Vi□t b□i Biên t□p viên
Th□ b□y, 15 Tháng 9 2012 09:51 - L□n c□p nh□t cu□i Th□ b□y, 15 Tháng 9 2012 15:12

BsCK2 Tr□n Lâm□

A. M□t s□ đ□c đi□m c□a nhóm thu□c statin

L□ch s□ c□a statin b□t đ□u t□ năm 1987 v□i th□ h□ đ□u tiên là lovastatin đã m□ ra m□t cu□c cách m□ng trong đi□u tr□ r□i lo□n lipid máu (RLLM). Statin là nhóm thu□c đ□□c kê đ□n ph□ bi□n nh□t do hi□u qu□ làm gi□m cholesterol toàn ph□n (TC) và LDL-C, s□ dung n□p và tính an toàn tuy□t v□i c□a nó. Nhóm thu□c này đ□□c chia thành 3 th□ h□:

- Th□ h□ 1: do lên men ho□c bán t□ng h□p, bao g□m lovastatin, simvastatin và pravastatin.

- Th□ h□ 2: do t□ng h□p racemic, g□m fluvastatin.

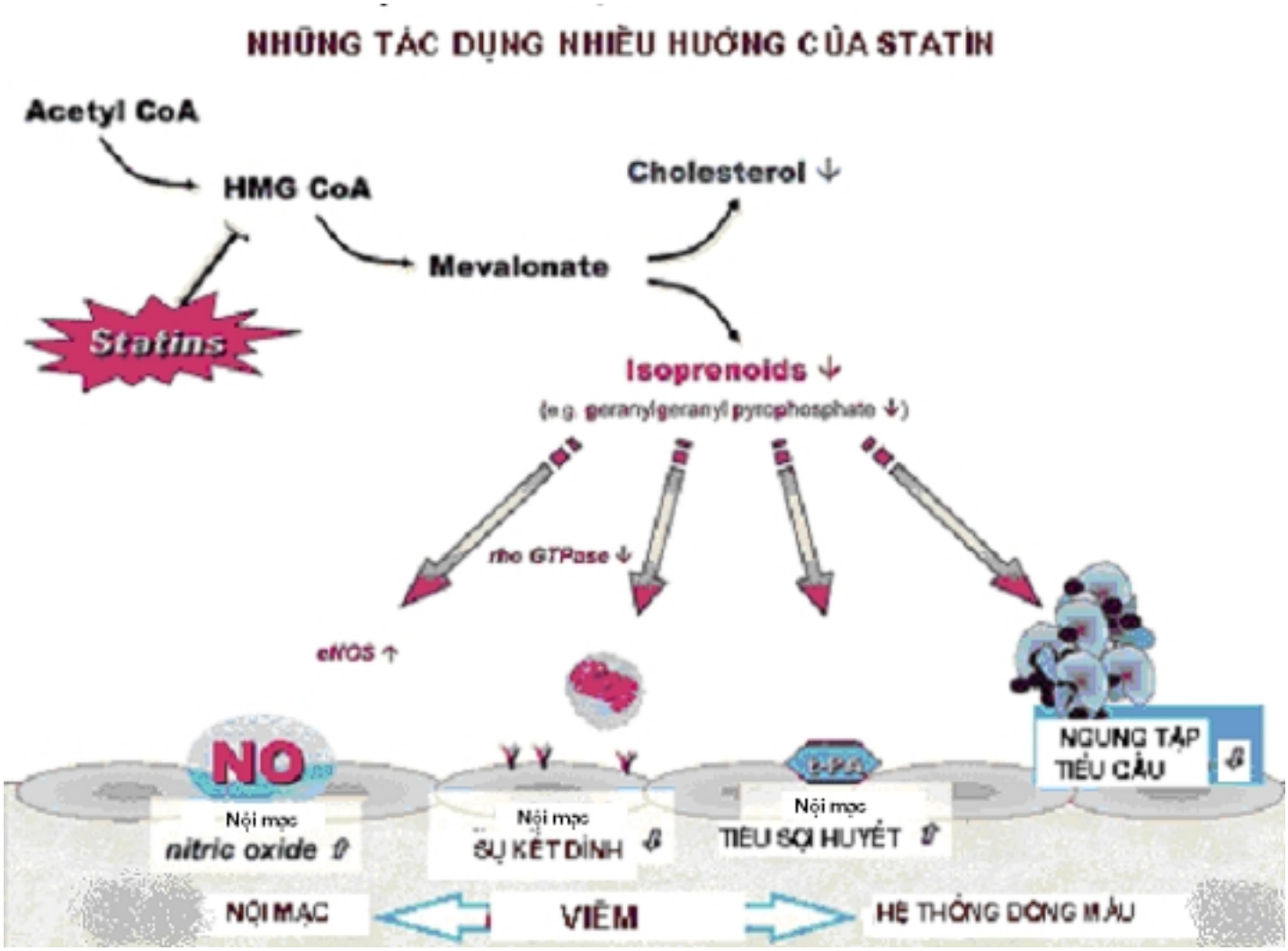
- Th□ h□ 3: do t□ng h□p đ□i quang, g□m cerivastatin (đã ng□ng l□u hành) và atovastatin, rosuvastatin và pitavastatin.

Lovastatin, simvastatin, atovastatin, và cerivastatin đ□□c chuy□n hóa ho□c chuy□n d□ng sinh h□c b□i h□ cytochrome P 450 (CYP) 3A4. Fluvastatin chuy□n hoá b□i CYP2C9, riêng pravastatin ít đ□□c chuy□n hoá b□i CYP. Pravastatin c□c k□ □a n□□c so v□i nh□ng statin khác, fluvastatin có nh□ng đ□c đi□m lý - hoá trung gian.

Tác d□ng quen bi□t c□a nhóm thu□c statin là □c ch□ c□nh tranh enzym 3-Hydroxy-3-MethylGlutaryl Coenzym A reductase (HMG-CoA reductase) làm ngăn c□n chuy□n HMG-CoA thành mevalonat c□n thi□t cho s□ t□ng h□p cholesterol n□i sinh. Gi□m n□ng đ□ TC kh□i kích s□ gia tăng t□ng h□p và b□c l□ th□ th□ c□a LDL-C, do đó, tăng giáng hoá LDL-C d□n đ□n gi□m đáng k□ n□ng đ□ LDL-C l□u hành trong máu. T□t c□ các statin đ□u làm gi□m n□ng đ□ LDL-C r□t hi□u qu□ t□ 25 đ□n 63% tu□ theo li□u. Trong đó, rosuvastatin làm gi□m n□ng đ□ TC và LDL-C m□nh nh□t, và làm tăng HDL-C nhi□u h□n so v□i b□t c□ thu□c nào dùng đ□n đ□c. Ngoài ra, statin □c ch□ s□ t□ng h□p apo B-100, làm gi□m s□ t□ng h□p nh□ng lipoprotein giàu triglyceride, làm tăng apo-A1. Đáp □ng đi□u tr□ v□i các statin có th□ th□y đ□□c trong vòng 1-2

tu□n, đ□t t□i đa trong vòng 4-6 tu□n, và duy trì trong su□t quá trình đi□u tr□ lâu dài. T□ tr□□c đ□n nay, ng□□i ta v□n coi đây là c□ ch□ □u tiên c□a statin góp ph□n đi□u tr□ b□nh tim m□ch.

Ngoài ra, nhóm thu□c này có hi□u qu□ làm gi□m nh□ng bi□n c□ thi□u máu c□c b□ trong m□t s□ qu□n th□ nguy c□ có nh□ng m□c cholesterol khác nhau. Nh□ng th□ nghi□m lâm sàng □ b□nh nhân (BN) có / hay không có b□nh đ□ng m□ch vành (ĐMV) và v□i tăng / hay không tăng cholesterol máu đã ch□ng minh m□t cách ch□c ch□n statin làm gi□m 30% nguy c□ t□□ng đ□i nh□ng bi□n c□ m□ch vành ch□ y□u, và nh□ng BN có nguy c□ ban đ□u cao h□n s□ h□□ng l□i ích tuy□t đ□i l□n h□n. Th□t v□y, ngoài hi□u qu□ làm gi□m cholesterol, statin còn nh□ng c□ ch□ tác d□ng khác r□t có ích v□i nhi□u tên g□i khác nhau là “tác d□ng không lipid”, “tác d□ng không ph□ thu□c cholesterol”, ho□c “tác d□ng đa h□□ng” (pleiotropic effect). “Tác d□ng đa h□□ng” c□a statin bao g□m c□i thi□n r□i lo□n ch□c năng n□i m□c (RLCNNM), tăng đ□ kh□ d□ng sinh h□c c□a nitric oxid (NO), ch□ng oxy hoá, □c ch□ nh□ng đáp □ng viêm, và □n đ□nh m□ng x□ v□a (hình 1).



Hình 1. Nh□ng tác d□ng đa h□□ng c□a statins□
(Ngu□n: Carl J. Vaughan et al (2004), "Update on Statin: 2003", Circulation, 110, pp. 86-892).

B. Nh□ng tác d□ng đa h□□ng c□a nhóm thu□c statin.

1. Tác d□ng trên ch□c năng n□i m□c.

Statin c□i thi□n ch□c năng n□i m□c thông qua nh□ng c□ ch□ liên quan đ□n s□ s□n xu□t NO và s□ dãn m□ch qua trung gian NO:

* Con đ□□ng qua trung gian Rho-kinase có m□t vai trò trung tâm trong RLCNNM và tăng co th□t c□a t□ bào c□ tr□n (TBCT) m□ch máu. S□ b□c l□ và ho□t đ□ng c□a eNOS b□ □c ch□ b□i Rho/Rho-kinase. Statin làm tăng ho□t tính c□a NO b□ng cách tr□c ti□p □c ch□ Rho.

* Statin kéo dài đ□ □n đ□nh c□a eNOS mRNA, làm tăng s□ sao mã c□a eNOS, nên kéo dài th□i gian n□a đ□i c□a eNOS.

* Do eNOS g□n vào nh□ng "hang nh□" trong t□ bào m□ch máu, t□i đó eNOS b□ phân hu□. Statin □c ch□ đ□□c ch□t phân hu□ eNOS, và nh□ v□y b□o v□ s□ v□ng b□n c□a eNOS.

* Statin tăng ho□t tính c□a t-PA, đi□u hoà s□ ti□t và tác d□ng c□a nh□ng ch□t gây co m□ch nh□ ET-1, angiotensinn II nên làm gi□m s□c c□n m□ch máu, c□i thi□n dòng máu vành và h□ th□ng.

Nghiên c□u th□c nghi□m cho th□y nh□ng con kh□ đ□□c đi□u tr□ b□ng pravastatin có ch□c năng giãn m□ch t□t h□n, ít đ□i th□c bào (ĐTB) □ l□p áo trong và áo gi□a h□n, ít canci hoá và ít tân sinh m□ch máu □ l□p áo trong h□n so v□i nh□ng con ch□ng có cùng nh□ng bi□n đ□i lipid t□□ng t□.

Nh□ng nghiên c□u lâm sàng trên ng□□i đã ch□ng minh tác d□ng c□a li□u pháp statin trên RLCNNM, ngay c□ sau khi tác d□ng h□ th□p lipid đã đ□t đ□n t□i đa; đi□u này ch□ng t□ nh□ng tác d□ng có l□i trên gi□□ng m□ch c□a statin đ□c l□p v□i tác d□ng gi□m cholesterol. Statin đi□u hoà lên s□ t□ng h□p NO c□a n□i m□c, và c□i thi□n s□ giãn m□ch vành ph□ thu□c n□i m□c sau m□t tháng đi□u tr□.

Nghiên c□u c□a Fabian và cs cho th□y simvastatin □nh h□□ng trên c□ s□ dãn m□ch qua trung gian dòng ch□y đ□ng m□ch cánh tay (brachial artery Flow Mediated Dilation - FMD) và thi□u máu c□c b□ c□ tim (TMCBCT) do g□ng s□c □ nh□ng b□nh nhân (BN) b□ H□i ch□ng X c□a tim (HCXT) có tăng cholesterol máu. Egashira và cs nh□n th□y s□ dãn m□ch ph□ thu□c n□i m□c c□a h□ th□ng vi m□ch vành c□i thi□n nhanh chóng sau khi dùng L- arginin cho BN. Nh□ v□y, RLCNNM trong HCXT có th□ là do gi□m t□ng h□p ho□c do gi□m phóng thích NO ho□c do c□ hai.

2. Tác d□ng ch□ng stress oxy hoá

* Statin □c ch□ sinh x□ v□a b□ng cách làm gi□m s□ t□o thành superoxide và nh□ng g□c oxy khác đi□u bi□n nhi□u con đ□□ng tín hi□u n□i bào.

* Statin đi□u hoà xu□ng s□ b□c l□ c□a th□ th□ LOX-1, và làm gi□m tác d□ng c□a oxLDL trên NF-B.

* Statin làm tăng ho□t đ□ng c□a ch□t ch□ng oxy hoá liên quan v□i HDL-C là paraoxonase.

* M□t s□ enzym hi□n di□n □ t□n th□□ng x□ v□a có liên quan đ□n s□ oxy hoá c□a LDL-C, bao

g□m nicotinamide adenine dinucleotide (NADPH) oxidase, 12/15 lipoxygenase và NO synthase. Statin làm cho TBCT m□ch máu gi□m phát sinh g□c t□ do b□ng cách □c ch□ ti□u đ□n v□ p22phox và nox1 c□a NADPH oxidase.

3. Tác d□ng □n đ□nh m□ng x□ v□a

* S□ ho□t đ□ng quá m□c c□a MMP-9 d□n đ□n s□ phá hu□ bao x□, m□t □n đ□nh và v□ m□ng x□ v□a. Statin □n đ□nh m□ng x□ v□a b□ng cách □c ch□ s□ ti□t MMP-9.

* Fluvastatin và lovastatin làm gi□m s□ b□c l□ MMP-1 □ t□ bào n□i m□c (TBNM) m□ch máu theo ph□□ng th□c ph□ thu□c th□i gian và ph□ thu□c li□u

* Fluvastatin và pravastatin làm gi□m s□ b□c l□ MMP-1, MMP-2 và MMP-9 c□a ĐTB □ l□p áo trong c□a nh□ng con th□ b□ tăng lipid máu, và làm tăng s□ s□n xu□t procollagen c□a TBCT.

* Pravastatin gây nên nh□ng bi□n đ□i thu□n l□i trên m□ng x□ v□a đ□ng m□ch c□nh □ ng□□i v□i ít ĐTB h□n, gi□m ho□t đ□ng c□a MMP-2, và tăng hàm l□□ng collagen cao h□n.

4. Tác d□ng □c ch□ tăng sinh t□ bào c□ tr□n

* Statin □c ch□ s□ tăng sinh c□a TBCT và nh□ng hi□n t□□ng khác d□n đ□n tái c□u trúc m□ch máu.

* Statin □c ch□ s□ s□n xu□t c□a nh□ng s□n ph□m mevalonate nh□ là isoprenoids □nh h□□ng đ□n quá trình tăng sinh t□ bào.

5. Tác d□ng ch□ng huy□t kh□i

* Statin làm gi□m s□ b□c l□ c□a y□u t□ mô (TF), làm gi□m s□ ho□t hoá ti□u c□u, s□ bi□n d□ng c□a h□ng c□u, và c□i thi□n ho□t đ□ng tiêu s□i huy□t b□ng cách b□o t□n ch□c năng n□i m□c.

* Statin làm gi□m s□n xu□t thromboxan A_2 , làm thay đ□i m□c cholesterol □ màng h□ng c□u và màng ti□u c□u nên làm gi□m kh□ năng t□o huy□t kh□i c□a t□ bào màng.

* Statin bình th□□ng hoá s□ sinh thrombin □ ng□□i b□ tăng cholesterol máu, làm gi□m k□t dính ti□u c□u.

* Statin làm gi□m n□ng đ□ lipoprotein và fibrinogen huy□t t□□ng nên làm gi□m đ□ nh□t c□a máu, do v□y c□i thi□n dòng máu vành đ□c bi□t là gi□□ng vi m□ch.

* Statin làm gi□m n□ng đ□ c□a PAI-1 (vì n□u tăng s□ có liên quan t□i tr□ng thái prothrombin).

6. Tác d□ng tân sinh m□ch máu

Statin có th□ thúc đ□y quá trình tân sinh m□ch máu b□ng cách huy đ□ng nh□ng t□ bào ti□n sinh n□i m□c (EPC) thông qua s□ kích thích con đ□□ng tín hi□u Akt/eNOS, làm gi□m s□ lão hoá và thúc đ□y s□ tăng sinh d□n đ□n gia tăng s□ l□□ng c□a chúng trong tu□n hoàn c□a b□nh nhân b□ b□nh ĐMV. T□ bào EPC di chuy□n đ□n nh□ng v□ trí tân sinh m□ch máu và bi□t hoá thành TBNM làm gia tăng quá trình tân sinh m□ch máu c□a mô thi□u máu c□c b□. Mariuca Vasa và cs s□ d□ng atorvastatin li□u 40 mg/ngày cho 15 BN b□ b□nh ĐMV □n đ□nh. H□ nh□n th□y s□ l□□ng t□ bào EPC trong máu ngo□i biên c□a BN tăng g□p 1,5 l□n sau 1 tu□n, và g□p 3 l□n sau 4 tu□n đi□u tr□. Ngoài ra, s□ l□□ng t□ bào ti□n sinh t□o máu (hematopoietic progenitor cell) cũng gia tăng đáng k□ sau 4 tu□n.

7. Tác d□ng ch□ng viêm.

Nh□ng tác d□ng ch□ng viêm tr□c ti□p có l□ là ph□□ng th□c ho□t đ□ng ch□ y□u c□a nhóm thu□c statin, và đ□c l□p v□i tác d□ng gi□m cholesterol c□a nó:

* Statin □c ch□ s□ xâm nh□p c□a t□ bào đ□n nhân (TBĐN) và t□ bào T vào n□i m□c m□ch máu, ngăn ch□n s□ bi□t hoá TBĐN thành ĐTB, và thúc đ□y hi□n t□□ng ch□t t□ bào theo ch□□ng trình c□a TBĐN.

* Statin □c ch□ đ□c hi□u s□ ho□t hoá và s□ b□c l□ y□u t□ ti□n viêm MCP-1 và TNF-α trong thành m□ch. Tác d□ng này liên quan v□i s□ gi□m ho□t hoá NF-B, là m□t y□u t□ sao chép có liên quan v□i s□ đi□u hoà b□c l□ E-selectin và s□ trình di□n c□a nh□ng cytokin ti□n viêm khác nh□ IL-1, TNF-a.

* Statin làm gi□m s□ b□c l□ ICAM-1 c□a ĐTB, làm gi□m s□ ch□ ti□t IL-6, TNF- a và IL-1b c□a TBĐN.

* Nh□ng statin □a lipid cũng làm gi□m s□ b□c l□ và s□ ho□t đ□ng c□a TF □ ĐTB có ngu□n g□c TBĐN.

* Statin tr□c ti□p □c ch□ s□ tham gia c□a ph□c h□p hoà h□p t□ ch□c ch□ y□u lo□i II (major histocompatibility complex class-II, MHC-II), và nh□ v□y, nó ho□t đ□ng nh□ là y□u t□ ki□m hãm s□ ho□t hoá t□ bào T qua trung gian c□a MHC- II.

* Statin làm gi□m n□ng đ□ hs-CRP có l□ thông qua nhi□u c□ ch□: @ Gia tăng t□c đ□ thanh th□i ho□c làm gi□m s□ t□ng h□p / bài ti□t c□a CRP, @ Làm gi□m IL-1b, IL-6, và TNF-a d□n đ□n gi□m t□ng h□p CRP. Cu□i cùng, s□ làm gi□m m□i ho□t đ□ng c□a CRP trong quá trình viêm và XVĐM.

Nh□ v□y, nh□ng r□i lo□n đi□u hoà mi□n d□ch trong x□ v□a đ□ng m□ch (đ□c tr□ng b□i s□ tăng s□n xu□t interferon...b□i t□ bào T) t□□ng t□ nh□ trong m□t s□ b□nh t□ mi□n (viêm kh□p d□ng th□p, lupus ban đ□...), và do statin có tác d□ng đi□u hoà mi□n d□ch nên các nhà mi□n d□ch h□c đã đ□ ngh□ x□p XVĐM vào nhóm b□nh t□ mi□n đ□c hi□u c□ quan (organ-specific autoimmune disease).

TÀI LI□U THAM KH□O

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*, 89, 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 antinflammatory 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. Tipol (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*, 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), “Benificial 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.