



## Korzyści oraz ryzyko stosowania statyn w zapobieganiu i leczeniu zmian naczyniowych ośrodkowego układu nerwowego

*Benefits and risks of statines administration in the prevention and treatment  
of vascular lesions in the central nervous system*

MONIKA BIAŁECKA<sup>1</sup>, IGOR ŁONIEWSKI<sup>1</sup>, HANNA PODRAZA<sup>2</sup>

- Z: 1. Katedry Farmakologii i Toksykologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie  
2. Okręgowego Szpitala Kolejowego w Szczecinie

**STRESZCZENIE.** Statyny, poprzez wielokierunkowość działania stwarzają nadzieję skutecznej farmakoterapii dyslipidemii. W pracy przedstawiono rolę tej grupy leków w zapobieganiu miażdżycy oraz ich działania niepożądane w zakresie ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego.

**SUMMARY.** Due to their multifarious action statines are a promising drug in the pharmacotherapy of dyslipidemia. The paper presents the role of this group of pharmaceuticals in the prevention of atherosclerosis, as well as their side effects concerning the central and peripheral nervous system.

---

**Słowa kluczowe:** statyny / udar niedokrwienny / działania niepożądane  
**Key words:** statines / ischaemic stroke / side effects

---

Miażdżycę naczyń możemy z całą pewnością zaliczyć do chorób cywilizacyjnych. Częstość występowania klinicznie jawnej miażdżycy określa się przeważnie na podstawie zapadalności na chorobę wieńcową, a jej nasilenie jest na ogół wprost proporcjonalne do wieku pacjenta. Wczesne ogniska miażdżycowe mogą wystąpić już w pierwszej dekadzie życia, szczególnie u osób z uwarunkowaniami genetycznymi. Zmiany miażdżycowe obserwuje się u 95% ludzi, którzy przekroczyli 70 rok życia. Coraz częściej pojawiają się więc pytania, czy rzeczywiście jest to proces nieunikniony? Czy nie istnieją racjonalne metody zapobiegania rozwojowi zmian miażdżycowych, ich powstrzymania lub nawet regresji? Wielokierunkowość badań mających na celu ustalenie postępowania profilaktycznego i leczniczego w miażdżycy wynika z bardzo złożonej etiopatogenezy, a także z faktu odkrywania coraz to nowych,

środowiskowych i metabolicznych czynników zagrożenia.

Przyczyny wystąpienia udarów mózgu są podobne do czynników zagrożenia chorobą niedokrwienną serca [18]. Zależność pomiędzy dyslipidemią, głównie hipercholesterolemią, wyraźnie związana z nasileniem choroby wieńcowej, ma związek z występowaniem udaru mózgu jedynie u osób do 45 roku życia [21]. Szczególne znaczenie w patogenezie udaru przypisuje się obecnie roli niektórych kwasów tłuszczowych. Sposobem oceny przedklinicznego stanu zagrożenia chorobą niedokrwienną mózgu jest określenie grubości śródbłonna tętnicy szyjnej wewnętrznej, która koreluje dodatnio ze stężeniem nasyconych i jednonienasyconych estrów cholesterolu oraz ujemnie z zawartością estrów wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Wzrost stężenia alfa linolenianu cholesterolu zmniejsza, a zwiększona

zawartość kwasu stearynowego w fosfolipidach podwyższa ryzyko wystąpienia udaru mózgu [16]. Fosfolipidowy czynnik aktywujący płytki (PAF) stymuluje ludzkie makrofagi do wytwarzania anionu nadtlenkowego. Enzymem regulującym PAF jest acetylohydrolaza (PAF-AH), występująca w lipoproteinach frakcji HDL i LDL. Badania przeprowadzone u pacjentów z udarem mózgu wykazały, że aktywność PAF-AH w krwinkach czerwonych tych osób jest niższa niż u osób zdrowych. Może to być konsekwencją obniżenia zawartości HDL lub gromadzenia oksydowanych LDL w błonie komórkowej erytrocytów.

Lipoproteina Lp(a) jest niezależnym czynnikiem rozwoju zmian miażdżycowych, przyczyniającym się do restenozy pomostowanych tętnic wieńcowych. Wykorzystując oznaczanie stężenia Lp(a) oraz oceniając grubość ściany tętnicy szyjnej wewnętrznej w badaniu ultrasonograficznym, można wykryć wczesne zagrożenie udarem mózgu lub zawalem mięśnia sercowego przed wystąpieniem objawów klinicznych. Na podstawie wzajemnej zależności pomiędzy stężeniem Lp(a) a występowaniem i nasileniem udaru mózgowego stwierdzono, że przekroczenie wartości 42,6 mg/dl w sposób istotny pogarsza rokowanie u chorych z udarem mózgu [18]. Do dalszych czynników prognostycznych udaru należą: wzrost stężenia fibrynogenu oraz produktów jego degradacji (FDP), hiperhomocysteinemia, a także rodzinnie występujące zaburzenia krążenia mózgowego [3].

Postępowanie przeciwmiażdżycowe skierowane jest przede wszystkim na normalizację gospodarki lipidowej. Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe uznało stężenie cholesterolu poniżej 200 mg% za pożądane; wartości 200–250 mg% niosą za sobą umiarkowane ryzyko zmian miażdżycowych. Przekroczenie wartości 250 mg% oznacza duże zagrożenie miażdżycą i chorobą niedokrwinną serca. Znaczne zagrożenie stanowi również stężenie TG powyżej 200 mg% oraz zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji HDL poniżej 35 mg% [9].

Racjonalnym postępowaniem hipolipemicznym jest w pierwszej kolejności odpowiednia dieta stosowana przez okres 3–6 miesięcy, a w przypadku braku efektów leczniczych wprowadzenie farmakoterapii, z zachowaniem wspomnianej diety [10].

## LEKI OBNIŻAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW WE KRWI

Można je poddać następującej klasyfikacji:

- 
1. żywiczne wymienniki jonowe
  2. kwas nikotynowy
  3. pochodne kwasu fibrynowego
  4. inhibitory reduktazy
  5. 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA)
  6. probukol
  7. środki pochodzenia roślinnego.
- 

Mechanizm działania hipolipemicznego wymienionych grup leków opiera się na zahamowaniu syntezy lipoprotein lub nasileniu ich katabolizmu. Leczenie zaburzeń lipidowych jest najczęściej długotrwałe, a stosowane preparaty mogą nieść za sobą ryzyko wielu działań niepożądanych. Dlatego tak ważny jest wybór odpowiedniego leku. Wydaje się, że statyny poprzez wielokierunkowość działania są nadzieją skutecznej farmakoterapii dyslipidemii [9]. Leki tej grupy hamują swoiście reduktazę 3-hydroksy-3-metyloglutarylo CoA (HMG-CoA), enzym uczestniczący w biosyntezie cholesterolu. Wynikiem zahamowania reduktazy HMG-CoA jest zależne od dawki zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL, a także wzrost stężenia w osoczu ochronnej frakcji HDL. Statyny obniżają również stężenie triglicerydów we krwi. Hamowanie reduktazy HMG-CoA zmniejsza proliferację i migrację komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych [2]. Poprzez zmniejszenie reaktywności miocytów na czynniki presyjne (angiotensyna II, endotelina I) czynnościową przewagę uzyskuje śród-

błonkowy czynnik relaksujący (EDRF) oraz prostacyklina PGI<sub>2</sub>. Wpływ statyn obejmuje również regulację procesu krzepnięcia i fibrynolizy [19]. W hipercholesterolemii dochodzi do wzrostu syntezy prozakrzepowego czynnika tkankowego (TF) w makrofagach oraz miocytach. Zastosowanie simwastatyny i fluwastatyny zmniejsza ekspresję TF w makrofagach. Fluwastatyna zmniejsza syntezę czynnika hamującego aktywatora plazminogenu (PAI-1), tym samym poprzez przewagę procesu fibrynolizy ogranicza ryzyko powstawania zakrzepów przyściennych. Statyny hamują aktywność procesów wolnorodnikowych oraz oksydacyjną modyfikację lipidów, zwłaszcza lipoprotein frakcji LDL. Przyczyniają się do redukcji niezależnego czynnika ryzyka miażdżycy naczyń mózgowych, zmniejszając stężenie Lp(a) [6].

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE STATYN

Farmakoterapia statynami niesie za sobą ryzyko działań niepożądanych. Wśród objawów ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego wymienia się zespoły pozapiramidowe, depresyjne, miopatię, neuropatię, a także zaburzenia snu, apetytu oraz impotencję u mężczyzn [7, 17].

Domniemany mechanizm indukowania przez statyny *zaburzeń ze strony układu pozapiramidowego* łączy się z blokowaniem reduktazy HMG-CoA. Nagromadzenie 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A i jego prekursorów, a zwłaszcza acetyl-CoA może pobudzać syntezę acetylcholinę i zwiększać aktywność cholinergiczną. Opisywane przez Mullera i wsp. przypadki zespołów pozapiramidowych występują w różnym czasie, już nawet po 3 miesiącach, albo dłużej, po 2 latach stosowania lowastatyny [12]. U chorych obserwuje się sztywność pozapiramidową, hipokinezę, drżenie spoczynkowe oraz zaburzenia nastroju o typie depresji. Odstawienie leku prowadzi do zmniejszenia, a nawet ustąpienia obserwowanych wcześniej objawów, jednak istnieje prawdopodobieństwo nawro-

tu objawów pozapiramidowych. Przypuszczalnie przyspieszenie transmisji cholinergiczej w ośrodkowym układzie nerwowym w czasie długotrwałej terapii lowastatyną jest odpowiedzialne za indukowanie zespołów pozapiramidowych lub przyspieszone wystąpienia choroby Parkinsona.

Odpowiednie stężenie cholesterolu warunkuje prawidłowość niektórych przemian metabolicznych w ośrodkowym układzie nerwowym. Niewiele dotychczas wiadomo na temat korelacji pomiędzy obniżeniem stężenia cholesterolu we krwi a wystąpieniem bądź nasileniem zaburzeń psychicznych. Związek taki wydaje się możliwy, gdyż hipocholesterolemia zmienia mózgowy metabolizm serotoniny. Przyczyną abetalipoproteinemii (choroba Bassena i Kornzweiga) jest brak beta-lipoproteiny. Objawom neurologicznym i hematologicznym występującym w tym schorzeniu towarzyszy wyraźnie obniżone stężenie cholesterolu całkowitego.

W piśmiennictwie spotykane są doniesienia o powstawaniu *objawów depresyjnych* w trakcie farmakoterapii statynami (simwastatyna). W różnym czasie od rozpoczęcia leczenia tym lekiem obserwowano objawy depresji pod postacią obniżenia nastroju, utraty zainteresowania otoczeniem oraz zaburzenia snu, a nawet wystąpienia myśli samobójczych. Ponadto, u niektórych chorych ujawnia się dużego stopnia pobudzenie psychomotoryczne, zespoły paranoidalne i nasilenie myśli natrętnych. Podobnie jak w przypadku opisywanych wcześniej zaburzeń pozapiramidowych, odstawienie simwastatyny z jednoczesnym zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych prowadziło do złagodzenia, a następnie ustąpienia objawów depresji [4, 11].

Jednym z częściej wymienianych działań ubocznych statyn jest *miopatia*. Zastosowanie inhibitorów HMG-CoA prowadzi najczęściej do toksycznej, niezapalnej miopatii oraz zapalenia skórno-mięśniowego [5, 8]. Nie ma istotnych różnic pomiędzy prawą-, simwa- i lowastatyną w częstoci wywoływania miopatii, jednak prawdopodobieństwo

tego powikłania wzrasta z wielkością dawki. Winklud i wsp. zauważyli, że jednoczesne zastosowanie gemfibrozilu i prawastatyny prowadzi do wystąpienia objawów miałgii z podwyższoną aktywnością CPK we krwi. Ze względu na niekorzystny wpływ fibratów i statyn na mięśnie powinno się unikać kojarzenia tych grup leków w farmakoterapii dyslipidemii [21]. Potwierdzeniem związku pomiędzy występowaniem miopatii a leczeniem statynami może być fakt ustępowania objawów klinicznych po odstawieniu leków.

Rzadkim, aczkolwiek wymienianym w piśmiennictwie, powikłaniem terapii hipolipemicznej statynami (lowastatyna) jest *obwodowa neuropatia* [1]. W jednym z opisywanych przypadków lowastatyna stosowana u 54-letniej pacjentki przez okres 2 lat w dawce 20 mg/24 h doprowadziła do obwodowej neuropatii. W badaniu podmiotowym dominowały skargi na osłabienie i niepokój odczuwany w dystalnych częściach kończyn górnych i dolnych, parestezje, mrowienie i cierpienie. Badaniem neurologicznym stwierdzono osłabienie czucia powierzchniowego i głębokiego o typie „skarpetek i rękawiczek”, obustronny brak odruchów skokowych, kolanowych oraz ramiennie-promieniowych. Badanie elektromiograficzne potwierdziło rozpoznanie neuropatii o typie aksonopatii. Ponieważ u chorej nie udało się ustalić podłoża obserwowanych objawów (brak nałogów, nieleczone dotychczas farmakologicznie, prawidłowe wyniki badań w kierunku chorób tarczycy i autoimmunologicznych) powzięto podejrzenie wystąpienia neuropatii po stosowaniu lowastatyny. Po 6 tygodniach od odstawienia leku obserwowano poprawę kliniczną, a po ponownym zastosowaniu lowastatyny nawrót opisywanych wcześniej dolegliwości. Nie jest to jedyny przypadek czasowego związku pomiędzy ujawnieniem się neuropatii a zastosowaniem lowastatyny.

Pomimo wymienianych w artykule działań niepożądanych statyn, jest to grupa leków szczególnie polecana w dyslipidemiach, zwłaszcza przebiegających z hipercholeste-

rolemią. Częstość powikłań ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego wydaje się być niewspółmiernie mała do korzyści płynących z ich stosowania.

Wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne z użyciem placebo (CARE, *West Scotland Study*, *Scandinavian Simvastatin Survival Study*) potwierdziły skuteczność działania statyn w profilaktyce udarów mózgu, zmniejszeniu śmiertelności z powodu choroby wieńcowej (także po zawale mięśnia sercowego), a nawet w występowaniu chorób nowotworowych [13, 14, 15]. Przydatność w terapii leków tej grupy jest więc obecnie niepodważalna. Z drugiej jednak strony należy pamiętać, że statyny nie są pozbawione działań niepożądanych, co skłania do uważnej obserwacji chorych w przebiegu przewlekłego stosowania tych leków.

## PIŚMIENNICTWO

1. Ahmad S.: Lovastatin and peripheral neuropathy. *Am. Heart J.* 1995, 130, 6, 1321.
2. Almeida-Pinto L.E.S., Ihara S.S.M., Lopes I.E.: Histological and morphometric assessment of simvastatin protection against aortic atheroma in cholesterol – fed rabbits. 10th International Symposium on Atherosclerosis. Abstract book. Atherosclerosis 1994, 109, 295.
3. Chabriat H. i wsp.: Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Lancet* 1995, 346, 934–939.
4. Duits N., Bos F.M.: Depressive symptoms and cholesterol – lowering drugs. *Lancet* 1993, 341, 114.
5. England J.D.F.: Mitochondrial myopathy developing on treatment with the HMG-CoA reductase inhibitors – simvastatin and pravastatin. *Aust. N. Z. J. Med.* 1995, 25, 374–375.
6. Galetta F., Sampietro T., Basta G.: Effects of pravastatin on serum lipids, apoproteins, and lipoprotein (a) in primary hypercholesterolemia. *Minerva – Med.* 1994, 85, 321–326.
7. Halkin A.: HMG-CoA reductase inhibitor-induced impotence. *Ann. Pharmacother.* 1996, 30, 192.

8. Hill C.: Dermatomyositis with lung involvement in a patient treated with simvastatin. *Aust. N. Z. J. Med.* 1995, 25, 745–746.
9. Kłosiewicz-Latoszek L.: Nowoczesne podejście do leczenia hiperlipidemii. *Czynniki Ryzyka* 1997, 1–2, 78–83.
10. Kozłowska-Wojciechowska M.: Profilaktyka i leczenie zaburzeń lipidowych. *Post. Psychiatr. Neurol.* 1995, 4, 57–63.
11. Lechleitner M. i wsp.: Depressive symptoms in hypercholesterolaemic patients treated with pravastatin. *Lancet* 1992, 340, 910.
12. Muller Th. i wsp.: Parkinsonism unmasked by lovastatin. *Ann. Neurol.* 1995, 37, 685–686.
13. Pedersen T.R. i wsp.: Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am. J. Cardiol.* 1998, 81, 333–335.
14. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A i wsp.: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction patients with average cholesterol levels. *N. Engl. J. Med.* 1996, 335, 1001–1009.
15. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I. i wsp.: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 1995, 333, 1301–1307.
16. Simon J.A. i wsp.: Serum fatty acids and risk of stroke. *Stroke* 1995, 26, 778–782.
17. Sinzinger H. i wsp.: Sleep disturbance and appetite loss after lovastatin. *Lancet* 1994, 343, 973.
18. Torbus-Lisiecka B.: Niektóre biochemiczne czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej mózgu. *Czynniki Ryzyka* 1997, 3–4, 34–36.
19. Tremoli E., Colli S., Camera L.: Effect of pravastatin on procoagulant and fibrinolytic properties of endothelial cells and macrophages. 66th Congress of European Atherosclerosis Society. Abstract Book. Fondazione Giovanni Lorenzini 1996.
20. Vikkunen M., Penttinen H.: Serum cholesterol in aggressive conduct disorder: a preliminary study. *Biol. Psychiatry* 1984, 339, 727–729.
21. Wehr A.: Znaczenie zaburzeń lipidowych w etiologii udarów. *Post. Psychiatr. Neurol.* 1995, 4, 53–63.
22. Wiklund O. i wsp.: Pravastatin and gemfibrozil alone and in combination for the treatment of hypercholesterolemia. *Am. J. Med.* 1993, 94, 13–20.

*Adres: Dr Monika Białecka, Katedra Farmakologii i Toksykologii PAM,  
ul. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin*