

Antiagregační a protizánětlivý účinek statinů

MUDr. Zoltán Paluch, Ph.D., Mgr. Zlata Heřmánková

I. interní klinika FTN-IPVZ, Praha

Ve článku je po krátkém obecném úvodu podán přehled o antiagregačním a protizánětlivém účinku statinů. Stručně je zmíněn jejich patofyziologický podklad, mechanismus a význam pro klinickou praxi. Jsou naznačeny oblasti, které jsou stále předmětem intenzivního výzkumu.

Klíčová slova: 3-hydroxy-3 metylglutaryl koenzym A reduktáza, statiny, antiagregační účinek, protizánětlivý účinek.

Antiplatelet and anti-inflammatory effect of statins

The paper provides a short general introduction to and an overview of antiplatelet and anti-inflammatory effect of statins. The underlying pathophysiology, mechanism and significance for clinical practice are briefly mentioned. The areas that are still subject to intensive research are outlined.

Key words: 3-hydroxy-3 methylglutaryl-coenzyme A, statins, antiaggregation effect, antiinflammatory effects.

Interní Med. 2010; 12(10): 479–481

Přestože se statiny používají v léčbě už více než 20 let a výsledky klinických studií jsou k dispozici už 15 let, úplný mechanismus působení statinů zůstává nejasný. Výsledky experimentálních i klinických studií předpokládají, že celkový profit z léčby statiny není založen výlučně jen na jejich hypolipidemickém účinku, ale i na cholesterolu nezávislém působení, na tzv. pleiotropních účincích. Mezi nejznámější pleiotropní účinky patří antiagregační a protizánětlivé působení.

Statiny nebo inhibitory 3-hydroxy-3 metylglutaryl-coenzym A reduktázy (HMG-CoA reduktázy) patří mezi nejdůležitější léčiva v primární a sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Základní charakteristika u nás dostupných statinů je uvedena v tabulce 1. Zanedlouho by se měl objevit na našem trhu i pitavastatin, nejčastěji používaný statin v Japonsku a Indii.

Statiny blokují syntézu L-mevalonátu. Vede to ke snížené tvorbě cholesterolu a signálních molekul. Signální molekuly jsou klíčové u protizánětlivých a imunitních dějů. Mechanismus pleiotropního účinku dnes největší význam při-

suzuje působením na: Rho/Rho kinázy (ROCK) (1), ovlivnění Rac (2) a PPAR (3). Ve stěně arterií inhibují proliferaci hladkých svalových buněk, fibroblasty, mitózu a migraci buněk (tabulka 2).

Na vzniku akutních trombotických příhod se spolupodílí více faktorů, jako například stav cévní stěny, ruptura aterosklerotického plátu, hemostatické mechanismy a v neposlední řadě chronický zánět (4). Statiny stabilizují aterosklerotický plát a zabraňují jeho ruptuře. Endoteliální dysfunkce – první projev klinicky ještě skryté aterosklerózy (5) – je provázená nedostatečnou produkcí oxidu dusnatého (4). Statiny stimulací NO-syntetázy přispívají k obnově produkce oxidu dusnatého (NO) a tím zabraňují endoteliální dysfunkci. Klinické studie prokázaly, že po 3měsíční terapii statiny se sníží koncentrace malonaldehydu, chemického markeru oxidativního stresu a dochází ke zvýšené arteriální dilataci (6). Vazodilatační účinek statinů se klinicky projeví již 3 hodiny po jejich požití (7). U léčených nemocných se také zlepší reaktivita a dilatace arterií po intravenózně podávaném L-argininu (8). Dochází ke zvýšenému uvolnění tkáňového aktivátoru plazminogenu a snížení tvorby vazokonstrik-

čního endothelin-1 (9). Jejich antioxidační účinek v cévní stěně přispěje ke snížení receptorů pro angiotenzin-1 a na úrovni myokardu brání v hypertrofii myokardu (10). Mají prognosticky příznivý účinek u nemocných se srdečním selháváním.

Tabulka 2. Pleiotropní účinek statinů

Na úrovni endotelu	
■	normalizace endoteliální dysfunkce
■	snížení adheze destiček a leukocytů na cévní endotel
■	stimulace NO-syntetázy a tvorby NO a prostacyklinů
■	inhibice syntézy prostaglandinů, hlavně tromboxanů
■	zvýšení aktivátoru plazminogenu
■	snížení inhibitoru-1 plazminogenového aktivátoru
■	zvýšení PPAR (peroxysome proliferator-activated receptor)
■	snížení endotelinu-1
Na úrovni cévní stěny	
■	stabilizace aterosklerotického plátu
■	snížení proliferace hladkých svalových buněk
■	snížení adheze trombocytů a leukocytů
■	snížení migrace monocytů do intimy
Na úrovni krevní plazmy	
■	zlepšení viskozity
■	ovlivnění tromboticko-fibrinolytické rovnováhy
■	ovlivnění hemostatických faktorů
■	snížení oxidace LDL cholesterolu
■	protizánětlivé působení
■	stabilizace makrofágů
■	snížení proliferace lymfocytů
■	snížení hs CRP (high sensitive CRP) a CRP
■	snížení tvorby cytokinů
■	snížení metaloproteáz
Na úrovni destiček	
■	snížení agregace a adheze
■	zlepšení permeability buněčné membrány
■	snížení syntézy tromboxanu

Tabulka 1. Základní rozdělení a charakteristika statinů

Typ	Snížení v %			Zvýšení HDL v %	Meta-bolismus	Vazba na bílkoviny v %
	Cholesterol		TG			
	Celkový	LDL				
Atorvastatin	25–45	26–60	17–53	5–13	CYP3A4	98
Fluvastatin	16–27	22–36	12–25	3–11	CYP2C9	98
Lovastatin	16–34	21–42	6–27	2–10	CYP3A4	>95
Pravastatin	16–25	22–34	15–24	2–12	Sulfatace	43–67
Rosuvastatin	33–46	45–63	10–35	8–14	CYP2C9	88
Simvastatin	19–36	26–47	12–34	8–16	CYP3A4	95–98

ním, snižují počet nutných hospitalizací a komplikace u nemocných s vysokými koncentracemi natrium-uretického peptidu (11, 12, 13).

Včasně nasazená léčba statiny výrazně zlepší prognózu nemocných i po intrakoronárních intervencích. Prokazatelně nejen snižují výskyt trombotických příhod, ale i rozsah případného ischemického poškození (14, 15). Pacienti po endarterektomii arterie carotis interny léčení statiny mají nižší úmrtnost, nižší výskyt cerebrovaskulárních příhod a počet restenóz (16). Při poranění endotelu a v prevenci trombotických příhod je důležitý rozsah poškození endotelu. V případě statinové léčby se doba re-epitalizace významně zkrátí (17). NO také inhibuje agregaci destiček, proliferaci hladkých svalových buněk a snižuje adhezi leukocytů k cévnímu endotelu. Současně inhibičně působí na makrofágy a na imunitní procesy provázející aterosklerózu (18).

Klinické a experimentální práce potvrzují antitrombotický účinek statinů a jejich vliv na agregaci destiček. Při aktivaci agregace destiček a v koagulační kaskádě hraje klíčovou roli tkáňový faktor, který se může uvolnit z endotelu nebo z makrofágů (19). Statiny snižují uvolnění endotelového tkáňového faktoru přes regulační enzymy Rho-kináza a na druhé straně stimulují tvorbu trombomodulinu – přirozené antikoagulační látky (20). Nedávno byly publikované výsledky studie JUPITER, prokazující nižší výskyt žilní trombózy u nemocných léčených rosuvastatinem. Důsledkem léčby statiny dochází ke snížení intracelulární acidity a koncentrace kalcia v destičkách a následně vazbě fibrinogenu na destičkové receptory (21). U nemocných léčených statiny dochází také ke snížení koncentrací tromboxanu A a B. Ve studii HOPE prokázali Eikelboom a jeho spolupracovníci téměř 3x vyšší kardiovaskulární úmrtnost a vyšší výskyt trombotických komplikací u nemocných s vyššími koncentracemi 11-dehydrothromboxanu B2 (22).

Chronický zánět je dalším faktorem, který přispívá k vývoji aterosklerózy. Pacienti s akutní koronární symptomatologií mají zánětlivou aktivitu vyšší než pacienti se stabilní kardiovaskulární chorobou (23, 24). Statiny mají prokazatelně protizánětlivé působení. Při léčbě statiny dochází ke snížení počtu a aktivity zánětlivých buněk v cévní stěně a aterosklerotickém plátu. Snižuje protizánětlivé proteiny jako interleukiny (IL)-1, IL-6 a IL-8, ICAM-1 (Intracellular Adhesion Molecule-1), P a E-selektin. Vedou také k poklesu leukocytů, T-lymfocytů, monocytů, makrofágů, leukotrienů a interferonu gamma (25). Tyto účinky a zároveň jejich schopnost potlačit aktivitu

Tabulka 3. Nárůst rizika kardiovaskulárních komplikací a úmrtí u jednotlivých kardiovaskulárních onemocnění dle narůstajících koncentrací 11-dehydrothromboxanu B2 u nemocných rozdělených do kvartil (22)

Sledovaný parametr	Kvartily				P
	I.	II.	III.	IV.	
Infarkt myokardu (IM)	1,0	1,3	1,4	1,8	0,005
Cévní mozková příhoda (CMP)	1,0	2,5	0,6	0,6	0,2
Kardiovaskulární úmrtnost	1,0	2,0	2,5	3,5	0,001
IM/CMP/Kardiovaskulární úmrtí	1,0	1,3	1,4	1,8	0,01

pomocných T lymfocytů se příznivě uplatňují u nemocných po srdečních transplantacích ve smyslu zabránění rejekčních komplikací. Možný vliv statinů na povrchový antigen (HLA) a význam v imunologických procesech u řady onemocnění jsou předmětem intenzivního výzkumu (26). Studie u revmatoidní artritidy kliniky příznivý vliv statinů jednoznačně neprokázala (27). Obecně nejznámějším markerem zánětu je C reaktivní protein (CRP). Řada studií se věnovala korelaci CRP a kardiovaskulárních onemocnění (28, 29, 30). Léčba statiny vede k poklesu nejen vysoce citlivého CRP (hs-CRP), ale i celkového CRP (31).

Pro akutní lokální protizánětlivý účinek simvastatinu svědčí studie prokazující ekvivalentní protizánětlivé působení s indomethacinem (32). Byl také zaznamenán příznivý účinek kombinované terapie indomethacinem a statinem u akutní perikarditidy (33).

Protizánětlivý účinek je ale dokázán i v širším kontextu u infekčních onemocnění a při septických stavech. Prokázalo se, že při encefalomyelitidě snižují četnost a míru paralytického postižení (34). Pacienti léčení statiny mají lepší prognózu při sepsích, bakteriemiích a pneumoniích. U nemocných, kteří užívali statiny, bylo nižší riziko bakteriální superinfekce a také nižší úmrtnost na chřipku a pneumonii. Nemocní s chronickou obstrukční plicní chorobou užívající statiny mají pomalejší progresi základní plicní choroby, pomalejší progresi plicních parametrů např. celkovou plicní kapacitu (FVC) a vteřinový expirační objem (FEV1). Léčení pacienti s chronickou obstrukční chorobou plic vyžadovali nižší počet akutních ošetření a měli nižší úmrtnost.

Jejich imunomodulační působení se projevuje i při zpomalení progresu roztroušené sklerózy (35) a prevenci Alzheimerovy choroby (36).

Výše uvedená data přesvědčivě dokumentují, že skupina 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzym A inhibitorů nejsou pouhá hypolipidemika. Jejich příznivé účinky se projevují ve stále širších oblastech. Současný klinický výzkum je zaměřen na dokumentování jejich indikačních oblastí

podle zásad evidence based medicine. Některé mechanismy jejich působení i přes intenzivní výzkum jsou stále zahaleny tajemstvím. Je nutné si uvědomit, že při jejich účelném používání v každodenní praxi můžeme příznivě ovlivnit u léčného nemocného i další patologické stavy.

Literatura

1. Mori-Kawabe M, Tsushima H, Fujimoto S, et al. Role of Rho/Rho-kinase and NO/cGMP signaling pathways in vascular function prior to atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2009; 16(6): 722–732.

2. Qian Z, James KL. Pleiotropic effects of statins – basic research and clinical perspectives. *Circulation Journal* 2010; 74: 818–826.

3. Ravingerová T, Adameová A, Kelly T, et al. Changes in PPAR gene expression and myocardial tolerance to ischaemia: relevance to pleiotropic effects of statins. *Can. J Physiol Pharmacol.* 2009; 87(12): 1028–1036.

4. Undas A, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Statins and blood Coagulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 287.

5. Balk EM, Lau J, Doudas LC, et al. Effects of statins on non-lipid serum markers associated with cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 670–682.

6. Karatzis K, Lekakis J, Papamichael C, et al. Rapid effect of pravastatin on endothelial function and lipid peroxidation in unstable angina. *Int J Cardiol.* 2005; 101: 65–70.

7. Omori H, Nagashima H, Tsurumi Y, et al. Direct in vivo evidence of a vascular statin: a single dose of cerivastatin rapidly increases vascular endothelial responsiveness in healthy normocholesterolaemic subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2002; 54: 395–399.

8. Pretnar-Oblak J, Sabovic M, Sebestjen M, et al. Influence of atorvastatin treatment on L-arginine cerebrovascular reactivity and flow-mediated dilatation in patients with lacunar infarctions. *Stroke* 2006; 37: 2540–2545.

9. Yemisci M, Ay H, Koacefe C, et al. Statin potentiates human platelet eNOS activity without enhancing eNOS mRNA and protein levels. *Cerebrovasc Di.* 2008; 26: 190–198.

10. Wassmann S, Laufs U, Baumer AT, et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension* 2001; 37: 1450–1457.

11. Shaw SM, Fildes EJ, Yonan N, Williams SG. Pleiotropic effects and cholesterol-lowering therapy. *Cardiology* 2009; 112: 4–12.

12. Cannon CP. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll.* 2006; 48: 438–445.

13. Scirica BM. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE ITTIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 2326–2331.

14. Sposito AC, Chapman MJ. Statin therapy in acute coronary syndromes mechanistic insight into clinical benefit. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 1524–1534.

15. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic Effects of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors Arteriosclerosis. *Thrombosis and Vascular Biology* 2001; 21: 1712–1719.
16. Perler AB. The effect of statin medications on perioperative and long-term outcomes following carotid endarterectomy or stenting. *Semin Vasc Surg.* 2007; 20: 252–258.
17. Walter DH. Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow derived endothelial progenitor cells. *Circulation* 2002; 105: 3017–3024.
18. Arslan F, Pasterkamp G, de Kleijn DP. Unraveling pleiotropic effects of statins. *Circ res.* 2008; 103: 334–336.
19. Rav KK, Cannon CHP. Lipid-independent pleiotropic effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *Curr Treatm opt in card med.* 2007; 9: 46–51.
20. Eto M. Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells: role of Rho/Rho-kinase and Akt pathways. *Circulation* 2002.
21. Balk EM, Lau J, Doudas LC, et al. Effects of statins on non-lipid serum markers associated with cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 670–682.
22. Eikelboom JW, Hankey GJ, Thom J, et al. Incomplete inhibition of thromboxane biosynthesis by acetylsalicylic acid determinants and effect on cardiovascular risk. *Circulation* 2008; 118: 1705–1712.
23. Naghavi M. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003; 108: 1664–1672.
24. Naghavi M. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation* 2003; 108: 1772–1778.
25. Kirmizis D, Chatzidimitriou D. Pleiotropic vasoprotective effects of statins: The chicken or the egg? *Drug Des Dev and Ther.* 2009; 3: 191–204.
26. Tousoulis D, Antoniadou Ch, Stefanidis CH. Statins ameliorate atherosclerosis induced by inhibition of nitric oxide synthase: another novel vascular protective mechanism? *Int J Cardiol.* 2008; 123: 91–93.
27. Lodi S, Evans SJ, Egger P, Carpenter J. Is there an anti-inflammatory effect of statins in rheumatoid arthritis? Analysis of a large routinely collected claims database. *Br J Clin Pharmacol.* 2010; 69: 85–94.
28. Ky B, Rader DJ. The effects of statin therapy on plasma markers of inflammation in patients without cardiovascular disease. *Clin Cardiol.* 2005; 28: 67–70.
29. Shankar A, Li J, Nieto FJ, et al. Association between C-reactive protein level and peripheral arterial disease among US adults without cardiovascular disease, diabetes, or hypertension. *Am Heart J.* 2007; 154: 495–501.
30. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Eng J Med.* 2002; 347: 1557–1565.
31. Fichtlscherer S. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 1000–1006.
32. Nežič L, Škrbič R, Dobrič S, et al. Simvastatin and indomethacin have similar anti-inflammatory activity in a rat model of acute local inflammation. *Bas Clin Pharm Tox.* 2009; 104(3): 185–191.
33. Di Pasquale P, Cannizzaro S, Fasullo S, et al. Combination of indomethacin and statin compared with indomethacin and placebo in patients with a first episode of acute pericarditis: preliminary findings. *Clin Sci.* 2007; 113(11): 443–448.
34. Foussef S. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature* 2002; 420: 78–84.
35. Vollmer T. Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 363: 1607–1608.
36. Wolozin B. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000; 57: 1439–1443

MUDr. Zoltán Paluch, Ph.D.

*I. interní klinika FTN-IPVZ
Vítěžská 800, 140 59 Praha 4
zoltan.paluch@ftn.cz*
