

## Plejotropowe działanie statyn

Mariusz Gąsior<sup>1</sup>, Agata D. Czekaj<sup>2</sup>, Katarzyna Przybylska<sup>2</sup>, Agata M. Janecka<sup>2</sup>, Łukasz Siedlecki<sup>2</sup>

<sup>1</sup>III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu

<sup>2</sup>Koło Naukowe Studenckiego Towarzystwa Naukowego przy III Katedrze i Oddziale Klinicznym Kardiologii Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu

**Statyny, czyli inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A, wprowadzono do leczenia jako leki hipolipemizujące. Od tego momentu poznano wiele działań statyn niezależnych od mechanizmu obniżania stężenia cholesterolu. Plejotropizm leków z tej grupy przejawia się między innymi działaniem ochronnym na śródbłonek naczyniowy, stabilizacją blaszki miażdżycowej, efektem przeciwzapalnym oraz wpływem na układ krzepnięcia i fibrynolizy.**

**Działanie statyn wykorzystuje się w pierwotnej i wtórnej prewencji choroby wieńcowej, udaru niedokrwiennej, a także w zapobieganiu powikłaniom naczyniowym u chorych na cukrzycę. W przyszłości, być może, znajdą zastosowanie w leczeniu chorób autoimmunologicznych, neurodegeneracyjnych czy w transplantologii. Siła działania statyn zależy od rodzaju preparatu oraz od dawki. Zastosowanie dużych dawek wiąże się z większą skutecznością, ale także zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak zaburzenia żołądkowo-jelitowe, wzrost stężenia transaminaz, miopatia, a w skrajnych przypadkach nawet rhabdomioliza. Ze względu na wielokierunkowość działań statyn wykazują duży potencjał terapeutyczny. Obecnie są szeroko stosowane w kardiologii, ale ich przyszłość będzie prawdopodobnie związana również z innymi dziedzinami medycyny.**

*Choroby Serca i Naczyń 2008, 5 (3), 141–145*

**Słowa kluczowe:** statyny, działanie plejotropowe

### WPROWADZENIE

Statyny to grupa leków coraz częściej stosowanych we współczesnej kardiologii. Ich działanie polega na hamowaniu reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA, *hydroxy-methylglutaryl coenzyme A*) — kluczowego enzymu w procesie powstawania endogennego cholesterolu. Prowadzi to do zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji LDL, ale również cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz wzrostu stężenia cholesterolu frakcji HDL [1]. Poza efektem hipolipemizującym wykazują działanie wielokierunkowe (plejotropowe), między innymi

hamując oksydację lipidów, reakcję zapalną i tworzenie zakrzepu. Oprócz tego zwiększają syntezę tlenku azotu (NO, *nitric oxide*), poprawiają funkcję śródbłonna i stabilizują blaszkę miażdżycową [2].

### PLEJOTROPOWE DZIAŁANIE STATYN

#### Wpływ na śródbłonek

Statyny działają ochronnie na śródbłonek naczyniowy oraz pobudzają procesy jego regeneracji. Kluczową rolę w protekcji śródbłonna naczyniowego odgrywa synteza NO, który wykazuje działanie przeciwzakrzepowe i rozkurczające na naczynia [2]. Zaburzenia w zakresie syntezy, uwalniania i aktywności NO prowadzą do występowania paradoksalnego skurczu naczyń w odpowiedzi na acetylocholiny. Jest to jeden z wczesnych objawów uszkodzenia śródbłonna i rozpoczyna proces tworzenia blaszki miażdżycowej. Statyny, poprzez obniżenie stężenia cho-

#### Adres do korespondencji:

Agata Czekaj  
Koło Naukowe Studenckiego Towarzystwa Naukowego  
przy III Katedrze i Oddziale Klinicznym Kardiologii  
Śląskie Centrum Chorób Serca  
ul. Szpitalna 2, 41–800 Zabrze  
tel.: 0 504 533 544  
e-mail: agata\_cz@vp.pl

lesterolu frakcji LDL w surowicy, powodują wzrost bioaktywności NO w komórkach śródbłonna. Działanie to jest osiągnięte między innymi przez zwiększenie gęstości receptorów śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*), jak również stabilizację mRNA dla eNOS. Wykazują one także właściwości antyoksydacyjne, zapobiegając powstawaniu działających cytotoxicznie oksydowanych frakcji LDL, VLDL i HDL [3].

Statyny prowadzą do odnowy śródbłonna naczyniowego, pobudzając migrację komórek sąsiadujących z miejscem uszkodzenia oraz zwiększając uwalnianie i żywotność komórek progenitorowych endotelium pochodzących ze szpiku kostnego. Mechanizm ten prowadzi również do pobudzenia procesu angiogenezy w miejscach objętych niedokrwieniem [2].

### Działanie przeciwzapalne

Efekt przeciwzapalny jest osiągany przez oddziaływanie na wiele mechanizmów odpowiedzi immunologicznej, między innymi przez ograniczenie liczby komórek zapalnych w obrębie blaszki miażdżycowej i hamowanie aktywacji makrofagów produkujących enzymy proteolityczne. Wpływ statyn na limfocyty T wyraża się hamowaniem pomocniczych limfocytów T klasy 1 (Th-1), stymulujących odpowiedź zapalną, i pobudzeniem pomocniczych limfocytów T klasy 2 (Th-2), produkujących cytokiny przeciwzapalne. Prowadzą one również do zmniejszenia ekspresji cząsteczek adhezyjnych, takich jak: cząsteczki adhezji międzykomórkowej 1 (ICAM-1, *intercellular cell adhesion molecule 1*), E-selektyna czy P-selektyna. Niezależnie od działania hipolipemizującego statyny obniżają stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) w surowicy, przez co zapobiegają progresji miażdżycy, dysfunkcji śródbłonna oraz procesom prozakrzepowym [2].

### Działanie antykoagulacyjne

Statyny działają wielokierunkowo na układ krzepnięcia. Obniżając stężenie cholesterolu frakcji LDL, zmniejszają zależne od adenylozodifosforanu (ADP, *adenosine diphosphate*) wiązanie fibrynogenu z płytkami krwi i tym samym hamują ich agregację. Efekt antyagregacyjny wiąże się także ze zwiększeniem biodostępności NO oraz hamowaniem syntezy izoprenoidów [4]. Pod wpływem statyn dochodzi do nasilenia ekspresji trombomoduliny na powierzchni komórek oraz hamowania ekspresji czynnika tkankowego na powierzchni komórek śródbłonna (m.in. poprzez zmniejszenie stężeń CD40 i CRP), co pro-

wadzi do hamowania powstawania trombiny [2, 4]. Obniżają one stężenia czynnika VII, Va i czynnika von Willebranda (vWF, *von Willebrand factor*), hamują aktywację czynnika XIII oraz aktywację protrombiny. Statyny modulują działanie nie tylko układu krzepnięcia, ale również fibrynolizy. Hamowanie ekspresji inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI, *plasminogen activator inhibitor*) i nasilenie ekspresji tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA, *tissue plasminogen activator*) prowadzi do zwiększenia aktywności fibrynolitycznej osocza [2].

### Stabilizacja blaszki miażdżycowej

Statyny, obniżając stężenie cholesterolu frakcji LDL, przyczyniają się do zmniejszenia zawartości lipidów w rdzeniu blaszki miażdżycowej. Hamują oksydację LDL oraz powstawanie komórek piankowatych i zmniejszają produkcję metaloproteinaz (enzymów powodujących osłabienie i pęknięcie pokrywy blaszki miażdżycowej) przez makrofagi. Wszystkie powyższe działania prowadzą do stabilizacji blaszki miażdżycowej [3].

### Immunomodulacja

Dokładny mechanizm immunomodulujący działania statyn nie został jeszcze poznany. Zaobserwowano, że zmniejszają one ekspresję antygenów głównego układu zgodności tkankowej klasy II (MHC II, *major histocompatibility II*) na komórkach śródbłonna i makrofagach. Być może, efekt ten odpowiada za zmniejszenie częstości odrzutów i obniżenie śmiertelności u chorych po transplantacji serca leczonych statynami [3, 5].

### Hamowanie proliferacji mięśniówki lewej komory

W badaniach na szczurach udowodniono, że statyny hamują indukowaną wlewem angiotensyny II hipertrofię mięśnia sercowego [3].

### ZASTOSOWANIE STATYN

Statyny to podstawowa grupa leków stosowanych zarówno w pierwotnej, jak i we wtórnej prewencji choroby wieńcowej. Zmniejszają ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych poprzez spowolnienie rozwoju, a nawet redukcję blaszki miażdżycowej w naczyniach wieńcowych i w pomostach aortalno-wieńcowych. Skutkuje to zmniejszeniem zachorowalności i śmiertelności pacjentów z grupy wysokiego ryzyka rozwoju choroby wieńcowej, chorych po przebytych zawałach serca oraz z niestabilną chorobą wieńcową. Statyny obniżają również ryzy-

ko wystąpienia ciężkich powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z zawałem serca bez załamka Q w zapisie elektrokardiograficznym (EKG). Ze względów ekonomicznych powinny one stanowić podstawową grupę leków w prewencji wtórnej choroby wieńcowej, a w prewencji pierwotnej powinny być zarezerwowane dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka [6–8].

U chorych na cukrzycę typu 2 stopień ochronnego działania statyn na układ sercowo-naczyniowy oraz krążenie mózgowe zależy głównie od wyrównania cukrzycy, wieku chorych i współistnienia schorzeń towarzyszących. Jak dotąd, nie opracowano jednoznacznych wytycznych normujących sposób podawania statyn w tej grupie pacjentów [6]. W niektórych badaniach potwierdzono skuteczność stosowania statyn w prewencji udaru niedokrwiennego mózgu, szczególnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową, jednak korelacja między dyslipidemią a ryzykiem wystąpienia powikłań mózgowych nie jest ściśle udokumentowana [9].

Podjęto wiele prób klinicznych dotyczących wykorzystania działania immunomodulującego statyn w leczeniu chorób z autoagresji. We wstępnych badaniach ujawniono pozytywny wpływ na regresję ognisk stwardnienia rozsianego poprzez wygaszanie odpowiedzi immunologicznej w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) [6]. Ich działanie nie ogranicza się jedynie do funkcji przeciwzapalnej, ale przypisuje się im również rolę neuroprotekcijną. W przyszłości można to wykorzystać w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera [10]. Istnieją próby wykorzystania działania przeciwzapalnego statyn w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Podawane ze standardowymi lekami modyfikującymi przebieg choroby nie tylko zmniejszają wskaźniki odczynu zapalnego, ale także wpływają na poprawę stanu klinicznego pacjentów [6, 10]. Rola supresyjna statyn budzi nadzieje na wykorzystanie ich w transplantologii [5].

W badaniach *in vitro* stwierdzono hamujące działanie statyn na funkcję osteoklastów, natomiast we wstępnych badaniach na myszach wykazano pozytywny wpływ tych leków na formowanie się kości. Oznacza to możliwość prewencji lub nawet leczenia osteoporozy. Brakuje obecnie jednoznacznych dowodów obniżenia ryzyka złamań kości przez leki z tej grupy [6].

Doniesienia pochodzące z badań dotyczących wpływu statyn na procesy nowotworzenia są niejednoznaczne. Część badaczy twierdzi, że zwiększają ryzyko wystąpienia

raka piersi, czemu zaprzeczają badania innych naukowców, którzy sugerują nawet ich ochronną rolę względem wystąpienia choroby nowotworowej [6, 11]. W badaniach *in vitro* wykazano pewne właściwości lipofilne statyn w stosunku do niektórych komórek nowotworowych, hamując ich proliferację i przekaźnictwo sygnałów [12].

W badaniu populacyjnym przeprowadzonym w Japonii wykazano zmniejszenie śmiertelności w grupie pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, jednak ze względu na specyfikę tego typu badań, w celu potwierdzenia tezy, należałoby wykonać badanie prospektywne [13].

W badaniach, w których porównywano skuteczność działania atorwastatyny, fluwastatyny, lowastatyny, prawastatyny i simwastatyny, dowiedziono, że najsilniejsze działanie hipolipemizujące wykazują atorwastatyna i simwastatyna. Przyjmuje się, że każde podwojenie dawki statyny powoduje obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 6%. Istnieją dowody, że u pacjentów, którzy wymagają obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL o więcej niż 50%, skuteczna jest jedynie atorwastatyna w dobowej dawce 80 mg. Jednak, w zestawieniu z simwastatyną stosowaną w tej samej dawce, wywołuje więcej działań niepożądanych, głównie pod postacią zaburzeń żołądkowo-jelitowych i znacznego podwyższenia aktywności transaminaz. Nieco słabsze efekty leczenia powodują lowastatyna i prawastatyna, natomiast najsłabsze działanie wykazuje fluwastatyna [1].

Terapię statynami rozpoczyna się zazwyczaj od 20 mg na dobę, a w przypadku atorwastatyny — 10 mg. Maksymalna zalecana dawka to 80 mg na dobę. Największą skuteczność osiąga się, stosując leki jednorazowo wieczorem lub przed snem [1].

Wykazano, że u pacjentów z grup wysokiego ryzyka z chorobą wieńcową większe korzyści przynosi stosowanie dużych dawek statyn. Efektem jest znaczne obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL i zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL, co prowadzi do regresji blaszki miażdżycowej [14]. U pacjentów po ostrym zespole wieńcowym wczesna, intensywne terapia statynami, w porównaniu ze standardowymi dawkami, znacznie zmniejsza śmiertelność i liczbę incydentów sercowo-naczyniowych [8].

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE STATYN

Jednym z najpoważniejszych działań niepożądanych statyn jest miopatia. Objawia się bólami mięśni i osłabieniem siły mięśniowej, podwyższeniem stężenia kinazy kreatynowej (CK, *creatine kinase*) w surowicy, a w skrajnych

przypadkach — rabdomiolizą, która jest stanem zagrożenia życia.

Dokładny mechanizm, prowadzący do wystąpienia miopatii u pacjentów leczonych statynami, jest nieznany. Być może rolę odgrywa tu utrata stabilizacji błony komórkowej miocytów wskutek obniżenia stężenia cholesterolu [15]. Inną przyczyną mogą być zaburzenie syntezy koenzymu Q10, stanowiącego fragment mitochondrialnego łańcucha oddechowego, lub zaburzenie syntezy białek wiążących GTP (*guanosine triphosphate*), odpowiedzialnych za regulację apoptozy [3, 16, 17].

Częstość mialgii (objawy ze strony układu mięśniowo-szkieletowego bez wzrostu stężenia CK) wśród pacjentów leczonych statynami wynosi 1,1–5% [18]. Wzrost stężenia CK w surowicy (< 10-krotnie przekroczona górna granica normy) występuje u 0,9% chorych, natomiast śmiertelna rabdomioliza zdarza się z częstością 0,15 na 1 000 000 [18].

Działanie uszkadzające mięśnie zależy od dawki. Zastosowanie większej dawki leku wiąże się z wyższym ryzykiem miopatii. Po przerwaniu terapii objawy bólu mięśni cofają się, a stężenie CK wraca do normy, jeśli tylko nie doszło do rozwoju rabdomiolizy. Dlatego istotne jest poinformowanie pacjenta o konieczności zgłaszania wszelkich dolegliwości ze strony układu mięśniowo-szkieletowego. W razie ich wystąpienia należy oznaczyć stężenie CK, a gdy 3-krotnie przekroczy górną granicę normy, należy przerwać leczenie. Regularne oznaczanie stężenia CK u pacjentów bez objawów wydaje się bezcelowe [17].

Na wystąpienie objawów miopatii bardziej narażone są osoby w starszym wieku (> 80 lat), płci żeńskiej, szczupłe, cierpiące na choroby układowe, takie jak cukrzyca czy

przewlekła niewydolność nerek. Ryzyko miopatii wzrasta w przypadku równoczesnego stosowaniu takich leków, jak: fibraty (zwłaszcza gemfibrozyl), niacyna, cyklosporyna, itrakonazol, ketokonazol, makrolidy, erytromycyna i klarytromycyna, werapamil, amiodaron [17].

Statyny mogą również powodować wzrost stężenia transaminaz w surowicy. Efekt ten zależy od dawki i występuje z częstością 0,5–2%. W przypadku odstawienia leku stężenie transaminaz powraca do normy. Nie obserwuje się rozwoju niewydolności wątroby, mimo to ciężkie choroby wątroby i cholestaza stanowią przeciwwskazanie do stosowania leków z tej grupy [17].

Mniej poważnymi, ale występującymi częściej, działaniami niepożądanymi są przejściowe zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, wzdęcia, mdłości, zaparcia, biegunki). Pacjenci mogą się również skarżyć na ból głowy, zaburzenia snu, objawy zespołu pozapiramidowego, depresję, rumień skóry. Stwierdzono związek między stosowaniem inhibitorów reduktazy HMG-CoA a polineuropatią [19].

Jak wszystkie leki, statyny nie są wolne od działań niepożądanych, jednak większość pacjentów je toleruje, a właściwe zastosowanie w wybranych grupach chorych znacząco obniża ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

## PODSUMOWANIE

Statyny nie są grupą leków, które mogą w „cudowny sposób” wyleczyć wszystkie patologie naczyniowe, ale ze względu na wielokierunkowość działań wykazują ogromny potencjał terapeutyczny. Może to w przyszłości stanowić podłoże dla wielu nowych możliwości leczniczych i pozwolić na wykorzystanie ich również w innych dziedzinach medycyny [6].

## PIŚMIENNICTWO

- Helfand M., Carson S., Kelley C. Drug Class Review on HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins). Final Report. Oregon Health & Science University, August 2006.
- Ray K.K., Cannon C.P. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 1425–1433.
- Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004; 109: III39–III43.
- Bonetta P.O., Lerman L.O., Napoli C., Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering — are they clinically relevant? *Eur. Heart J.* 2003; 24: 225–248.
- Mach F. Statins as immunomodulatory agents. *Circulation* 2004; 109: II15–II17.
- Rutishauser J. The role of statins in clinical medicine — LDL-cholesterol lowering and beyond. *Swiss Med. Wkly.* 2006; 136: 41–49.
- Robinson J.G., Smith B., Maheshwari N., Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 1855–1862.
- Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. i wsp. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1495–1504.
- Amarencu P., Tonkin A.M. Statins for stroke prevention: disappointment and hope. *Circulation* 2004; 109: III44–III49.
- Weber M.S., Stuve O., Neuhaus O., Hartung H.-P., Zamvil S.S. Spotlight on statins. *Int. MS J.* 2007; 14: 93–97.
- Vaughan C.J., Gotto A.M. Jr. Update on statins: 2003. *Circulation* 2004; 110: 886–892.
- Campbell M.J., Esserman L.J., Zhou Y. i wsp. Breast cancer growth prevention by statins. *Cancer Res.* 2006; 66: 8707–8714.
- Ishida W., Kajiwara T., Ishii M. i wsp. Decrease in mortality rate of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) with statin use: a population-based analysis in Japan. *Tohoku J. Exp. Med.* 200; 212: 265–273.

14. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. i wsp. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID Trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–1565.
15. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. i wsp. STELLAR Study Group Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 152–160.
16. Tomlinson S.S., Mangione K.K. Potential adverse effects of statins on muscle. *Physiol. Ther.* 2005; 85: 459–465.
17. Cleeman J.I., Lenfant C., Pasternak R.C., Smith S.C. Jr, Bairey-Merz C.N., Grundy S.M. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* 2002; 106: 1024–1028.
18. Kashani A., Phillips C.O., Foody J.M. i wsp. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006; 114: 2788–2797.
19. Silverberg C. Atorvastatin-induced polyneuropathy. *Ann. Inter. Med.* 2003; 139: 792–793.

