eNOS bị ức chế bởi Rho/Rho-kinase. Statin làm tăng hoạt tính của NO bằng cách ức chế Rho.

* Statin kéo dài đời sống của eNOS mRNA, làm tăng số sao mã của eNOS, nên kéo dài thời gian nửa đời của eNOS.

* Do eNOS gắn vào những "hang nhô" trong tế bào mạch máu, tại đó eNOS bị phân huỷ. Statin ức chế đường phân huỷ eNOS, và nhờ vậy bảo vệ sự sống của eNOS.

* Statin tăng hoạt tính của t-PA, điều hoà sự tiêu và tác dụng của những chất gây co mạch như ET-1, angiotensin II nên làm giảm sự co mạch máu, cải thiện dòng máu vành và hệ thống.

Nghiên cứu thực nghiệm cho thấy nhũng con khỉ đợc đĩu trĩ bĩng pravastatin có chĩc năng giảm mỡ chĩt hĩn, ít đĩi thĩc bào (ĐTB) đĩp áo trong và áo gĩa hĩn, ít canci hoá và ít tĩn sinh mỡ chĩ máu đĩp áo trong hĩn so vĩi nhũng con chĩng có cùng nhũng biĩn đĩi lipid tĩĩng tĩĩ.

Nhũng nghiên cứu lâm sàng trên ngĩĩi đĩ chĩng minh tác đĩng cĩa liĩu pháp statin trên RLCNNM, ngay cĩ sau khi tác đĩng hạ thĩp lipid đĩ đĩt đĩn tĩĩ đĩ; đĩu này chĩng tĩĩ nhũng tác đĩng có liĩ trên giĩĩng mỡ chĩ cĩa statin đĩc liĩp vĩi tác đĩng giĩm cholesterol. Statin đĩu hoà lĩn sĩ tĩĩng hĩp NO cĩa nĩĩ mỡ, và cĩi thiĩn sĩ giảm mỡ chĩ vành phĩ thuĩc nĩĩ mỡ sau mĩt thĩng đĩu trĩĩ.

Nghiên cứu cĩa Fabian và cs cho thĩy simvastatin đĩ nhĩ hĩĩng trên cĩ sĩ dẫn mỡ chĩ qua trung gian dòng chĩy đĩng mỡ chĩ cánh tay (brachial artery Flow Mediated Dilation - FMD) và thiĩu máu cĩc bĩ cĩ tim (TMCBCT) do gĩĩng sĩ cĩ nhĩng bĩnh nhĩn (BN) bĩ Hĩi chĩng X cĩa tim (HCXT) có tăng cholesterol máu. Egashira và cs nhĩn thĩy sĩ dẫn mỡ chĩ phĩ thuĩc nĩĩ mỡ cĩ cĩa hĩ thĩng vĩ mỡ chĩ vành cĩi thiĩn nhanh chóng sau khi dùng L- arginin cho BN. Nhĩ vĩy, RLCNNM trong HCXT có thĩ là do giĩm tĩĩng hĩp hoĩc do giĩm phóng thĩch NO hoĩc do cĩ hai.

2. Tác đĩng chĩng stress oxy hoá

* Statin đĩc chĩ sinh xĩ vĩa bĩng cách làm giĩm sĩ tĩĩ thành superoxide và nhĩng gĩĩc oxy khác đĩu biĩn nhĩĩu con đĩĩng tĩĩn hiĩu nĩĩ bào.

* Statin đĩu hoà xuĩng sĩ bĩc liĩ cĩa thĩ thĩ LOX-1, và làm giĩm tác đĩng cĩa oxLDL trên NF-B.

* Statin làm tăng hoĩt đĩng cĩa chĩt chĩng oxy hoá liĩn quan vĩi HDL-C là paraoxonase.

* Mĩt sĩ enzym hiĩn diĩn đĩĩn thĩĩng xĩ vĩa có liĩn quan đĩĩn sĩ oxy hoá cĩa LDL-C, bao

giảm nicotinamide adenine dinucleotide (NADPH) oxidase, 12/15 lipoxygenase và NO synthase. Statin làm cho TBCT mạch máu giảm phát sinh gốc tự do bằng cách ức chế tiểu cầu và p22phox và nox1 của NADPH oxidase.

3. Tác dụng nđnđnh máu và v

* Sự hoạt động quá mức của MMP-9 dẫn đến sự phá hủy bao xơ, một nđnđnh và v máu và v. Statin nđnđnh máu và v bằng cách ức chế sự hoạt động của MMP-9.

* Fluvastatin và lovastatin làm giảm sự biểu hiện của MMP-1 ở tế bào nội mô (TBNM) mạch máu theo phương pháp thu thập thời gian và thu thập lưu

* Fluvastatin và pravastatin làm giảm sự biểu hiện của MMP-1, MMP-2 và MMP-9 của ĐTB ở lớp áo trong của nhĩng con thỏ bị tăng lipid máu, và làm tăng sự sản xuất procollagen của TBCT.

* Pravastatin gây nên nhĩng biến đổi thu nhận lipid trên máu và giảm mức độ nhĩng nhĩng ở ĐTB hạ, giảm hoạt động của MMP-2, và tăng hàm lượng collagen cao hơn.

4. Tác dụng ức chế tăng sinh tế bào và tr

* Statin ức chế sự tăng sinh của TBCT và nhĩng hiệntếkhácdẫnđếntáicứutrucmạch máu.

* Statin ức chế sự sản xuất của nhĩng sản phẩm mevalonate như là isoprenoids như hĩng đĩn quá trình tăng sinh tế bào.

5. Tác dụng chống huyết khối

* Statin làm giảm số bậc lõm của yếu tố mô (TF), làm giảm số hoạt hoá tiểu cầu, số biến dạng của hồng cầu, và cải thiện hoạt động tiêu sợi huyết bằng cách bảo tồn chức năng nội mô.

* Statin làm giảm số xuất thromboxan A_2 , làm thay đổi mức cholesterol màng hồng cầu và màng tiểu cầu nên làm giảm khả năng tập kết huyết khối của tiểu bào màng.

* Statin bình thường hoá sự sinh thrombin bằng cách giảm cholesterol máu, làm giảm kết dính tiểu cầu.

* Statin làm giảm nồng độ lipoprotein và fibrinogen huyết thanh nên làm giảm độ nhớt của máu, do vậy cải thiện dòng máu vành đặc biệt là giảm nguy cơ vi mạch.

* Statin làm giảm nồng độ của PAI-1 (vì nồng độ tăng sẽ có liên quan tới trạng thái prothrombin).

6. Tác dụng tân sinh mạch máu

Statin có thể thúc đẩy quá trình tân sinh mạch máu bằng cách huyết động học thông qua sự kích thích con đường tín hiệu Akt/eNOS, làm giảm sự lão hoá và thúc đẩy sự tăng sinh dòng nội mô gia tăng sự lưu thông của chúng trong tuỷ hoàn toàn bất nhân bản như ĐMV. Tiểu bào EPC di chuyển đến nhồi máu vị trí tân sinh mạch máu và biệt hoá thành TBNM làm gia tăng quá trình tân sinh mạch máu của mô tim mạch của bệnh nhân. Mariuca Vasa và cộng sự dùng atorvastatin liều 40 mg/ngày cho 15 BN bệnh ĐMV ổn định. Họ nhận thấy sự lưu thông tiểu bào EPC trong máu ngoại biên của BN tăng gấp 1,5 lần sau 1 tuần, và gấp 3 lần sau 4 tuần điểu trị. Ngoài ra, sự lưu thông tiểu bào tiền sinh tạo máu (hematopoietic progenitor cell) cũng gia tăng đáng kể sau 4 tuần.

7. Tác dụng chống viêm.

Statin - một nhóm thuốc hạ mỡ máu có tác dụng chống viêm

Viết bởi Biên tập viên

Thứ bảy, 15 Tháng 9 2012 09:51 - Lần cập nhật cuối: Thứ bảy, 15 Tháng 9 2012 15:12

Những tác dụng chống viêm trực tiếp có lẽ là phần lớn nhất của hoạt động chống viêm của nhóm thuốc statin, và đây là phần tác động giảm cholesterol của nó:

- * Statin ức chế sự xâm nhập của tế bào dendritic (TĐN) và tế bào T vào nội mô mạch máu, ngăn chặn sự biệt hóa TĐN thành ĐTB, và thúc đẩy hình thành tế bào theo chương trình của TĐN.

- * Statin ức chế các hiệu ứng hoạt hóa và sự biểu hiện yếu tố tiền viêm MCP-1 và TNF- α trong thành mạch. Tác dụng này liên quan với sự giảm hoạt hóa NF- κ B, là một yếu tố sao chép có liên quan với sự điều hòa biểu hiện E-selectin và sự trình diện của những cytokine tiền viêm khác như IL-1, TNF- α .

- * Statin làm giảm sự biểu hiện ICAM-1 của ĐTB, làm giảm sự chemotaxis IL-6, TNF- α và IL-1 β của TĐN.

- * Những statin hạ lipid cũng làm giảm sự biểu hiện và sự hoạt động của TF của ĐTB có nguy cơ TĐN.

- * Statin trực tiếp ức chế sự tham gia của phức hợp hoà hợp tổ chức chống lại loại II (major histocompatibility complex class-II, MHC-II), và như vậy, nó hoạt động như là yếu tố kìm hãm sự hoạt hóa tế bào T qua trung gian của MHC- II.

- * Statin làm giảm nồng độ hs-CRP có lẽ thông qua nhiều cơ chế: @ Gia tăng tốc độ thanh thải hoặc làm giảm sự tổng hợp / bài tiết của CRP, @ Làm giảm IL-1 β , IL-6, và TNF- α dẫn đến giảm tổng hợp CRP. Cùng với, sự làm giảm mức độ hoạt động của CRP trong quá trình viêm và XVD.

Như vậy, những rối loạn điều hòa miễn dịch trong xơ vữa động mạch (đặc trưng bởi sự tăng sản xuất interferon... bởi tế bào T) đóng vai trò quan trọng nhất trong một số bệnh tự miễn (viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ ...), và do statin có tác dụng điều hòa miễn dịch nên các nhà miễn dịch học đã đưa nhập XVD vào nhóm bệnh tự miễn đặc hiệu cơ quan (organ-specific autoimmune disease).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Allan R. Brasier et al (2002), "Vascular inflammation and the renin-angiotensin system", *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 22(8), pp. 1257-70.
2. Blake GJ, Ridker PM (2001), "Novel clinical markers of vascular wall inflammation", *Circulation*, 103, pp. 763-80.
3. Carl J. Vaughan et al (2004), "Update on Statin: 2003", *Circulation*, 110, pp. 886-892.
4. Carl P. Sparrow et al (2001), "Simvastatin has antiinflammatory and antiatherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering", *Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology*, 21, pp.115.
5. David C. Crossman (2004), "The pathophysiology of myocardial ischemia", *Heart*, (90), pp. 576-580.
6. David J. Maron et al (2000), "Current perspectives on statin", *Circulation*. 101, pp. 2077.
7. Deepak L. Bhatt, Eric J. Topol (2002), "Need to test the arterial inflammation hypothesis", *Circulation*, 106, pp. 136.
8. Dirkje W. Sommeijer et al (2004), "Anti-inflammatory and anticoagulant effects of pravastatin in patients with type 2 diabetes", *Diabetes Care*, (27), pp. 468-473.
9. Ennio Ongini et al (2004), "NO-releasing statin derivatives, a class of drugs showing enhanced antiproliferative and inflammatory properties", *PNAS*, pp. 8497-8502.
10. Evans M (2004), "Medical lipid-regulating therapy: current evidence, ongoing trials and future developments", *Drugs*, 64 (11), pp.1181-96.
11. Faergeman O (2004), "Evolution of statin therapy: an ongoing story", *European Heart Journal*, 25, pp. 3-7.
12. Hognestad A et al (2004), "Effects of conventional and aggressive statin treatment on markers of endothelial function and inflammation", *Clinical Cardiology*, 27 (4), pp. 199-203.
13. Jean Davignon (2004), "Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statin", *Circulation*, 109, pp. 39-43.
14. Jiang Li, Shui P. Zhao et al (2004), "Early effect of pravastatin on serum soluble CD40L, matrix metalloproteinase-9, CRP on patients with acute myocardial infarction", *Clinical Chemistry*, (50), pp. 1696-99.
15. Joukhadar C et al (2001), "Similar effects of atorvastatin, simvastatin and pravastatin on thrombogenic and inflammatory parameters in patients with hypercholesterolemia", *Thromb Haemost*

, 85 (1), pp. 47-51.

16. Juan Carlos Kaski (2004), "Pathophysiology and management of patient with cardiac syndrome X", *Circulation*, 20, pp. 25-31.

17. Julie K. Plenge et al (2002), "Inflammation reduced after just two weeks on statin drug", *Circulation*, pp. 82-89.

18. 18. Mariuca Vasa et al (2001), "Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease", *Circulation*, 103, pp. 2885-89.

19. Michael R. Ehrenstein et al (2005), "Statins for atherosclerosis - As good as it gets ?", *N EJM*, 352, pp. 73-75.

20. Patrick Vallance, Norman Chan (2001), "Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance", *Heart*, 85, pp. 342-350.

21. Paul E. Szmitko, Chao-Hung Wang et al (2003), "New markers of inflammation and endothelial cell activation", "Biomarkers of vascular disease linking inflammation to endothelial activation", *Circulation*, 108, pp. 1917-27, 2041-51.

22. Sidney C. Smith et al (2004), "CDC/AHA workshop on markers in inflammation and cardiovascular disease", *Circulation*, 110, pp. e550-e553.