

# Mechanizm działania statyn i możliwości ich zastosowania w terapii psów

KAMILA GLIŃSKA, JÓZEF NICPOŃ, MONIKA PAWLAS

Katedra Chorób Wewnętrznych i Pasożytniczych z Kliniką Chorób Koni, Psów i Kotów  
Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR, pl. Grunwaldzki 47, 50-366 Wrocław

Glińska K., Nicpoń J., Pawlas M.

## Mechanism of action statins and possibilities of their application in dog therapy

### Summary

Statins are inhibitors of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMG-CoA) of the key enzyme in cholesterol biosynthesis. Numerous studies on their effectiveness have demonstrated that statins reduce the total cholesterol and low density lipoprotein (LDL) concentration. The application of statins could be useful in the therapeutic management in hyperlipidemias in which dietary therapy does not bring expected results, as well as for primary hyperlipidemia in dogs and lipid metabolism disorders resulting from other diseases like diabetes.

**Keywords:** dog, statins, hyperlipidemia

W 1973 r. Akro Mendo zainspirowany badaniami Fleminga, odkrywcy penicylin, wyodrębnił pierwszą statynę – mewastatynę syntetyzowaną przez pleśń *Penicillium citrinum* (7). Mewastatyna nie znalazła szerokiego zastosowania w medycynie, jednak stała się prototypem następnych inhibitorów reduktazy 3-hydrokso-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA) (7). Simwastatyna została wyizolowana w 1991 roku. Badania przeprowadzone nad jej skutecznością wykazały, że zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego oraz lipoprotein o małej gęstości (LDL) we krwi zwierząt i ludzi z hipercholesterolemią poprzez hamowanie aktywności reduktazy HMG-CoA (enzymu ograniczającego szybkość szlaku biosyntezy cholesterolu w komórce) (4-7, 9). Poznanie metabolizmu lipidów i lipoprotein w organizmie zwierzęcym stanowi podstawę do stosowania leków modyfikujących ich stężenie.

### Metabolizm lipidów

Do lipidów występujących w surowicy krwi zwierząt zalicza się cholesterol, triglicerydy, fosfolipidy i wolne kwasy tłuszczowe.

Lipidy pełnią wiele ważnych funkcji w organizmie. Cholesterol jest składnikiem błon komórkowych, prekursorem związków steroidowych, np.: hormonów płciowych, kwasów żółciowych, kortykosteroidów, witaminy D. Pełni rolę regulatora ekspresji wielu genów poprzez wpływ na czynniki transkrypcyjne. Biosynteza cholesterolu zachodzi w wątrobie. Głównym jej etapem jest przekształcenie hydroksyl-metyloglutarylo-CoA w mewalonian pod wpływem reduktazy HMG-CoA (2). Synteza cholesterolu regulowana jest mechanizmem sprzężenia zwrotnego, co powoduje zmniejszenie aktywności HMG-CoA przez cholesterol oraz sterolowe i niesterolowe produkty pośrednie (5). Cholesterol usuwany jest z organiz-

mu w postaci niezmienionej lub po przekształceniu w inne związki, np. kwasy żółciowe, hormony steroidowe (2, 5).

Triglicerydy i wolne kwasy tłuszczowe są głównym materiałem energetycznym organizmu. Kwasy tłuszczowe magazynowane są w tkance tłuszczowej. Przy udziale albumin transportowane są do wątroby i mięśni, gdzie służą jako substrat do produkcji triglicerydów. W osoczu triglicerydy transportowane są przez chylomikrony i lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL). Biosynteza kwasów tłuszczowych w wątrobie i tkance tłuszczowej regulowana jest hormonalnie. Niektóre wielonienasycone kwasy tłuszczowe nie są syntetyzowane w organizmie, lecz są głównie dostarczane z pokarmem. Kwas arachidonowy jest pochodną kwasu linolowego będącego prekursorem eikozanoidów pełniących funkcje lokalnych hormonów.

Fosfolipidy są głównym składnikiem błon komórkowych. Regulują ich płynność i przepuszczalność. Są pochodnymi glicerolu i kwasów tłuszczowych. Lecytyna jest składnikiem żółci biorącym udział w trawieniu kwasów tłuszczowych. Inne fosfolipidy są składnikami m.in. surfaktantu płucnego oraz czynnika aktywującego płytki.

Lipoproteiny są związkami nierozpuszczalnymi w wodzie, których funkcją jest transport lipidów z miejsca ich syntezy do tkanek docelowych, w których są magazynowane lub ulegają przemianie. Chylomikrony powstają w jelicie z przemiany triglicerydów, VLDL powstaje w wątrobie i transportuje triglicerydy z wątroby do tkanek obwodowych, LDL bierze udział w transporcie cholesterolu z wątroby do tkanek, lipoproteina o dużej gęstości (HDL) bierze udział w zwrotnym transporcie cholesterolu z tkanek obwodowych do wątroby.

U psów poziom poszczególnych frakcji lipidowych uwarunkowany jest wiekiem, sposobem żywienia, rasą, poziomem hormonów steroidowych. Zaburzenia gospo-

darki lipidowej u psów można podzielić na te, które przebiegają z niedoborem poszczególnych frakcji lipidowych (hipolipoproteinemia) oraz na te, które manifestują się podwyższonym stężeniem lipoprotein (hiperlipoproteinemia). Hipolipoproteinemia są rzadko spotykanymi zaburzeniami, najczęściej powstają w wyniku zaburzeń trawienia i wchłaniania w jelitach lub ciężkiego uszkodzenia wątroby. Leczenie tego typu zaburzeń jest zawsze przyczynowe. Zaburzenia przemiany lipidów manifestujące się podwyższonym stężeniem poszczególnych frakcji lipidowych w surowicy krwi mogą mieć przyczynę pierwotną, np. u niektórych ras psów – sznaucer miniaturowy – mogą występować na tle zaburzeń genetycznych, objawiając się idiopatyczną hiperlipoproteinemią, w której dochodzi do wzrostu frakcji VLDL wraz z chylomikronemią lub mogą mieć przyczynę wtórną, przede wszystkim w przebiegu cukrzycy, w wyniku otyłości, niedoczynności tarczycy i przysadki oraz w nerczycy i zapaleniu trzustki.

### Farmakologia i mechanizm działania statyn

Statyny ze względu na sposób otrzymywania można podzielić na „naturalne”, do których należą: lowastatyna, simwastatyna i prawastatyna oraz statyny otrzymywane syntetycznie, takie jak fluwastatyna, cerwistatyna i atorwastatyna. Największe możliwości zastosowania w medycynie weterynaryjnej, ze względu na budowę i mechanizm działania ma, jak się wydaje, simwastatyna. Jest ona naturalnym produktem metabolizmu grzybów *Aspergillus terreus*. Po podaniu *per os* wchłania się w jelitach. Jest podawana w formie nieaktywnej, która w wątrobie ulega przemianie w postać aktywną hydroksykwasu. Reakcja jest katalizowana przy udziale układu enzymatycznego cytochromu P450 poprzez izoenzym CYP3A4 (6).

Mechanizm działania statyn opiera się na specyficznym, kompetytywnym i odwracalnym hamowaniu reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA) – kluczowego enzymu w biosyntezie cholesterolu (5, 9). Reduktaza HMG-CoA katalizuje przekształcenie HMG-CoA do mewalonianu, z którego syntetyzowany jest cholesterol (6). Badania *in vivo* przeprowadzone na psach wykazały, że zahamowanie reduktazy HMG-CoA rozwija się natychmiast po osiągnięciu przez statyny komórki docelowej – hepatocytu (6, 7, 15). Bezpośrednim skutkiem hamowania reduktazy HMG-CoA jest nasilenie transkrypcji genu kodującego receptor dla LDL i wzrost liczby receptorów dla LDL na powierzchni hepatocytów, a w konsekwencji zwiększony wychwyt z krwi lipoprotein o niskiej i pośredniej gęstości (9). W wyniku tego dochodzi do zwiększenia receptorowego wychwytywania cząsteczek LDL z krążenia, a także wzrostu wychwytywania ich prekursorów – VLDL w wątrobie, co powoduje zmniejszenie obwodowej generacji LDL we krwi (4-6). Simwastatyna dodatkowo wpływa na syntezę i sekrecję cząsteczek VLDL (5). Obniżenie stężenia cholesterolu powoduje zmniejszenie sekrecji i syntezę VLDL, co przyczynia się do spadku stężenia triglicerydów w osoczu (6).

Simwastatyna powoduje zwiększenie stężenia frakcji HDL cholesterolu oraz apolipoproteiny A, ponieważ ich

stężenie jest odwrotnie proporcjonalne do stężenia triglicerydów w osoczu (14). Ponadto, w badaniach *in vitro* (12) przeprowadzonych na psach wykazano, że w hepatocytach satyny zmniejszają syntezę apolipoproteiny B-100 będącej komponentem białkowym LDL, której zwiększenie zawartości w osoczu wiąże się z podatnością na choroby aterosklerotyczne (3, 6, 14).

Badania przeprowadzone przez Davisa i wsp. wykazały, że podawanie simwastatyny w dawce 2,5 mg dziennie przez okres 28 dni u psów żywionych karmą bogatą w tłuszcz powoduje obniżenie poziomu cholesterolu o 36% w porównaniu z grupą kontrolną (4). Dodatkowym efektem działania simwastatyny u psów było ograniczenie krystalizacji cholesterolu w żółci i tworzenie kamieni żółciowych poprzez redukcję poziomu cholesterolu (4). Dalsze badania przeprowadzone na ludziach i zwierzętach wykazały, że niezależnie od wpływu na profil lipidowy, statyny wykazują działanie plejotropowe w różnych tkankach i komórkach organizmu (4, 10, 13).

W hiperlipidemii wzrost stężenia lipoproteiny LDL prowadzi do upośledzenia czynności śródbłonna naczyniowego (9). Dotyczy to głównie syntezy tlenku azotu (NO) przez komórki śródbłonna. W badaniach przeprowadzonych na psach wykazano, że już krótkotrwałe podawanie simwastatyny zwiększa ekspresję śródbłonkowej syntetazy tlenku azotu (NOS III) poprzez zwiększenie stabilności mRNA dla NOS3 (11, 13), hamowanie patologicznej prenylacji kaweoliny-1 (10, 12, 16) lub zwiększanie rekrutacji białka szoku cieplnego HSP90 aktywującego syntezę NO (12, 13). W wyniku tego dochodzi do wzrostu syntezy NO przez komórki śródbłonna i poprawy zdolności rozkurczowej tętnic. Przedstawione wyniki wskazują na możliwość zastosowania statyn w chorobach układu krążenia, w których dochodzi do zaburzeń funkcji śródbłonna: arteriosklerozie, cukrzycy, nadciśnieniu płucnym (5, 8, 11, 12, 14).

Dodatkowo na podstawie przeprowadzonych badań eksperymentalnych wykazano działanie przeciwutleniające i przeciwzapalne simwastatyny (14). Wykazano, że hamuje ona adhezję leukocytów do śródbłonna poprzez zmniejszenie ekspresji P-selektyny (12).

W badaniach przeprowadzonych na człowieku wykazano, że statyny hamują ekspresję endoteliny 1, działają przeciwzakrzepowo i profibrynolitycznie (poprzez aktywności inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1)) (9, 12). Statyny zmniejszają chemotaksję monocytów i limfocytów T do ogniska miażdżycowego naczyń krwionośnych (16). Działają immunomodulująco i neuroprotektoryjnie oraz zmniejszają stężenie białka C-reaktywnego (10, 11). W medycynie ludzkiej statyny ze względu na swoje wielokierunkowe działanie znajdują coraz szersze zastosowanie w leczeniu chorób serca, chorobie miażdżycowej oraz w chorobach przebiegających z hiperlipidemią.

Mechanizm plejotropowego działania statyn wywołany jest hamowaniem reduktazy HMG-CoA i upośledzeniem biosyntezy mewalonianu, co osłabia wytwarzanie rodników prenylowych (3, 13). W badaniach przeprowadzonych na szczurach wykazano, że statyny mogą wywierać natychmiastowe działanie naczyniorozszerzające w aorcie szczura (1, 9), a badania innych autorów

wykazały natychmiastowe działanie trombolityczne związane z uwalnianiem prostacykliny ze śródbłonka naczyniowego (11, 16).

### Przeciwwskazania i działanie niepożądane

Główną drogą wydalania leku jest żółć. Lek jest w małym stopniu wydalany przez nerki, przez co niewydolność nerek nie jest przeciwwskazaniem do jego stosowania (9, 14, 15). Bezwzględny przeciwwskazaniem do leczenia statynami jest czynna lub przewlekła choroba wątroby przebiegająca z wysokim stężeniem aminotransferaz (13, 15), choroby mięśni szkieletowych oraz okres ciąży i laktacji, względny zaś przeciwwskazaniem są: jednoczesne stosowanie cyklosporyny, antybiotyków makrolidowych, leków przeciwgrzybiczych (9, 13).

Stosując statyny należy wiedzieć, że mogą one wywołać lub nasilić osłabienie i nużliwość mięśniową (5, 9), bóle i skurcze mięśniowe, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia widzenia i smaku (13). Monitorując parametry biochemiczne surowicy krwi można spotkać się ze wzrostem stężenia kinazy kreatyny (CPK) i aminotransferaz (AspAT, AlAT) (2, 5, 10). Wzrost CPK przekraczający 10 razy normę oraz AspAT i AlAT przekraczający normę 1 raz stanowi bezwzględne wskazanie do natychmiastowego odstawienia statyn wobec zagrażającej rhabdomyolizy przebiegającej często z objawami ostrej niewydolności nerek (7).

Metabolizm wątrobowy statyn odbywa się przy udziale izoenzymów cytochromu P450. Atorwastatyna, ceriastatyna, lowastatyna i simwastatyna są metabolizowane przez izoenzym CYP3A4 (6). Inhibitory tego izoenzymu hamują przemiany wątrobowe statyn, zwiększając ich stężenie we krwi. Ryzyko takie istnieje przy równoczesnym podawaniu azolowych leków przeciwgrzybiczych (np. ketokonazol), makrolidów (np. erytromycyna), niacyny, antagonistów wapnia (zwłaszcza diltiazemu) i cyklosporyny. Fluwastatyna jest metabolizowana przez izoenzym CYP2C9 (6, 15). W jej przypadku istnieje zatem ryzyko wydłużenia czasu protrombinowego przy jednoczesnym podawaniu doustnych leków przeciwzakrzepowych (antagonistów witaminy K – Syncumar) (11, 13, 15). Istotną może być również interakcja z niesterydowymi lekami przeciwwzapalnymi.

Najpoważniejszym działaniem niepożądanym statyn jest możliwość wystąpienia miopatii charakteryzującej się bolesnością oraz osłabieniem mięśni (14). Częstość jej występowania uzależniona jest od rodzaju i dawki leku. Ryzyko wystąpienia miopatii znacznie zwiększa się u zwierząt równocześnie leczonych fibratami (13, 15). W badaniach na zwierzętach podczas stosowania dużych dawek lowastatyny stwierdzono objawy zmętnienia soczewki (3). Inne badania przeprowadzone na szczurach wykazały teratogenne działanie leku (3, 14). Przed rozpoczęciem leczenia statynami u zwierząt należy wykonać badanie aktywności aminotransferaz i fosfokinazy kreatynowej. Należy pamiętać, że u psów z hiperlipidemią w niektórych przypadkach wyjściowo można stwierdzić wzrost aktywności AlAT i AspAT, co może być wywołane sftuszczeniem narządu, a niewielki wzrost fosfokinazy krateynowej może być związany z wysiłkiem

fizycznym lub małymi urazami mięśni (10). W trakcie leczenia statynami należy monitorować czynność wątroby i nerek, wykonując kontrolne badania co 4-6 tygodni (6, 9, 12, 14-16).

Podsumowując – wprowadzenie statyn w farmakoterapii medycyny ludzkiej było przełomowym wydarzeniem udokumentowanym wieloma badaniami klinicznymi (Scandinavian Simvastatin Survival Study, Heart Protection Study). Są one lekami od kilkunastu lat stosowanymi w terapii hiperlipidemii u ludzi. Statyny, a w szczególności simwastatyna, ze względu na mechanizm działania może znaleźć szerokie zastosowanie w leczeniu małych zwierząt.

W hiperlipidemiach, w których postępowanie dietetyczne nie przynosi oczekiwanych wyników, jak również w hiperlipidemii pierwotnej u psów i w zaburzeniach gospodarki lipidowej będących powikłaniem innych chorób, m.in. nieleczonej cukrzycy (11), w której również dochodzi do wzrostu frakcji VLDL, zastosowanie statyn mogłoby być najbardziej efektywnym kierunkiem postępowania terapeutycznego.

### Piśmiennictwo

1. Alvarez De Sotomayor M.: Characterization of endothelial factors involved in the vasodilatory effect of simvastatin in aorta and small mesenteric artery of the rat. *Br. J. Pharmacol.* 2000, 6, 1179-1187.
2. Bailhache E., Briand F., Nguyen P., Krempf M., Magot T., Ouguerram K.: Metabolism of cholesterol ester of apolipoprotein B100-containing lipoproteins in dogs: evidence for disregarding cholesterol ester transfer. *Eur. J. Clin. Invest.* 2004, 34, 527-534.
3. Black A. E., Hayes R. N., Roth B. D., Woo P., Woolf T. F.: Metabolism and excretion of atorvastatin in rats and dogs. *Drug Metab. Dispos.* 2000, 27, 916-922.
4. Davis M. E., Harrison D. G.: Cracking down on caveolin: role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in modulating endothelial cell nitric oxide production. *Circulation* 2001, 1, 2-4.
5. Duggan D. E., Vickers S.: Physiological disposition of HMG-CoA-reductase inhibitors. *Drug Metab. Rev.* 1990, 22, 333-362.
6. Duncan C. A., Vyas K. P., Kari P. H., Arison B., Prakash S. R., Ramjit H. G., Pitzemberger S. M., Stokker G., Duggan D. E.: In vitro and in vivo biotransformation of simvastatin, an inhibitor of HMG CoA reductase. *Drug Metab. Dispos.* 1990, 18, 476-483.
7. Endo A.: The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J. Lipid Res.* 1992, 33, 1569-1582.
8. Essig M.: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells. Role of geranylgeranylation and Rho proteins. *Cir. Res.* 1998, 7, 683-690.
9. Igel M., Sudhop T., Von Bergmann K.: Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A-reductase inhibitors (statins). *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2001, 57, 357-364.
10. Kwak B.: Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nature Medicine* 2000, 6, 1399-1402.
11. Kwong L. K., Feingold K. R., Peric-Golia L., Le T., Karkas J. D., Alberts A. W., Wilson D. E.: Intestinal and hepatic cholesterologenesis in hypercholesterolemic dyslipidemia of experimental diabetes in dogs. *Diabetes* 1991, 40, 1630-1634.
12. Sessa W. C.: Can modulation of endothelial nitric oxide synthase explain the vasculoprotective actions of statins? *Trends in Mol. Med.* 2001, 5, 189-191.
13. Takemoto M., Liao J. K.: Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biol.* 2001, 11, 1712-1719.
14. Vaughan C. J.: Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 1996, 348, 1079-1082.
15. Vickers S., Duncan C. A., Chen I. W., Rosegay A., Duggan D. E.: Metabolic disposition studies of simvastatin, a cholesterol-lowering prodrug. *Drug Metab. Dispos.* 1990, 18, 138-145.
16. Weitz-Schmidt G.: Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nature Med.* 2001, 6, 687-692.

Adres autora: lek. wet. Kamila Glińska, pl. Grunwaldzki 47, 50-366 Wrocław; e-mail: kamilaglińska@o2.pl