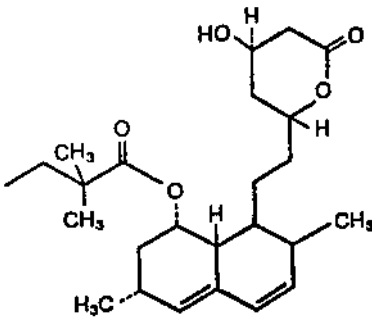


Simvastatin

Synonym:

[1S-(1 alpha, 3 alpha, 7 beta, 8 beta (2S*, 4 S*), 8 alpha, beta)]-1,2,3,7,8, 8 alpha-hexahydro-3, 7-dimethyl-8-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl) ethyl]-1-1-naphthalenyl 2,2-dimethylbutanoat

Chemische Formel:



Summenformel:

C₂₅ H₃₈ O₅

Molekulargewicht: 418,57

Handelspräparate:

Boehringer Ingelheim:

Denan 5 mg/-10 mg/-20 mg/-40 mg Filmtabletten

Dieckmann:

Zocor 5 mg/-10 mg/-20 mg/-40 mg Filmtabletten

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:

Aktive Lebererkrankungen, Cholestase, persistierende Erhöhung der Serum-Transaminasen unklarer Genese, Myopathie, Schwangerschaft, Stillzeit

Wirkungscharakter:

Simvastatin ist ein Fermentationsprodukt aus dem Bodenpilz *Aspergillus terreus* und die inaktive Vorstufe einer hochspezifischen Verbindung, welche die endogene Cholesterinsynthese hemmt. Nach oraler Aufnahme wird Simvastatin, ein inaktives Lacton, zur entsprechenden Betahydroxysäure hydrolysiert. Dieser Hauptmetabolit ist ein Inhibitor der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)-Reduktase; hierbei handelt es sich um ein Enzym, das einen frühen und geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Biosynthese des Cholesterins katalysiert.

Die Hemmung dieses »Schrittmacher«-Enzyms der Cholesterinsynthese durch Simvastatin 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 oraler Gabe wurden beim Menschen 10% der Dosis mit dem Harn und 60 % über die Faeces ausgeschieden. Es besteht ein ausgeprägter First-pass-Effekt (Leber = Wirkort) und eine Plasmaproteinbindung > 94 %. Weniger als 5 % der verabreichten Dosis erreicht den großen Kreislauf in Form von aktiven Inhibitoren. Der Hauptmetabolit ist das Beta-Hydroxysäurederivat.

Toxizität:

LD₅₀ p.o.: Mäuse ca. 3,8 g/kg KG, Ratten ca. 5 g/kg KG.
Therapeutische Dosis: 0,8 mg/kg (basierend auf 50 kg KG)

Nebenwirkungen:

Folgende Nebenwirkungen können bei bestimmungsgemäßem Gebrauch oder bei chronischer Intoxikation auftreten:

Häufigkeit von 1 % oder mehr: Bauchschmerzen, Verstopfung, Blähungen und Übelkeit, Erhöhungen der Transaminasenwerte

Bei 0,5-0,9 %: Müdigkeit, Sodbrennen, Verdauungsstörungen, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Durchfall und Hautausschlag.

In seltenen Einzelfällen wurden eine vorübergehende arterielle Hypotonie und Erhöhung des Serum-CK sowie Haarausfall beobachtet.

Beim Hund traten im hohen Dosisbereich vereinzelt Linsentrübungen auf.

Nekrosen der Skelettmuskulatur traten in einer Studie bei Ratten nach einer Gabe von 2x 90 mg/kg auf; hierbei handelt es sich jedoch um eine letale Dosis.

Nachweis:

HPLC; Dünnschichtchromatographie

Therapie:

Primäre Giftentfernung durch Magenspülung, Gabe von Medizinalkohol und Glaubersalz. Serum-Transaminasen- und CK-Überwachung. Ein spezielles Antidot ist nicht bekannt.