

Statíny v liečbe neurologických ochorení

L. Lisý

Súhrn

Pri klinickom použití statínov sa postupne ukázal ich účinok nielen na zníženie hladiny cholesterolu, ale aj na mnohé iné dôležité homeostatické mechanizmy v organizme. Ich použitie v neurológii je hlavne v prevencii cievnych mozgových príhod. Postupne sa začal využívať ich neuroprotektívny účinok v liečbe neurodegeneratívnych ochorení. Imunomodulačné účinky statínov sú využívané pri liečbe zápalových ochorení nervového systému, zvlášť pri ochorení typu sclerosis multiplex. Rozšírilo sa použitie statínov aj v iných medicínskych odboroch. Sú dobre tolerované a závažnejšie vedľajšie účinky sú zriedkavé.

Kľúčové slová

statíny – cievne mozgové príhody – neurodegeneratívne ochorenia – sclerosis multiplex

Summary

Statins in the treatment of neurological diseases. Clinical experience with statins showed that, apart from their effect on cholesterol level reduction, this drug group also impacts on a range of other important homeostatic mechanisms. The main use in neurology is in cerebrovascular events prevention. Their neuroprotective effect became useful in the treatment of neurodegenerative diseases. Immunomodulatory effects of statins are used to treat inflammatory diseases of nervous system, particularly sclerosis multiplex. Statins are used in other medical fields as well. Statins are well tolerated and serious adverse events are rare.

Keywords

statins – cerebrovascular events – neurodegenerative diseases – sclerosis multiplex

Uplynulo viac než 20 rokov od zavedenia prvého statínu do klinickej praxe pre liečbu dyslipidémie rizikových pacientov pre kardiovaskulárne ochorenia. Odvtedy sa vykonali mnohé klinické štúdie s inhibítormi 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzym A reduktázy (HMG-CoA). Preukázala sa ich bezpečnosť a účinnosť tak v primárnej, ako aj v sekundárnej prevencii kardiovaskulárnych ochorení. Následne sa preukázala tiež účinnosť statínov u neurologických ochorení, a to nielen u cerebrovaskulárnych ochorení, ale tiež u ochorení neurodegeneratívnych, zápalových a metabolických [1–3]. Tento článok má upozorniť na širšie spektrum neurologických ochorení potenciálne liečiteľných statínmi. Rozširujúce sa terapeutické využitie statínov možno vysvetliť tak spoločnými patogenetickými mechanizmami u rôznych ochorení, ako aj širším spektrom ich farmakodynamického účinku.

SPOLČNÉ PATOGENETICKÉ MECHANIZMY U NEUROLOGICKÝCH OCHORENÍ

Zistenie terapeutického účinku statínov u viacerých rôznorodých neurologických ochorení viedlo k úvahám o prítomnosti ich spoločných patogenetických mechanizmov [3–6]. U mnohých neurologických ochorení patologické procesy prebiehajú už pred ich klinickou manifestáciou. Komplexná interakcia genetických príčin a vplyvov prostredia vyústi do patogenetickej kaskády s následnou dysfunkciou a poškodením nervových buniek. Metabolická záťaž pri dysfunkcii homeostázy cholesterolu a spoluúčasť zápalu sprostredkovaného imunitným systémom podporujú rozvoj už pripravovaného poškodenia v nervovom systéme. Samotný cholesterol získaný z potravy je schopný indukovať systémovú zápalovú reakciu cez zvýšenie produkcie hepatálneho nukleárneho faktora

kB. Patogenetická kaskáda postihnutia nervového systému môže byť aktivovaná aj cez isoprenoid, ktorý je medzi produktom biosyntetickej dráhy cholesterolu. Tento aktivuje skupinu malých signalizačných proteínov v bunke viažucich guanosin trifosfát (Rho, Ras a Rac).

RÔZNORODOSŤ FARMAKODYNAMICKÝCH ÚČINKOV STATÍNŮV

Statíny majú viaceré farmakodynamické účinky, a to spojené, ako aj nespojené s cholesterolom. Inhibujú HMG-CoA reduktázu, dôležitý enzým pre produkciu cholesterolu. Sprostredkovaná inhibícia metabolickej dráhy cez Rho-kinázu má za následok zvýšenie aktivity endotelovej NO syntetázy a následnú vazodilatáciu mozgových ciev. Zápal statínmi je potláčaný aj priamou väzbou statínov k antigénu-1, ktorý ovplyvňuje funkciu leukocytov tým, že ako membránový integrin sa viaže

k endoteliálnym adhezívnym molekulám, a tým kontroluje ich prienik cez hematoencefalickú bariéru. Statíny tiež znižujú aktiváciu T-buniek tlmením expresie antigénov hlavného histokompatibilného systému triedy II. Pôsobením statínov sa znižuje aktivita aj metaloproteinázy na úrovni hematoencefalickej bariéry a súčasne sa tiež potláča excitačne-toxický účinok glutamátu. Tento pleiotrópny účinok statínov poskytuje viaceré možnosti k interakcii s patogenetickými kaskádami u neurologických ochorení.

STATÍNY A CIEVNA MOZGOVÁ PRÍHODA (CMP)

Prevenca a neuroprotekcia

Zvýšená hladina LDL-cholesterolu je jedným z rizikových faktorov aj pre vznik CMP. Liečba statínmi znižuje hladinu LDL-cholesterolu. **Pri jej znížení hladiny o 10 % sa zaznamenalo zníženie rizika CMP až o 15 %** [6]. Diabetes mellitus patrí tiež medzi hlavné rizikové faktory CMP. Vo veľmi významnej štúdii CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) sa zaznamenal pokles rizika CMP oproti placebovej skupine až o 48 % [7]. Význam dlhodobého podávania vysokej dávky atorvastatínu sa potvrdil v ďalšej významnej štúdii SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol level) vykonanej u 4 731 pacientov, a to po predchádzajúcej CMP a TIA (tranzitórnom ischemickom ataku). Pacienti dostávali atorvastatín v dávke 80 mg/deň. išlo o randomizovanú štúdiu s porovnaním k placebo. V priebehu 5-ročného sledovania sa v skupine liečenej atorvastatínom znížil výskyt CMP o 16 %. Výsledky týchto štúdií, ako aj ďalších, viedli k štandardnému zavedeniu preventívnej liečby CMP statínmi s vyššou dávkou a jej dlhodobým ponechaním, čo by sa malo praktizovať aj u nás. Podporu k použitiu statínov u cerebrovaskulárnych ochorení priniesli aj rozsiahlejšie vyhodnotenia viacerých štúdií so statínmi u CMP, ktoré vykonali Amarencio et al [8]. Títo urobili metaanalýzu 97 981 pacientov z 26 rando-

mizovaných kontrolovaných štúdií pacientov liečených statínmi. Zaznamenali tu významné zníženie incidencie u všetkých typov CMP o 21 %. Nezistili pritom zvýšené riziko krvácaných cievnych mozgových príhod. Vo viacerých ďalších štúdiách sa potvrdil tiež priaznivý **účinok statínov nezávislý od zníženia hladiny cholesterolu** a zápalového markera (CRP) [9,10]. Tento pleiotrópny mechanizmus účinku statínov podporujú aj viaceré experimentálne štúdie, v ktorých sa zistil tiež priaznivý účinok statínov pri CMP aj na **zníženie objemu ischemického ložiska**.

AKÚTNE PORANENIE MOZGU

Predklinické experimentálne štúdie preukázali neuroprotektívny účinok statínov aj u akútnej traumy mozgu. Podobne priaznivý účinok atorvastatínu sa pozoroval u traumy miechy. Neuroprotektívny účinok sprevádzala znížená expresia prozápalových cytokínov [11].

NEURODEGENERATÍVNE OCHORENIA

Predklinické štúdie preukázali priaznivý účinok statínov u tých pacientov s Alzheimerovou chorobou, kde sa zistila zvýšená hladina cholesterolu v krvi spolu s rizikovou alelou apolipoproteínu E4 [12]. V súvislosti s Parkinsonovou chorobou sa zisťuje vzťah poklesu hladiny intermediárneho metabolitu ubiquinonu koenzymu Q10 a to, či môže mať negatívny účinok na priebeh ochorenia. Predbežné výsledky klinických štúdií však nepotvrdili negatívny

účinok statínov na samotný priebeh ochorenia.

ZÁPALOVÉ A AUTOIMUNITNÉ OCHORENIA

Experimentálne štúdie protizápalového účinku statínov na zápal v CNS sa vykonali hlavne na experimentálnom modeli sclerosis multiplex [13]. Použitie atorvastatínu sa prejavilo útlmom aktívacie T-buniek. Predbežné klinické štúdie u pacientov so sclerosis multiplex preukázali **priaznivý účinok statínov na**

Tab. 1. Súhrn neuroprotektívneho účinku statínov.

Pôsobenie na aktivitu trombocytov

- ↓ agregácia trombocytov
- ↓ hromadenie trombocytov v mieste poškodenia cievnej steny

Produkcia trombínu

- ↓ produkcia peptidov zo štiepenia trombínu
- ↓ tvorba trombu (zníženie produkcie tromboxanu A2)

Tvorba NO (kyslíčnika dusnatého)

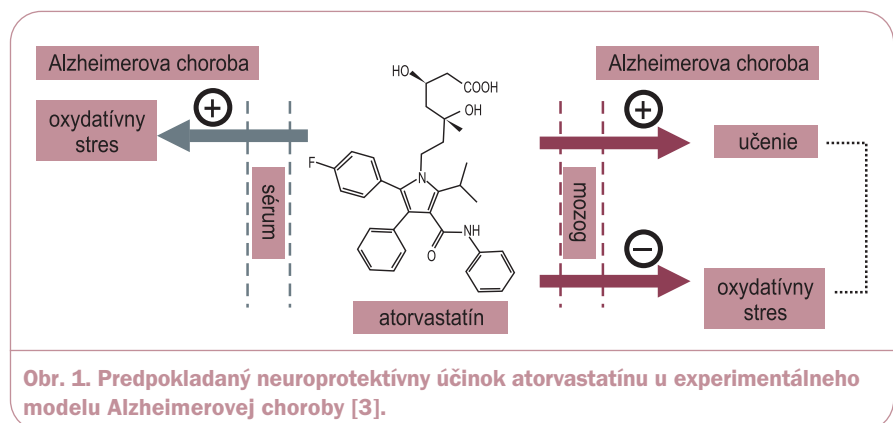
- ↑ produkcia endoteliálnej NO syntetázy
- ↑ prietok krvi mozgom
- ↓ produkcia toxického NO

Protizápalové účinky

- ↓ tvorba potenciálne škodlivých cytokínov
- ↓ tvorba prozápalových isoprenoidov
- ↓ expresia adhézných molekúl
- ↓ interakcia leukocyty - endotelium

Anti-oxidačné účinky

- ↓ oxydácia lipoproteínu
- ↓ pôsobenie voľných radikálov



Obr. 1. Predpokladaný neuroprotektívny účinok atorvastatínu u experimentálneho modelu Alzheimerovej choroby [3].

zníženie počtu, ako aj objemu aktívnych demyelinizačných lézií v mozgu.

NEUROMETABOLICKÉ OCHORENIA

Priaznivý účinok statínov sa preukázal nielen pri ochoreniach CNS, ale aj pri ochoreniach periférneho nervového systému. Zvlášť to bolo dokumentované u **periférnej diabetickej neuropatie**. Priaznivý účinok nebol podmienený priamo znížením hladiny cholesterolu. Pozitívne účinky statínov sa pozorovali aj u niektorých vrodených neurometabolických ochorení (Niemann-Pick ochorenie typu C, na X-chromozom viazaná adrenálna leukodystrofia a autozomove zdedená neuroviscerálna lipidóza [14,15]).

NEŽIADUCE ÚČINKY STATÍNOV

Na základe doterajších klinických skúseností sú **statíny relatívne bezpečné lieky**. Pri použití vysokej dávky statínu sa môže prejaviť **hepatotoxicita** u menej než 3 % liečených osôb. Táto je zväčša asymptomatická a môže sa upraviť znížením dávky. Pri liečbe statínami sa môžu objaviť tiež **myalgie**. Prejav myopatického účinku statínov sú správdzané zvýšením hladiny sérovej kreatín-kinázy o viac než desaťnásobok. Výskyt myopatie je zriedkavý a pozoroval sa u menej než 0,2 % pacientov pri liečení jak vysokými, ako aj nízkymi dávkami statínov. Objavenie sa **rhabdomyolýzy** s následným poškodením obličiek je zriedkavé a uvádza sa len

u 1,6 pacientov na 100 000 liečených v priebehu roka. Relatívne riziko zhoršenia ochorenia sa pozorovalo tiež u osôb s **myastenia gravis** [16]. O dĺžke podávania maximálnych dávok statínov, nerešpektujúc aktuálne parametre lipidového metabolizmu, sa vedú zatiaľ interdisciplinárne polemiky.

ZÁVERY

Postupne sa ukázala oprávnenosť liečby viacerých neurologických ochorení statínmi. Týka sa to nielen prevencie náhlych cievnych mozgových príhod, kde viaceré rozsiahlejšie multicentrické štúdie potvrdili opodstatnenosť tejto liečby, ale aj mnohých ďalších neurologických ochorení či už viac degeneratívneho, alebo zápalového charakteru. Pokračujúce sledovania terapeutického účinku statínov postupne prinášajú nové indicie pre ďalšie rozšírenie ich terapeutického použitia.

Literatúra

1. Wang Q, Yan J, Chen X et al. Statins: Multiple neuroprotective mechanisms in neurodegenerative diseases. *Exp Neurol* 2011; 230(1): 27–34.
2. Butterfield DA, Barone E, Mancuso C. Cholesterol-independent neuroprotective and neurotoxic activities of statins: Perspectives for statin use in Alzheimer disease and other age-related neurodegenerative disorders. *Pharmacol Res* 2011; 64(3): 180–186.
3. Barone E, Cenini G, Di Domenico F et al. Long-term high-dose atorvastatin decreases brain oxidative and nitrosative stress in preclinical model of Alzheimer disease: a novel mechanism of action. *Pharmacol Res* 2011; 63(3): 172–180.
4. Kuller LH. Statins and dementia. *Curr Atheroscler Rep* 2007; 9(2): 154–161.

5. Amarencu P, Goldstein LB, Szarek M et al. Effects of intense LDL-C reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the SPARCL trial. *Stroke* 2007; 38(12): 3138–3204.
6. Amarencu Plabreuche J, Lavalle P. et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up to date metaanalysis. *Stroke* 2004; 35: 2902–2909.
7. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular diseases with atorvastatin in type 2 diabetes in the 3 Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–696.
8. Amarencu P, Benavente O, Goldstein LB et al. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes. *Stroke* 2009; 40: 1405–1409.
9. van der Most PJ, Dolga AM, Nijholt IM et al. Statins: mechanisms of neuroprotection. *Prog Neurobiol* 2009; 88(1): 64–75.
10. Fonseca AC, Resende R, Oliveira CR et al. Cholesterol and statins in Alzheimer's disease: current controversies. *Exp Neurol* 2010; 223(2): 282–293.
11. Neuhaus O, Stüve O, Archelos JJ et al. Putative mechanisms of action of statins in multiple sclerosis – comparison to interferon-beta and glatiramer acetate. *J Neurol Sci* 2005; 233(1–2): 173–177.
12. Cucchiara B, Kasner SE. Use of statins in CNS disorders. *J Neurol Sci* 2001; 187(1–2): 81–89.
13. de Sousa E, Howard J. More evidence for the association between statins and myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008; 38(3): 1085–1086.

prof. MUDr. Lubomír Lisý, DrSc.

I. Neurologická klinika
LF SZU a UN Bratislava
l.lisy@hotmail.com