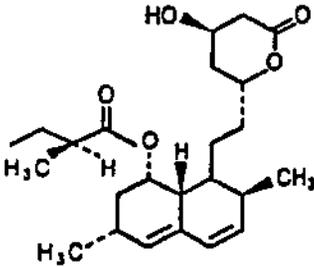


Lovastatin

Synonym:

Chemische Formel:



Handelspräparat:

MSD:

Mevinacor 10/-40 mg Tabletten

Indikationen:

Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel im Serum; bei primärer Hypercholesterinämie; bei kombinierter Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, wenn die Hypercholesterinämie im Vordergrund steht.

Kontraindikationen:

Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil dieser Arzneimittel; aktive Lebererkrankung oder persistierende Erhöhung der Serum-Transaminasen unklarer Genese, Cholestase; Myopathie; Schwangerschaft und Stillperiode; Kinder

Wirkungscharakter:

Lovastatin ist ein Fermentationsprodukt aus dem Bodenpilz *Aspergillus terreus* und die inaktive Vorstufe einer hochspezifischen Verbindung, welche die endogene Cholesterinsynthese hemmt. Die biologisch aktive Form entsteht unmittelbar nach der gastrointestinalen Resorption *in vivo*. Diese inhibiert kompetitiv die 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)-Reduktase. Die Aktivität dieses Schlüsselenzyms bestimmt die Bildung von Mevalonsäure und daher das Ausmaß der Neusynthese von Cholesterin. Die Hemmung dieses »Schrittmacher«-Enzyms der Cholesterinsynthese durch Lovastatin führt zu einer Abnahme der intrazellulären Cholesterinkonzentration. Diese signalisiert der Zelle, daß vermehrt Cholesterin, welches im Gefäßsystem hauptsächlich in Form der LDL transportiert wird, über ein spezialisiertes Transportsystem in der Zellmembran - die LDL-Rezeptoren - von außen in die Zelle transportiert werden muß. Durch Geninduktion kommt es daher zu einer gesteigerten Neusynthese von LDL-Rezeptoren, wodurch die vermehrte Aufnahme von zirkulierenden LDL in die Zelle ermöglicht wird. Eine Senkung der Lipidspiegel tritt sowohl bei normalen als auch bei erhöhten Ausgangswerten auf.

Stoffwechselverhalten:

Nach einer oralen Gabe wurden beim Menschen 10% der Dosis mit dem Harn und 83% über die Faeces ausgeschieden. Die Resorptionsrate einer oralen Gabe beträgt in Tierversuchen im Mittel etwa 30%. Es

besteht ein ausgeprägter First-pass-Effekt und eine Plasmaproteinbindung > 95%. Folgende aktive Hauptmetaboliten wurden im Plasma nachgewiesen: das Beta-Hydroxysäurederivat, das 6-Hydroxy-Derivat, das 6-Hydroxy-methyl- und das 6-Exomethylenderivat.

Bioverfügbarkeit:

Weniger als 5% der verabreichten Dosis erreicht den großen Kreislauf in Form von aktiven Inhibitoren.

Toxizität:

Die orale LD₅₀ von Lovastatin bei Mäusen beträgt 20 g/kg.

Die maximal eingenommene Dosis betrug 5-6 g Lovastatin ohne spezifische Symptome oder Folgeerscheinungen.

Nebenwirkungen:

Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch oder bei chronischer Intoxikation können folgende Nebenwirkungen auftreten: In kontrollierten klinischen Studien traten mit einer Häufigkeit von über 1% auf: Blähungen, Durchfall, Verstopfung, Übelkeit, Dyspepsie, Schwindel, Verschwommensehen, Kopfschmerzen, Muskelkrämpfe, Myalgien, Hautausschlag und Bauchschmerzen. Mit einer Häufigkeit von 0,5-1 % traten folgende unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf: Müdigkeit, Juckreiz, Mundtrockenheit, Sodbrennen, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit und Geschmacksstörungen (Veränderung der Geschmacksempfindung). In seltenen Fällen wurden Myopathien und Rhabdomyolysen beobachtet.

Zusätzlich wurde über folgende Nebenwirkungen berichtet: Hepatitis, cholestatischer Ikterus, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Parästhesien, psychische Störungen (einschließlich Angstzustände), in Einzelfällen Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse.

Selten wurde über ein offensichtliches Hypersensitivitätssyndrom berichtet, das mit einem oder mehreren der folgenden Symptome einherging: Anaphylaxie, Angioödem, Lupus-ähnliches Syndrom, Polymyalgia rheumatica, Arthritis, Arthralgie, Urtikaria, Asthenie, Photosensitivität, Fieber, Gesichtsrötung, Schüttelfröst, Dyspnoe, allgemeines Krankheitsgefühl sowie Thrombozytopenie, Leukozytopenie, hämolytische Anämie, positive antinukleäre Antikörper und Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit. Anstieg der Serum-Transaminasenwerte und CK-Erhöhung (selten).

Nachweis:

Massenspektrometer

Therapie:

Entgiftende Maßnahmen, Kohlepulvis, ggf. Magenspülung. Eine spezifische Therapie ist nicht bekannt.

Literatur:

BRADFORD, R. H. et al.: Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) Study Results. Arch. Intern. Med. 151: 43-49(1991)

MOORE, R. N., BIGAM, G., CHAN, J. K., HOGG, A. M., NAKASHIMA, T. T., VEDERAS, J. C.: Biosynthesis of the hypocholesterolemic agent mevinoxin by aspergillus terreus. Determination of the origin of carbon hydrogen, and oxygen atoms by ¹³C NMR and mass spectrometry. J. Am. Chem. Soc. 107: 3694-3701 (1985)

THIERY, J., BASTEN, A., SOMMERBURG, C., SEIDEL, D.: Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lovastatin bei primärer Hypercholesterinämie. Dtsch. med. Wschr. 116 (23): 887-894 (1991)

TOBERT, J. A.: Efficacy and long-term adverse effect pattern of lovastatin. Am. J. Cardiol. 62: 28J-34J (1988)

TOBERT, J. A. et al.: Clinical Experience with Lovastatin. Am. J. Cardiol. 65: 23F-26F (1990)