Reumatologia 2005; 43, 1: 21–25

Znaczenie inhibitorów hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A (statyn) w reumatologii

Role of hydroxymethyl-glutharyl CoA reductase inhibitors (statins) in rheumatology

Przemysław J. Kotyla, Bogna Śliwińska-Kotyla, Maciej Lewicki, Eugeniusz J. Kucharz

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach, kierownik prof. dr hab. med. Eugeniusz J. Kucharz

Słowa kluczowe: statyny, efekt plejotropowy, układowe choroby tkanki łącznej.

Key words: statins, pleiotropic effects, connective tissue diseases.

Streszczenie

Inhibitory hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A charakteryzują się wysoką skutecznością w prewencji pierwotnej i wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego. W ostatnich latach zgromadzono dowody, że działanie statyn wykracza daleko poza samą tylko zdolność zmniejszania stężenia cholesterolu. Właściwości te nazywane są niekiedy efektem plejotropowym, który charakteryzuje się wpływem statyn na takie procesy, jak kościotworzenie, stabilizacja śródbłonka, hamowanie otępienia oraz odporność komórkowa i humoralna. Układowe choroby tkanki łącznej często łączą się z przyspieszoną miażdżycą. Biorąc pod uwagę właściwości statyn do hamowania procesu miażdżycowego, jak również korzystny wpływ immunosupresyjny i immunomodulujący, wydaje się celowe rozpoczynanie leczenia hipolipemizującego od tej grupy leków. W pracy przedstawiono potencjalne zastosowania statyn w reumatologii, zwracając uwagę na korzystne mechanizmy i punkty uchwytu działania leków.

Summary

Inhibitors of hydroxymethylglutaryl CoA reductase are characterized by very high efficacy in primary or secondary prevention and treatment of cardiovascular disorders. In last years, the evidence was accumulated suggesting that action of statins go far beyond only cholesterol lowering activity. These properties are sometimes called pleiotropic effects and suggested to be independent from lowering cholesterol activity. They include influence upon bone formation, endothelial function, prevention from dementia and effect upon cellular and humoral immunity. Connective tissue disorders are associated with rapid progression of atherosclerotic lesions. Taking into consideration ability of statins to slow down the progression of atherosclerosis as well as their immunosupressive properties, it is suggested to initiate hypolipemic treatment of the patients with this group of compounds. In this paper, we reviewed potential usefulness of statins in rheumatology. The special emphasis was put on targets and mechanism of action of this group of drugs.

Inhibitory reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A, nazywane powszechnie statynami, są podstawowymi lekami w leczeniu zaburzeń lipidowych, zwłaszcza hipercholesterolemii [6]. Używane są powszechnie jako podstawowa grupa leków w prewencji pierwotnej i wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego. W ciągu wielu lat zgromadzono liczne dowody, świadczące o wysokiej skuteczności tej grupy leków, która idzie w parze z dość dobrą tolerancją oraz małą, przy zachowaniu przeciwwskazań do stosowania tych leków, toksycznością [9]. Fenomenem statyn jest to, że skutek terapeutyczny osiągany jest stosunkowo szybko, co wskazuje, że dochodzi do niego poprzez inny mechanizm niż samo tylko zmniejszenie stężenia cholesterolu [11]. W części prac podkreśla się, że zastosowanie statyn powoduje regresję zmian miażdżycowych w naczyniach. Proces ten wymaga jednak dłuższego czasu, wielu miesięcy lub lat, podczas gdy korzystne efekty zastosowania

Adres do korespondencji:

dr med. Przemysław J. Kotyla, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Śląska Akademia Medyczna, ul. Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice

Praca wpłynęła: 29.06.2004 r.

leków z grupy statyn obserwowane są niekiedy już po kilku tygodniach. Na podstawie tych obserwacji wysnuto wniosek, że statyny wykazują także inny, poza zmniejszeniem stężenia cholesterolu, mechanizm działania. Niekiedy jest to nazywane plejotropowymi właściwościami statyn, dla podkreślenia, że realizowane są na innej drodze niż zahamowanie syntezy cholesterolu [16].

W przebiegu niektórych schorzeń reumatologicznych, a zwłaszcza układowych chorób tkanki łącznej, dochodzi do przedwczesnego rozwoju miażdżycy. Według Urowitza i wsp. [22] w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego daje się zaobserwować podwójny szczyt śmiertelności, z odległą śmiertelnością zależną właśnie od powikłań sercowo-naczyniowych wywołanych przedwczesną miażdżycą. Toczeń rumieniowaty układowy, ale także reumatoidalne zapalenie stawów charakteryzują się zaburzonym profilem lipidowym, który sprzyja rozwojowi zmian miażdżycowych [1]. U podłoża tych zaburzeń leży z pewnością także leczenie prowadzone przy użyciu leków nasilających zmiany lipidowe. Coraz częściej podkreśla się także, że proces miażdżycowy jest w istocie procesem zależnym od zmian zapalnych, w którym uczestniczą prozapalnie działające cytokiny [20, 26]. W swoich podstawach miażdżyca zbliża się więc do procesów zapalnych, jakie obserwujemy w układowych chorobach tkanki łącznej. Zastosowanie leków hamujących miażdżycę poprzez zablokowanie syntezy cholesterolu, a także poprzez działanie plejotropowe może być wykorzystane w leczeniu niektórych chorób o podłożu zapalnym i immunologicznym. Wprowadzenie jednego leku mogłoby więc nie tylko zapobiegać powstawaniu i narastaniu zaburzeń lipidowych, ale także przy okazji hamować stan zapalny i w ten sposób spowalniać postęp choroby.

Nie bez znaczenia jest również postulowane przez niektórych działanie statyn modulujące kościotworzenie i chroniące przed osteoporozą. Zarówno stan zapalny w układowych chorobach tkanki łącznej, jak i zastosowane leczenie (zwłaszcza kortykosteroidy) nasilają postęp zmian osteoporotycznych.

Mamy więc do czynienia z wyjątkową sytuacją, w której jeden lek oddziałuje korzystnie na 4 procesy związane ze stanem chorobowym – hamuje stan zapalny, koryguje zmieniony skład lipidowy osocza, hamuje postęp miażdżycy oraz zapobiega osteoporozie.

Mechanizmy działania statyn

Statyny wykazują zdolność do hamowania syntezy endogennego cholesterolu. Zahamowanie syntezy cholesterolu de novo zachodzi za sprawą inhibicji reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A, kluczowego enzymu na szlaku przemian mewalonianu w cholesterol. Przez wiele lat uważano, że jest to jedyny mechanizm, za pośrednictwem którego tłumaczono korzystne skutki działania leków w prewencji schorzeń sercowo-naczyniowych [24]. Zahamowanie syntezy cholesterolu wewnątrzkomórkowego powoduje zwiększoną ekspresję receptorów LDL w wątrobie. Zwiększony wychwyt cząsteczek LDL, niosących głównie cholesterol pokarmowy przez wątrobę, przywraca bilans cholesterolowy w komórce. Sprzyja to oczyszczaniu surowicy z cząsteczek LDL, a przez to powoduje zmniejszanie stężenia cholesterolu w surowicy.

W ostatnich latach zwrócono jednak uwagę na istotne znaczenie biologiczne dwóch bocznych szlaków przemian mewalonianu. Obok syntezy cholesterolu końcowymi metabolitami przemian mewalonianu są 2 związki, zwane izoprenoidami – fosforan farnezylu oraz geranylofosforan [10] (ryc. 1.). Związki te wykazują zdolność do interakcji z tzw. małymi białkami G, w wyniku czego dochodzi do prenylacji i zmiany właściwości biologicznych tych białek. Obserwacje te mają duże znaczenie dla zrozumienia mechanizmów plejotropowych statyn. Małe białka G uczestniczą bowiem w takich ważnych procesach biologicznych, jak międzykomórkowe przekazywanie sygnału, wzrost, różnicowanie oraz apoptoza [8]. Zmniejszenie czy wręcz zahamowanie prenylacji małych białek G może wpływać na przebieg tych procesów.

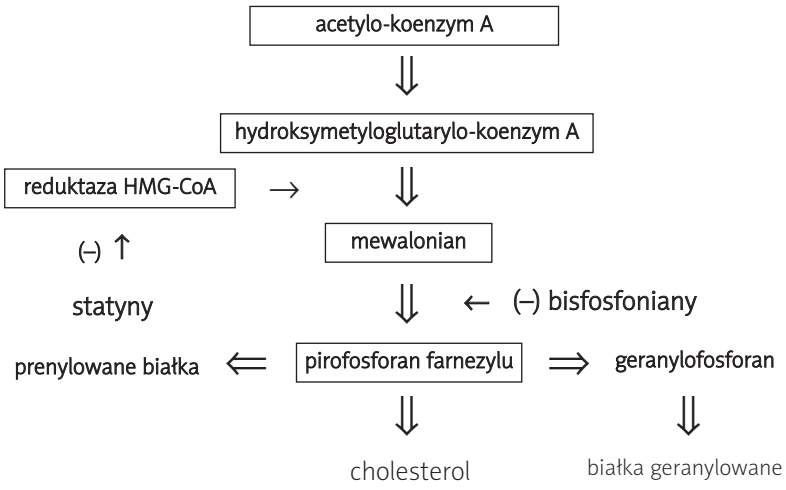
W ciągu ostatnich lat udało się dowieść, że jedno z małych białek G – białko RhoA oraz kinaza Rho powodują destabilizację mRNA kodującego syntetazę tlenku azotu, a dodatkowo wywierają stymulujący wpływ na transkrypcję jednej z najsilniej działających naczynioskurczowo substancji endoteliny 1 [12]. Zahamowanie aktywacji białek G sprzyja więc rozszerzaniu naczynia i chroni je przez rozwojem miażdżycy. W przebiegu układowych chorób tkanki łącznej jest to działanie ze wszech miar korzystne.

Układowe choroby tkanki łącznej bardzo często są powikłane towarzyszącymi zaburzeniami naczyniowymi o typie waskulopatii. Składają się na nią nie tylko współistnienie zespołu antyfosfolipidowego, ale także tendencja do nadmiernego wykrzepiania. Również w tym zakresie statyny wykazują bardzo korzystny profil działania. Działanie to polega na zmniejszeniu stężenia fibrynogenu, czynnika tkankowego (TF) oraz zahamowaniu konwersji protrombiny w trombinę [14].

Wpływ statyn na gęstość mineralną kości

Proces zapalny występujący w układowych chorobach tkanki łącznej nasila zaburzenia mineralizacji kości i sprzyja rozwojowi osteoporozy.

Bisfosfoniany stanowią grupę leków o najwyższej skuteczności w leczeniu osteoporozy i jej zapobieganiu. W 1999 r. badania Mundy i wsp. [18] przyniosły nieoczekiwaną konkluzję, że statyny wykazują zdolność do stymu-



Ryc. 1. Szlak przemian mewalonianu (zaznaczono miejsca działania statyn i bisfosfonianów).

lowania promotora dla morfogenicznego białka kości 2 (BMP-2, *bone morphogenic protein-2*) w obrębie linii komórek osteoblastycznych. BMP-2 jest jednym z białek najsilniej stymulujących tworzenie kości, jakie dotąd poznano. Dlatego też znalezienie substancji pobudzającej syntezę tego białka pozwoliłoby w efekcie uzyskać silny dodatni wpływu na proces tworzenia kości. To spostrzeżenie udało się wkrótce przenieść na ludzi. W grupie 928 kobiet po menopauzie, otrzymujących inhibitory hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A, odnotowano zwiększenie gęstości mineralnej kręgosłupa i szyjki kości udowej, wynoszące ok. 7–8% w porównaniu z grupą kontrolną [3]. Ten korzystny efekt potwierdziło duże retrospektywne badanie brytyjskie, oceniające wpływ statyn na ryzyko złamań w grupie ponad 28 tys. pacjentów [23].

Pomimo różnic w budowie, bisfosfoniany i statyny charakteryzują się podobnym mechanizmem działania. Statyny hamują przekształcanie hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A w mewalonian, bisfosfoniany zaś – działając na nieco niższym szczeblu tego szlaku – hamują przekształcanie mewalonianu w pirofosforan farnezylu (ryc. 1.). Działanie statyn przypada więc na *wyższe piętro* wspomnianego szlaku metabolicznego, co powoduje, że odpowiada ono za nieswoiste zahamowanie przemian fosforanu farnezylu. Przemiany tego ostatniego są głównym punktem uchwytu dla podawanych bisfosfonianów. Ten ciekawy mechanizm działania statyn na tkankę kostną oraz właściwości ochronne nie zostały dotychczas potwierdzone w dobrze zaprojektowanych próbach klinicznych. Większość danych, którymi dysponujemy, ma charakter obserwacyjny [5]. Z praktycznego punktu widzenia najważniejsze wydaje się jednak to, że istnieje grupa leków, które oprócz bardzo dobrego działania w obrębie układu naczyniowego charakteryzują się ponadto jeśli nie wyraźnie korzystnym, to przynajmniej neutralnym wpływem na procesy przebudowy kostnej zachodzące w organizmie.

Znaczenie statyn w łagodzeniu zaburzeń funkcji poznawczych

W przebiegu tocznia rumieniowatego układowego dochodzi do wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych, co obok epizodów drgawkowych i zaburzeń charakterologicznych chorego, jest jednym z kryteriów rozpoznania tocznia na podstawie kryteriów Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (ACR). Objawy te są czasami łączone w jedną grupę objawów i określane wspólną nazwą – neuropsychiatryczne objawy tocznia.

Lek zastosowany w leczeniu chorego na toczeń rumieniowaty układowy powinien charakteryzować się korzystnym lub przynajmniej obojętnym wpływem na sferę psychiki. Niestety, stosowane obecnie strategie lecznicze bazują na podawaniu dużych dawek kortykosteroidów, które mogą nasilać lub wywoływać zaburzenia psychotyczne.

Na podstawie poczynionych obserwacji można wyróżnić co najmniej 2 hipotetyczne mechanizmy działania statyn, doprowadzające do stabilizacji funkcji poznawczych u osób chorujących na toczeń układowy.

Pierwszym mechanizmem jest zmniejszenie ryzyka poważnych incydentów niedokrwiennych mózgu, co jest realizowane poprzez poprawę czynności śródbłonka oraz przywrócenie syntezy tlenku azotu w ścianie naczynia [2, 17]. Drugim postulowanym mechanizmem jest ograniczenie syntezy cholesterolu. Wykazano, że w przebiegu

otępienia dochodzi w obrębie mózgu do tworzenia blaszek amyloidowych. Cholesterol jest jednym z podstawowych składników tych struktur [13]. Z uwagi na fakt, że bariera krew – mózg jest całkowicie nieprzepuszczalna dla cholesterolu, jedynym jego źródłem w obrębie mózgu jest miejscowa synteza [4]. Zahamowanie procesu syntezy cholesterolu zmniejsza substrat dla tworzenia blaszek amyloidowych i ogranicza ich występowanie. Nie jest do końca pewne, w jakim stopniu zjawiska, które wykazano głównie w grupie pacjentów z chorobą Alzheimera, mają znaczenie w rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych u chorych na toczeń. Celowe wydaje się zaprojektowanie badań, które mogłyby sprawdzić te hipotezy.

Trudno uznać statyny za podstawową grupę leków u chorych na toczeń rumieniowaty układowy z objawami neuropsychiatrycznymi. Jeżeli jednak zachodzi potrzeba korygowania zaburzeń lipidowych, warto sięgnąć po statyny jako leki o potencjalnie korzystnym wpływie na funkcje poznawcze w tej grupie chorych.

Immunosupresyjne i immunomodulujące właściwości statyn

Istnieje wiele dowodów na to, że inhibitory reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A wykazują właściwości immunomodulujące. Wśród nich wymienia się oddziaływanie statyn na takie procesy związane z odpornością, jak rekrutacja, różnicowanie, aktywność sekrecyjna komórek immunokompetentnych (zwłaszcza monocytów/makrofagów i limfocytów T) [15]. Część z tych działań może być tłumaczona pośrednim efektem zmniejszenia stężenia cholesterolu przez statyny. Jednak w części przypadków właściwości immunomodulujące nie są związane z wpływem leku na gospodarkę lipidową.

Wśród tych mechanizmów na szczególną uwagę zasługuje zdolność statyn do hamowania ekspresji antygenów klasy II głównego układu zgodności tkankowej (MHC II). Zjawisko takie zaobserwowano na powierzchni ludzkich makrofagów komórek śródbłonka oraz komórek mięśni gładkich. Efekt ten udało się wywołać, stosując zarówno lipofilne, jak i hydrofilne związki statyn. Obserwacje te poczyniono na komórkach prezentujących antygen, które do kostymulacji wymagały interferonu gamma. Komórki niewymagające takiej kostymulacji, a więc komórki dendrytyczne oraz limfocyty B, takiemu działaniu immunomodulującemu nie podlegały [25]. Zjawiska te tłumaczy się zdolnością statyn do hamowania promotora transaktywatora CII TA MHC II. Jest to białko odpowiedzialne za regulację transkrypcji MHC II, a więc i syntezy białek MHC II. Zmniejszenie ekspresji białka głównego układu zgodności tkankowej na powierzchni komórek prezentujących antygen prowadzi do pojawienia się immunotolerancji [19].

Drugim mechanizmem, włączonym w procesy regulacji odporności. jest blokowanie przez statyny β2 integryny oraz cząsteczek CD11a/CD18. Wykazano, że statyny mogą selektywnie wiązać się z cząsteczkami CD11a/CD18 i na tej drodze hamować adhezję i kostymulację leukocytów. Zjawisko to nie jest zależne od zdolności statyn do hamowania syntezy cholesterolu [25].

Zastosowanie statyn w układowych chorobach tkanki łącznej może mieć duże znaczenie praktyczne. Dysponujemy bowiem grupą leków, które obok normalizowania zaburzonego składu lipidowego osocza wykazują potencjalne działanie immunosupresyjne. Biorąc pod uwagę fakt, że w znacznej części tych chorób występuje stała lub czasowa konieczność stosowania leczenia immunosupresyjnego, które u większości chorych wywołuje bądź nasila już występujące zaburzenia lipidowe, statyny mogą nie tylko przywrócić prawidłowe proporcje lipidowe, ale i potencjalnie wywoływać efekt addycyjny ze stosowanymi jednocześnie lekami immunosupresyjnymi.

Przedstawione mechanizmy należy traktować na razie jako interesujące kierunki rozwoju w przyszłości, ponieważ przeważająca większość z przedstawionych badań prowadzona była *in vitro*. Celowe byłoby sprawdzenie przynajmniej niektórych z tych hipotez w praktyce, w ramach dużych, kontrolowanych *placebo* prób klinicznych.

Ograniczenie stosowania statyn

Inhibitory reduktazy HMG-CoA są grupą leków o wysokim profilu bezpieczeństwa. Jeśli podczas ich stosowania przestrzega się przeciwwskazań, to z reguły nie wywołują działań niepożądanych. Należy jednak pamiętać, że badania oceniające bezpieczeństwo stosowania leków nie były prowadzone w grupach chorych z zaburzoną odpornością. W większości chorób tkanki łącznej nie znamy mechanizmów doprowadzających do powstania choroby. Zastosowanie kolejnego leku modulującego odporność może więc przynieść niekiedy skutki przeciwne do oczekiwanych. Obecnie pojawiło się kilka doniesień wiążących wystąpienie zespołów toczniopodobnych z zastosowaniem statyn [7, 21]. Przypuszcza się, że zjawiskiem odpowiedzialnym za wystąpienie tych zespołów może być zdolność statyn do wywoływania i nasilania apoptozy. Doniesienia te mają oczywiście charakter kazuistyczny, niemniej jednak szersze zastosowanie tych leków u chorych z układowymi chorobami tkanki łącznej może zapewne w pewnych podgrupach chorych wiązać się z potencjalnym ryzykiem.

Biorąc po uwagę powyższe ograniczenia, wydaje się, że potencjalne korzystne właściwości statyn powinny zostać zweryfikowane w praktyce, w celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa tej grupy leków.

Piśmiennictwo

1. *Bruce I.N., Urowitz M.B., Gladmann D.D.*: The natural history of hypercholestrolemia in SLE. J. Rheumatol., 1999, 26, 2137.
2. *Byington R.P., Davis B.R., Plehn J.F.* et al.: Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. Circulation, 2001, 103, 387.
3. *Chan K.A., Andrade S.E., Boles M.* et al.: Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyne A reductase and risk of fracture among older woman. Lancet, 2000, 355, 2185.
4. *Dietschy J.M., Turley S.D.*: Cholesterol metabolism in the brain. Curr. Opin. Lipidol., 2001, 12, 27.
5. *Edwrds C.J., Spector T.D.*: Statins as modulators of bone formation. Arthritis. Res., 2002, 4, 151.
6. *Endo A.*: The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. J. Lipid. Res., 1992, 33, 1569.
7. *Fiter M., de Celis G., Latorre X.* et al.: Lupus–like syndrome associated with simvastatin. Lancet, 1998, 352, 1070.
8. *Glomset J.A., Farnsworth C.C.*: Role of protein modification reactions in programming interactions between ras-related GTP-ases and cell membranes. Ann. Rev. Cell. Biol., 1994, 10, 181.
9. *Goldberg A.C.*: Clinical implications of statin event trials. Curr. Atheroscler. Rep., 2002, 4, 337.
10. *Goldstein J.L., Brown M.S.*: Regulation of the mevalone pathway. Nature, 1990, 343, 425.
11. *Gotto A.M.*: Statin therapy: Where are we? Where do we go next? Am. J. Cardiol., 2001, 87, 13B.
12. *Hermandez-Perera O., Perez-Sala D., Soria E.* et al.: Involvement of Rho GTP-ases in the transcriptional inhibition of preproendothelin-1 gene expression by simvastatin in vascular endothelial cells. Circ. Res., 2000, 87, 616.
13. *Krill J.J., Halliday G.M.*: Alzheimer's disease: its diagnosis and pathogenesis. Int. Rev. Neurobiol., 2001, 48, 167.
14. *Krysiak R., Okopień B., Herman Z.S.*: Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on coagulation and fibrinolysis processes. Drugs, 2003, 63, 1821.
15. *Kwak B., Mulhaupt F., Muit S.* et al.: Statins as newly recognized type of immunomodulation. Nat. Med., 2000, 6, 1399.
16. *La Rosa J.C.*: Pleiotropic effects of statins and their clinical significance. Am. J. Cardiol., 2001, 88, 291.
17. *Laufs U., La Fata V., Plutzky J.* et al.: Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. Circulations, 1998, 95, 76.
18. *Mundy G., Garrett R., Harris S.*: Stimulation of bone formation in vitro and in rodens by statins. Science, 1999, 286, 1946.
19. *Palinski W., Tsimikas S.*: Immunomodulatory effects of statins: Mechanisms and potential impact on arteriosclerosis. J. Am. Soc. Nephrol., 2002, 13, 1673.
20. *Ross R.*: Atherosclerosis – an inflammatory disease. N. Engl. J. Med., 1999, 340, 155.
21. *Shrindhar M.K., Abdulla A.*: Fatal lupus-like syndrome and ARDS induced by fluvastatin. Lancet, 1998, 352, 114.
22. *Urowitz M.B., Bookman A.S.M., Koehler B.E.* et al.: The bimodal pattern of systemic lupus erythematosus. Am. J. Med., 1976, 60, 221.
23. *Wang P.S., Solomon D.H., Mogun H.* et al.: HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. JAMA, 2000, 283, 3211.
24. *Watts G.F., Burke V.*: Lipid-lowering trials in the primary and secondary prevention of coronary heart disease: new evidence, indications and outstanding issues. Curr. Opin. Lipidol., 1996, 7, 341.
25. *Weitz-Schmidt G., Welzenbach K., Brinkmann V.* et al.: Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. Nat. Med., 2001, 7, 687.
26. *Wick G., Schett G., Amburger A.* et al.: Is atherosclerosis an immunologically mediated disease. Immunol. Today, 1995, 16, 27.