

## Prospects of statins as therapeutic agents in neurodegenerative disorders

*Perspektywy wykorzystania statyn w schorzeniach neurodegeneracyjnych*

Maria Rutkowska, Wojciech Słupski

### ABSTRACT

This review paper discusses the relationship between cholesterol metabolism and the incidence of neurodegenerative disorders. It also describes the mechanisms of central action of statins. Based on the current

literature review, it presents data regarding potential use of statins in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and in multiple sclerosis. Most of the studies conducted to date indicate that statins may reduce the risk of Alzheimer's disease. In the case of Parkinson's disease, primary results were not conclusive. The usefulness of statins in the treatment of multiple sclerosis must be confirmed in further clinical trials.



Received 9.04.2015  
Accepted 14.05.2015

### AFFILIATION / AFILIACJA

Wroclaw Medical University, Department of Pharmacology

### KEYWORDS

- statins
- cholesterol
- Alzheimer's disease
- Parkinson's disease
- multiple sclerosis

### SŁOWA KLUCZOWE

- statyny
- cholesterol
- choroba Alzheimera
- choroba Parkinsona
- stwardnienie rozsiane

### CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,  
Katedra i Zakład Farmakologii,  
ul. Mikulicza-Radeckiego 2, 50-345 Wrocław, Poland  
phone: +4871 784 14 48  
email: maria.rutkowska@umed.wroc.pl

### STRESZCZENIE

W pracy omówiono związek pomiędzy metabolizmem cholesterolu a występowaniem chorób neurodegeneracyjnych oraz mechanizmy działania ośrodkowego statyn. Na podstawie przeglądu najnowszego piśmiennictwa przedstawiono dane dotyczące potencjalnego zastosowania statyn w chorobie Alzheimera, Parkinsona i w stwardnieniu rozsianym. Większość z przeprowadzonych dotychczas badań wskazuje, że statyny mogą zmniejszać ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera. W odniesieniu do choroby Parkinsona wyniki nie są jednoznaczne. Przydatność statyn w terapii stwardnienia rozsianego wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach klinicznych.

## Introduction

Statins, which were first used in medical treatments at the end of 1980s, are currently the most frequently applied medications. They are widely used in the primary and secondary prevention against the cardiovascular diseases. The mechanism of their action consists in a competitive and reversible inhibition of HMG-CoA reductase (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A) – the key enzyme in the process of the endogenous cholesterol synthesis. This enzyme catalyses the conversion of HMG-CoA to mevalonic acid, which is an early and regulatory stage of cholesterol biosynthesis in hepatocytes. Statins reduce the concentration of total cholesterol, LDL fractions and triglycerides; on the other hand, they also increase the HDL fraction. Apart from the hypolipemic effect, these medications reveal a pleiotropic activity, which is expressed, for example, by the improvement of endothelial function, atheromatous plaque stability, inhibition of inflammatory reaction, oxidation and thrombus formation as well as the increase in nitrogen oxide synthesis. This pleiotropism can be explained by statin-induced reduction of the non-steroidal mevalonate derivatives (isoprenoids), which include pyrophosphates of isopentenyl, geranyl, farnesyl (FPP) or geranylgeranyl (GGPP). They play a role in the post-translational modification (isoprenylation), which conditions the biological activation of various cell proteins. They include, e.g. the low-molecular-weight G-protein of the Ras subfamily connected with the processes of intra- and intercellular signalling, membrane transport, differentiation and regulation of cell growth, organisation of cytoskeleton and apoptosis (Galus et al. 2008). Moreover, GGPP is a precursor of coenzyme Q (ubiquinone), which participates in electron transport in the respiratory chain and has anti-oxidative functions (Hargreaves et al. 2005).

Statins vary in terms of their physicochemical properties, pharmacokinetics, the force of hypolipemic and pleiotropic action as well as the degree of side-effects risk. Hydrophilic statins, i.e. pravastatin, fluvastatin and rosuvastatin are more selective against the liver, only slightly permeate the blood-brain barrier and penetrate more weakly into other tissues. Lipophilic statins, such as simvastatin, lovastatin, atorvastatin and pitavastatin, permeate through the hepatocyte membrane, blood vessel endothelium and the blood-brain barrier to a greater degree, which on one hand may intensify their pleiotropic activity; however, on the other hand, it also increases their side-effects. Simvastatin and lovastatin exist in the inactive lactone form (a prodrug), while pravastatin, atorvastatin and fluvastatin are active hydroxyacids (Banach et al. 2014). The lipophilic statins permeate through the blood-brain barrier by means of two mechanisms, i.e. in the lactone form – as a passive diffusion, and as hydroxyacids – through the active transport, in which some specific carriers participate – the

organic anion-transporting polypeptides (OATP), mainly OATP2. OATPs also facilitate the hydrophilic statins transit to the central nervous system (CNS). Other protein carriers, which may participate in this process, are monocarboxylic acid transporters (MTC). As the studies on mice revealed, statins are quickly eliminated from CNS as a result of metabolic changes taking place mainly with the participation of CYP3A isoenzymes and the active efflux by glycoprotein P (Wood et al. 2014).

## Mechanisms of statins central activity

Studies show that statins may inhibit the synthesis of cerebral cholesterol, whose metabolism is neither dependent on lipid metabolism in other organs nor on the cholesterol level in plasma. Thus, when administered chronically, it can reduce its concentration in the cerebrospinal fluid both in animals and humans. However, the experiments on animals did not reveal whether the inhibition of synthesis reduced the cholesterol level in the brain (Banach et al. 2014). It may be connected with an extremely long biological half-time of cholesterol in the brain (up to 5 years). Cholesterol plays a significant role in the brain as a component of myelin sheath, a precursor in the neurosteroidal synthesis and as a building material of all neuronal membranes; it plays an important role both in the neurotransmitter release and in receptor expression. The neuroactive steroids, which are derived from cholesterol, act as allosteric modulators of various types of receptors, such as GABA<sub>A</sub>, NMDA (N-methyl-D-aspartate), nicotinic, muscarinic, serotonergic (5-HT<sub>3</sub>), kainic, glycinic and sigma (Holka-Pokorska 2009). A part of them, e.g. allopregnanolone and tetrahydrodeoxycorticosterone, have an inhibitory effect on CNS as well as the neuroprotective effect through a positive modulation of GABA<sub>A</sub> receptor and/or a negative modulation of NMDA receptor. On the other hand, progesterone, dehydroepiandrosterone and progesterone sulphate positively modulate the NMDA receptors and negatively – the GABA receptors, which leads to the intensification of anxiety symptoms, an increase in susceptibility to seizures and excitotoxicity. Studies show that the neurosteroidal homeostasis is disturbed in various mental and neurodegenerative disorders, such as depression, anxiety states, schizophrenia, Alzheimer's and Parkinson's diseases (Brambilla et al. 2004; Marx et al. 2006). Cholesterol together with sphingolipids also play an important role in the creation of liquid-ordered lipid microdomains in the neuronal cell membrane, known as 'lipid rafts', which participate in the process of signal transduction. Cholesterol reduction in 'lipid rafts' introduces the changes in receptors activity in CNS, both the inhibiting receptors (e.g. GABA) and activating receptors (e.g. NMDA) (Lim and Yin 2005).

The central activity of statins is also accompanied by mechanisms, which are not connected with inhibition of cholesterol biosynthesis. Their anti-oxidative and anti-inflammatory properties, which condition the protective activity in the neurodegenerative disorders, seem to be especially important. An elevated level of inflammatory reaction mediators, such as interleukin 1 (IL-1), IL-6 and TNF- $\alpha$  (tumour necrosis factor  $\alpha$ ), is one of the symptoms of aging. The main reason of this phenomenon is probably the age-dependent impairment of mechanisms of the reactive oxygen species (ROS) inactivation and mitigation of the effects of their activity. Not only do ROS lead to the oxidative stress, but they also lead to a direct activation of the transcription factor NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa B), which initiates the inflammatory mechanisms (Bartoszewka 2008). A chronic inflammation is frequently present in persons with various disorders and with the risk factors, such as age, the Alzheimer's or Parkinson's diseases. It is also characteristic for multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis as well as other diseases of the nervous system (Wilms et al. 2007).

One of the effects of inhibition of the Rho proteins prenylation by statins is a decrease of NF- $\kappa$ B activity. Together with activation of the PPAR- $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ ) and PPAR- $\gamma$  receptors that is induced by these medications, it leads to a reduction in pro-inflammatory cytokines secretion (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ), C-reactive protein, which is an exponent of general inflammation, chemokines, the adhesive molecules and some metalloproteinases of extracellular matrix. Another extra-lipid mechanism of central activity of statins is synthesis inhibition of isoprenoids FPP and/or GGPP. They are characterised by a different distribution in the brain and a close affinity with the cascade of excitotoxicity processes. Furthermore, statins can modulate the cerebral isoforms of nitrogen oxide synthase (NOS) in a neuroprotective manner by increasing the activity of the endothelium form — eNOS, and by weakening the expression of the inducible form — iNOS (Wood et al. 2014).

### Effect on cognitive functions

According to some hypotheses, a low cholesterol level in neuronal membranes may weaken the cognitive functions (Wolozin and Siegal 2001), which could explain the reports registered by FDA on deterioration of memory and confusion resulting from statin therapy and which withdrew once the therapy was discontinued. On the basis of this data, supported by a few clinical case descriptions and the results of the epidemiological tests, FDA issued a warning in 2010 about a potential risk of cognitive function disturbances during statin therapy. However, a meta-analysis of 25 randomised controlled clinical trials (RCTs) covering 46 836 subjects published in 2015 shows that this type of statin side-effect was rarely reported. Furthermore, the

meta-analysis of 14 RCTs (27 643 subjects), which assessed the efficiency of cognitive functions, did not reveal a negative effect of statins on the results of the performed tests both in subjects without cognitive deficiencies and in the Alzheimer's disease patients (Ott et al. 2015). These results are in line with an earlier meta-analysis by Richardson et al (2013), which also showed that the frequency of notifications about the cognitive function disturbances after statins was similar to other frequently used medications — clopidogrel or sartans.

A systemic review of MEDLINE, EMBASE and Cochrane databases with the meta-analysis of short- and long-term trials carried out by Swiger et al. (2013) revealed that in persons without any cognitive deficits a short-term statin therapy did not have a significant effect on cognitive functions, while after a long-term application of these medications the risk of dementia decreases. The protective activity of statins was confirmed in the meta-analysis of observation studies, which proved that in statin patients the frequency of different types of dementia, including the Alzheimer's disease, is lower than in subjects not using these medications. No clear relationship was observed between the lipophilic nature of statins and a decrease of dementia risk. The force of action of this medication seems to have a greater significance. Wu et al. (2015) concluded that the risk of dementia in elderly patients is the lowest in those who use high doses of statins, and atorvastatin and rosuvastatin, which present a strong activity, show the highest efficacy.

A reduction in dementia risk can be linked with the hypolipemising effect of statins because high levels of LDL fraction and total cholesterol are the risk factors of the cognitive functions disorders (Anstey et al. 2008). The pleiotropic properties seem to be also important since the protective activity of these medications was observed regardless of the lipid concentration. Animal studies suggest an interesting mechanism of statins, i.e. by increasing the level of cerebral neurotrophic factors, they stimulate the neurogenesis process in a mature brain (Wood et al. 2014).

### AD, Alzheimer's disease

Most of data of the published study results suggest that both a high level of LDL fraction and low HDL can be the risk factors for AD, regardless of the apolipoprotein E genotype (ApoE) (Reed et al. 2014). The *in vitro* studies on animal models prove that cholesterol has an effect on synthesis, clearance and toxicity of  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ), which is one of the main elements of Alzheimer's pathology. It was shown on cell cultures that high cholesterol concentration promotes processing of the amyloid precursor protein (APP) by amyloidogenic pathway of  $\beta$ -secretase, and its low level intensifies the non-amyloidogenic proteolysis with  $\alpha$ -secretase. Not only does

the A $\beta$  synthesis increase in the presence of cholesterol, but also its degradation is less effective (Cordy et al. 2016; Reed et al. 2014).

Experimental studies show that statins, by regulating the balance between the activity of  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -secretase, can reduce A $\beta$  secretion. They also participate in its degradation and probably in the elimination from the brain by reacting with proteins related to LDL receptor in the walls of blood vessels (Kubis and Janusz 2008; Shinohara et al. 2010). Furthermore, they decrease the level and hyperphosphorylation of tau protein, inhibit the inflammatory processes and generation of free radicals, which play a significant pathogenic function in AD. Also, they improve the cerebral blood flow as a result of an increase in nitrogen oxide synthesis with the presence of iNOS and inhibition of vasoconstrictive endothelin-1 production (Barone et al. 2014; Reed et al. 2014). However, on the other hand, statins may have a neurotoxic effect, e.g. through apoptosis intensification, reduction of Q<sub>10</sub> coenzyme level, which inhibits the effect on axonal elongation and myelin proteins expression (Reed et al. 2014).

First promising data regarding the prospects of statin application in AD prevention comes from two independent observational studies and was published in 2000 by Jick et al. and Wolozin et al. Since then, a lot of cohort studies have been carried out, the majority of which confirmed the protective properties of statins in AD. The long-term (6-year) observational study of GEMS (Ginko Evaluation of Memory Study) (Battermann et al. 2012), which covered 3069 subjects above 75 years of age, revealed that the risk of various types of dementia drops, including AD [HR (hazard ratio) = 0.57; 95% CI (confidence interval): 0.39-0.85; p = 0.005] in patients without cognitive deficits at the beginning of the study. This effect was also significant in patients who started statin therapy during the observation, and a higher efficacy was present in lipophilic statins. In patients with mild disorders, statins did not prevent from AD incidence or worsening of memory. The preventive effect of statins was also shown in the ADAPT study (Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial) (2068 subjects; 3 years of observation) (Sparks et al. 2008) and the Rotterdam study (6992 subjects; the average period of observation: 9.2 years) (Haag 2008), where a 50% decrease of AD risk with a late onset was observed, regardless of the ApoE genotype and the degree of statin lipophilicity. Chen et al. (2014) in their retrospective population study observed a lower AD incidence (but not other types of dementia) in patients with diabetes type 2 who regularly used statins. However, a part of the observation studies did not reveal a preventive effect of statins on AD development (Rea et al. 2005; Zandi et al. 2005).

Diverse results were obtained in RTCs, which assessed the therapeutic potential of statins (in a monotherapy or in combination with standard medications) in patients diagnosed with AD. Sano et al. (2011) did not observe

a positive effect of simvastatin (40 mg/day) on cognitive functions, which were assessed with the ADAS-cog scale (Alzheimer's Disease Assessment Scale) in patients with mild or moderate form of AD during a 18-month observation. In the LEADe study (Lipitor's Effect in AD), atorvastatin (80 mg/day) did not intensify the activity of donepezil (10 mg/day) in patients with mild to moderate form of AD. During the 72-week therapy, its effect was similar to placebo (Jones et al. 2008). An adverse effect was obtained in the ADLC study (AD Cholesterol-Lowering Treatment). In subjects administered with atorvastatin in the dose of 80 mg/day, better cognitive function indicators were observed after 6 months than in the placebo group, especially in patients with a high initial cholesterol concentration or the presence of the APOE4 allele (Sparks et al. 2006). A similarly beneficial effect was caused by simvastatin used in the asymptomatic period in middle-aged subjects, whose parents were diagnosed with AD (Carlsson et al. 2008). According to the latest reports by Williams (2015), statins can also reduce AD-related mortality — by 61% as compared with persons not using these medications (HR = 0.39; 95% CI: 0.15–0.82; p = 0.01). The remaining hypolipemic medications did not have such an effect.

#### PD, Parkinson's disease

Data regarding the relationship between cholesterol and the Parkinson's disease as well as statins activity in this disorder are not coherent. A few studies revealed a negative correlation between the total cholesterol concentration and LDL fraction and PD incidence. An adverse dependency was also described, i.e. an increased risk of this disease in patients with hypercholesterolemia. Perhaps an increased cholesterol level is one of the pathogenic factors and, in the course of PD, its concentration is going down due to vomiting or a weaker appetite (Roy and Pahan 2011). Most of the studies published so far show a lower risk of PD in people using statins. The first report about the protective activity of lipophilic simvastatin in PD was published by Wolozin et al. in 2007. A year later, Wahner et al. (2008) observed that all statins, except for pravastatin, reduce PD risk. The results of widespread population study (43 810 patients) published in 2013 confirmed this dependency only for lipophilic statins. It was observed that the PD risk was lower in patients who continued the therapy as compared to those who discontinued these medications (Lee et al. 2013). Also that year, the results of a retrospective cohort study by Friedman et al. (2013) were published, which proved that hydrophilic rosuvastatin as well as lipophilic statins, i.e. simvastatin, pravastatin, atorvastatin, while used chronically, can reduce the PD risk [OD (Odds ratio) = 0.73; 95% CI: 0.60-0.88; p = 0.001]. A relationship between LDL concentration and PH risk was not found.

However, in 2015 the results of the prospective cohort study were published (Atherosclerosis Risk in Communities, ARIC Study), which denied all the previous reports. It was observed that statins application increased the Parkinson's disease risk, and a high cholesterol level has a protective effect (Huang et al. 2015).

Apart from an unclear role of cholesterol in etiopathogenesis of PD, the opposing results of inhibition of isoprenoid synthesis by statins may be the reason for these discrepancies. The properties of statins generally support the opinion of their protective activity. They inhibit the inflammatory process, reduce microglia activation and oxidative stress, and have a protective effect on dopaminergic neurons in animal PD models. The *in vitro* studies reveal that they also inhibit the aggregation of  $\alpha$ -synuclein — a protein, which is one of the main components of the Lewy bodies being the Parkinson's disease markers. However, the destructive activity may be connected with inhibition of biosynthesis of GGPP, which is the precursor of ubiquinone ( $Q_{10}$  coenzyme). A reduction in the level of this important antioxidant can facilitate the progression of PD (McFarland et al. 2014). According to another hypothesis, an adverse effect of statins can be connected with the presence of the apolipoprotein E2 allele (Apo E2), which positively correlates with the occurrence of a sporadic PD form and is also connected with a low level of LDL (Roy et al. 2011).

### SM, sclerosis multiplex

The immunomodulatory, anti-inflammatory and neuroprotective properties of statins, as well as promising results obtained in animal models of SM became a premise to undertake clinical trials (McFarland et al. 2014). In the first pilot, open, non-controlled placebo trial, it was observed that lovastatin administered to 7 patients with the relapsing-remitting subtype of SM (RRSM) in the dose of 20 mg/day for 12 months reduced the number of foci augmenting after administration of gadolinium (Gd+) in the MR imaging (Sena et al. 2003). In a similar study with 28 RRMS participants, simvastatin in a large dose (80 mg/day) administered for 6 months reduced by 44% the number and by 41% the volume of new lesions (Gd+) (Vollmer et al. 2004). However, none of these medications had an effect on clinical condition of the patients.

In 2014, Chataway et al. published the results of the 2<sup>nd</sup> stage of the randomised, controlled clinical trials carried out by means of the double-blind method in the parallel groups, assessing the effect of simvastatin on brain atrophy (1<sup>o</sup> efficacy endpoint) and disability (2<sup>o</sup> efficacy endpoint) of patients with secondary progressive multiple sclerosis. The study covered 140 subjects, the half of whom used a high dose of simvastatin (80 mg/day) for 2 years. In patients, who were administered with simvastatin, the annual pace of reduction in nervous

tissue volume in the brain, which was observed by means of MRI, was significantly lower than in the placebo group, i.e. 0.288% vs 0.584%. The loss of brain volume is a clinically significant marker of neurodegeneration and, as confirmed by long-term studies, it is connected with cognitive functions disturbances and disability in SM. A slight, yet statistically significant difference in the scope of degree of disability progression measured with the EESS scale (Expanded Disability Status Scale) and MSIS-29 (MS Impact Scale-29) was observed in the study, which might confirm the slowdown of SM progression under the influence of simvastatin. Despite its high dose, simvastatin was well tolerated, and the frequency of serious adverse incidents was not significantly higher than in the control group. The obtained results seemed to be promising and gave premises to conduct the 3<sup>rd</sup> stage of the clinical trials. However, it should be noted that these trials did not confirm a significant reduction in the number of relapses of the disease or the reduction of demyelinating lesions. The effect of simvastatin on determined immunological markers: INF $\gamma$ , IL-4, IL-10, IL-17, T CD4+ lymphocytes was also not observed, which could explain a beneficial effect of simvastatin. It is believed that the immunomodulatory activity of statins is of a basic importance in SM since it leads to a change of the pro-inflammatory response connected with Th1 lymphocytes activation into the anti-inflammatory response, resulting from excitement of Th2 (McFarland et al. 2014). According to Chataway et al. (2014), the neuroprotective effect of simvastatin could result from inhibition of iNOS, which reduces the release of ROS by the activated glia and astrocytes, and counteraction of excitotoxicity of glutamate. The vasoprotective activity of statins connected with excitation of eNOS as well as their lipolipenic effect could also play an important role.

Bearing in mind the limited efficacy of statins in monotherapy, their activity in combination with interferon  $\beta$  (INF- $\beta$ ) was also assessed in patients with RRSM. In a few conducted RTCs, the combination of statin (atorvastatin or simvastatin) with INF- $\beta$  was safe and well tolerated; however, it did not prevail in efficacy over the activity of INF- $\beta$  itself (Ciurleo et al. 2014). Yet, there are some contradicting reports. In the open trial with 41 participants, it was shown that atorvastatin (80 mg/day) in combination with INF- $\beta$  has a stronger effect than administered independently. In patients taking both medications, a tendency towards the reduction in the number and volume of G+ lesions was observed in the MRI, but it was not present in patients taking only atorvastatin. The biochemical studies showed a significant increase in the concentration of IL-10, which is a pleiotropic cytokine that participates in immunoregulation of inflammatory processes (Paul et al. 2008). In the open, long-term randomised trial (ACTIVE Study; 45 subjects), it was observed that adding atorvastatin to INF- $\beta$  increases therapy efficacy. Upon 24 months, in patients using the

combination of these medications, the number of G+ lesions dropped significantly in the MR imaging as well as the number of relapses (Lanzillo et al. 2010). Another RCT revealed that the application of simvastatin as an additional therapy to INF- $\beta$  also reduced the number of G+ lesions and the number of new lesions in T2 sequence, but these differences were not statistically significant. However, the final EDSS value in patients undergoing combined therapy was lower than in those treated only with INF- $\beta$  (Togha et al. 2010).

The metaanalysis of RTCs conducted until 2011 (463 RRMS subjects; observation period: 9-24 months) did not confirm the superiority of combined treatment over INF- $\beta$  monotherapy. No significant differences were observed in relation to all the assessed endpoints, such as the risk of attacks, the disease progression or the degree of disability on the EDSS scale (Bhardwaj et al. 2012). Furthermore, there are also studies which point to the antagonism between statins and INF- $\beta$ . Feng et al. (2012) showed that atorvastatin in a high dose (80 mg/day) weakened the activity of INF- $\beta$  in RRMS patients. The *in vitro* tests revealed that atorvastatin weakens the ability of INF- $\beta$  to activate the transcription factor STAT-1

(signal transducer and activator of transcription), which plays an important role in inducing the expression of genes connected with the inflammatory process. A similar result was also obtained by Birnbaum et al. (2008) while using the combination of the medications. As compared to placebo, atorvastatin significantly worsened the clinical parameters as well as the MR image used in the therapy assessment.

## Conclusion

As of today, the protective activity of statins is best documented in the case of Alzheimer's disease. Study results show that only persons without any cognitive disturbances before the onset of the therapy may potentially benefit from these medications. In the case of the Parkinson's disease, data is incoherent and it does not allow for an unequivocal assessment of the activity of statins. Usefulness of statins in the MS therapy needs to be confirmed in further clinical trials. Taking into consideration the diversity of results, it is also important to explain the nature of interaction between statins and INF- $\beta$ . ■

## Wstęp

Wprowadzone do leczenia pod koniec lat 80. ubiegłego wieku statyny należą obecnie do najczęściej stosowanych leków. Powszechnie wykorzystuje się je w pierwotnej i wtórnej prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego. Ich mechanizm działania polega na kompetycyjnym, odwracalnym hamowaniu reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A) – kluczowego enzymu w procesie syntezy endogennego cholesterolu. Enzym ten katalizuje przekształcenie HMG-CoA do mewalonianu, co jest wczesnym i regulatorowym etapem biosyntezy cholesterolu w hepatocytach. Statyny zmniejszają stężenie cholesterolu całkowitego i frakcji LDL oraz triglicerydów, zwiększają natomiast frakcję HDL. Poza efektem hipolipemicznym leki te wykazują działanie plejotropowe, przejawiające się m.in.: poprawą funkcji śródbłonna, stabilizacją blaszki miażdżycowej, hamowaniem reakcji zapalnej, oksydacji i tworzenia się zakrzepów, a także wzrostem syntezy tlenu azotu. Plejotropizm ten tłumaczy się obniżeniem przez statyny syntezy tzw. niesteroidowych pochodnych mewalonianu (izoprenoidów), do których należą pirofosforany: izopentylu, geranylu, farnezylu (FPP) czy geranylogeranylu (GGPP). Odgrywają one rolę w potranslacyjnej modyfikacji (izoprenylacji), warunkującej biologiczną aktywację wielu białek komórkowych. Należą do nich m.in. niskocząsteczkowe białka G

z nadrodziny Ras związane z procesami sygnalizacji wewnątrz- i międzykomórkowej, transportem błonowym, różnicowaniem i regulacją wzrostu komórek, organizacją cytoszkieletu oraz apoptozą (Galus i wsp. 2008). GGPP jest ponadto prekursorem koenzymu Q (ubichinonu), który uczestniczy w transporcie elektronów w łańcuchu oddechowym oraz pełni funkcje antyoksydacyjne (Hargreaves i wsp. 2005).

Statyny różnią się właściwościami fizykochemicznymi, farmakokinetyką, siłą działania hipolipemicznego i plejotropowego oraz stopniem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Hydrofilne statyny, czyli prawastatyna, fluwastatyna i rozuwastatyna są bardziej selektywne w stosunku do wątroby, w niewielkim stopniu przenikają barierę krew-mózg i słabiej penetrują do innych tkanek. Lipofilne statyny, takie jak: symwastatyna, lowastatyna, atorwastatyna i pitawastatyna, w większym stopniu przenikają przez błonę hepatocytów, śródbłonna naczyń krwionośnych i przez barierę krew-mózg, co może nasilać ich działanie plejotropowe, ale jednocześnie także działania niepożądane. Symwastatyna i lowastatyna występują w postaci nieaktywnej formy laktonowej (proleku), natomiast prawastatyna, atorwastatyna, fluwastatyna są aktywnymi hydroksykwasami (Banach i wsp. 2014). Lipofilne statyny przenikają przez barierę krew-mózg przy udziale dwóch mechanizmów: w formie laktonowej – na zasadzie dyfuzji biernej, a jako hydroksykwas – drogą transportu aktywnego, w którym uczestniczą

specyficzne nośniki – polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP, *organic anion-transporting polypeptides*), głównie OATP2. OATP umożliwiają również przechodzenie do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) statyn hydrofilnych. Innymi białkami nośnikowymi, które mogą uczestniczyć w tym procesie, są transportery kwasów monokarboksylowych (MCT, *monocarboxylic acid transporter*). Jak wynika z badań na myszach, statyny są szybko eliminowane z OUN w wyniku przemian metabolicznych, zachodzących głównie przy udziale izoenzymów CYP3A oraz aktywnego usuwania zwrotnego przez glikoproteinę P (Wood i wsp. 2014).

### Mechanizmy działania ośrodkowego statyn

Badania dowodzą, że statyny mogą hamować syntezę mózgowego cholesterolu, którego metabolizm jest niezależny od przemian lipidów w innych narządach ani od poziomu cholesterolu w osoczu, i – podawane przewlekłe – zmniejszać jego stężenie w płynie mózgoworzdzeniowym zarówno u zwierząt, jak i ludzi. W doświadczeniach na zwierzętach nie stwierdzono jednak, aby zahamowanie syntezy zmniejszyło zawartość cholesterolu w mózgu (Banach i wsp. 2014). Być może ma to związek z wyjątkowo długim biologicznym okresem półtrwania cholesterolu w mózgu (nawet do 5 lat). Cholesterol pełni istotną funkcję w mózgu jako składnik osłonki mielinowej, prekursor w syntezie neurosteroidów i element budulcowy wszystkich błon neuronów, odgrywający rolę zarówno w uwalnianiu neuroprzekaźników, jak i w ekspresji receptorów. Wywodzące się z cholesterolu neurosteroidy są allosterycznymi modulatorami wielu typów receptorów: GABA<sub>A</sub>, NMDA (N-metylo-D-asparagianu), nikotynowych, muskarynowych, serotonergicznymi (5-HT<sub>3</sub>), kainowych, glicynowych oraz sigma (Holka-Pokorska 2009). Część z nich, np. allopregnanolon, tetrahydrodesoksokortykosteron, działają hamująco na OUN i wywierają efekt neuroprotekcyny poprzez pozytywną modulację receptora GABA<sub>A</sub> i/lub negatywną modulację receptora NMDA. Z kolei progesteron, dehydroepiandrosteron i siarczany progesteronu pozytywnie modulują receptory NMDA, a negatywnie – receptory GABA, co prowadzi do nasilenia objawów niepokoju, zwiększenia podatności na wystąpienie napadów drgawkowych i ekscytotoksyczności. Badania wskazują, że homeostaza neurosteroidalna jest zachwiana w wielu schorzeniach psychicznych i neurodegeneracyjnych, takich jak: depresja, stany lękowe, schizofrenia, choroby Alzheimera i Parkinsona (Brambilla i wsp. 2004; Marx i wsp. 2006). Cholesterol razem ze sfingolipidami odgrywa również ważną rolę w tworzeniu płynnych mikrodomen lipidowych w neuronalnej błonie komórkowej, zwanych „tratwami” lub „raftami” lipidowymi, które uczestniczą w procesie transdukcji sygnałów. Zmniejszenie zawartości cholesterolu w „tratwach” lipidowych wywołuje

zmiany aktywności receptorów w OUN zarówno hamujących (np. receptor GABA<sub>A</sub>), jak i pobudzających (np. receptor NMDA) (Lim i Yin 2005).

W działaniu ośrodkowym statyn uczestniczą również mechanizmy niezwiązane z hamowaniem biosyntezy cholesterolu. Szczególnie istotne wydają się ich właściwości antyoksydacyjne i przeciwzapalne warunkujące działanie ochronne w chorobach neurodegeneracyjnych. Podwyższony poziom mediatorów reakcji zapalnych, takich jak: interleukina 1 (IL-1), IL-6 i TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor- $\alpha$* ), jest jednym z objawów starzenia. Główną przyczyną tego zjawiska jest prawdopodobnie zależne od wieku upośledzenie mechanizmów inaktywacji reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*) i niwelowania skutków ich działania. ROS nie tylko prowadzą do stresu oksydacyjnego, ale również przyczyniają się do bezpośredniej aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B (*nuclear factor kappa B*), który inicjuje mechanizmy zapalne (Bartoszevska 2008). Przewlekły stan zapalny często występuje u ludzi ze schorzeniami, których czynnikiem ryzyka jest wiek, jak choroba Alzheimera czy Parkinsona. Jest również charakterystyczny dla stwardnienia rozsianego, stwardnienia bocznego zanikowego, jak również wielu innych chorób układu nerwowego (Wilms i wsp. 2007). Jednym z efektów hamowania prenylacji białek Rho przez statyny jest spadek aktywności NF- $\kappa$ B co, łącznie z wywoływaną przez te leki aktywacją receptorów PPAR- $\alpha$  (*peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$* ) i PPAR- $\gamma$ , prowadzi do zmniejszenia wydzielania prozapalnych cytokin (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ), białka C-reaktywnego (CRP) – które jest wykładnikiem uogólnionego stanu zapalnego, chemokin, cząsteczek adhezyjnych oraz niektórych metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej. Kolejnym pozalipidowym mechanizmem działania ośrodkowego statyn jest hamowanie syntezy izoprenoidów: FPP i/lub GGPP. Charakteryzują je odmienna dystrybucja w mózgu i ścisły związek z kaskadą procesów ekscytotoksyczności. Statyny mogą również modulować mózgowie izoformy syntazy tlenu azotu (NOS) w sposób neuroprotekcyny, zwiększając aktywność formy śródbłonkowej – eNOS i osłabiając ekspresję formy indukowalnej – iNOS (Wood i wsp. 2014).

### Wpływ na funkcje poznawcze

Według niektórych hipotez niski poziom cholesterolu w błonach neuronów może osłabiać funkcje poznawcze (Wolozin i Siegal 2001), co mogłoby tłumaczyć zarejestrowane przez FDA (*Food and Drug Administration*) zgłoszenia o pogorszeniu pamięci i splątaniu związanych ze stosowaniem statyn, które ustępowały po zaprzestaniu terapii. Na podstawie tych danych, popartych kilkoma opisami przypadków klinicznych i wynikami badań epidemiologicznych, FDA wydała w 2012 r. ostrzeżenie o potencjalnym ryzyku wystąpienia zaburzeń funkcji

poznawczych podczas terapii statynami. Z opublikowanej w 2015 r. metaanalizy 25 randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych (RCTs, *randomized controlled trials*) obejmujących 46 836 pacjentów wynika jednak, że tego typu działania niepożądane statyn były rzadko raportowane. Co więcej metaanaliza 14 RCTs (27 643 pacjentów), w których oceniano sprawność funkcji poznawczych, nie wykazała negatywnego wpływu statyn na wyniki przeprowadzonych testów ani u osób bez deficytów poznawczych, ani u pacjentów z chorobą Alzheimerera (Ott i wsp. 2015). Jest to zgodne z wcześniejszą metaanalizą Richardsons i wsp. (2013), która ponadto pokazała, że częstotliwość zgłoszeń o zaburzeniach funkcji poznawczych po statynach była podobna jak w przypadku innych często stosowanych leków – kłopidogrelu czy sartanów. Przeprowadzony przez Swiger i wsp. (2013) przegląd systematyczny baz MEDLINE, EMBASE i Cochrane z metaanalizą badań krótko- i długoterminowych wykazał, że u osób bez deficytów poznawczych krótkotrwała terapia statynami nie wywiera istotnego wpływu na funkcje kognitywne, natomiast przy długotrwałym stosowaniu tych leków maleje ryzyko wystąpienia otępienia. Działanie ochronne statyn zostało potwierdzone w metaanalizie badań obserwacyjnych, która dowiodła, że u przyjmujących statyny częstotliwość występowania różnych typów demencji, w tym choroby Alzheimerera, jest mniejsza niż u osób niestosujących tych leków. Nie zaobserwowano wyraźnego związku między lipofilnością statyn a zmniejszeniem ryzyka wystąpienia otępienia. Większe znacznie wydaje się mieć siła działania leku. Wu i wsp. (2015) stwierdzili bowiem, że ryzyko wystąpienia demencji u starszych pacjentów jest najmniejsze u stosujących duże dawki statyn, a największą efektywnością odznaczają się silnie działające atorwastatyna i rozuwastatyna.

Zmniejszenie ryzyka wystąpienia otępienia można wiązać z efektem hipolipemizującym statyn, gdyż wysokie poziomy frakcji LDL i cholesterolu całkowitego są czynnikiem ryzyka zaburzeń funkcji poznawczych (Anstey i wsp. 2008). Właściwości plejotropowe wydają się również istotne, bowiem protekcyjne działanie tych leków było obserwowane niezależnie od stężenia lipidów. Interesujący mechanizm sugerują badania na zwierzętach, które pokazały, że statyny, zwiększając poziom mózgowych czynników neurotroficznycych, stymulują proces neurogenezy w dojrzałym mózgu (Wood i wsp. 2014).

### **Choroba Alzheimerera (AD, *Alzheimer's disease*)**

Większość danych z opublikowanych wyników badań wskazuje, że zarówno wysoki poziom frakcji LDL, jak i niski HDL może być czynnikiem ryzyka AD, niezależnie od genotypu apolipoproteiny E (ApoE) (Reed i wsp. 2014). Badania przeprowadzone *in vitro* i z wykorzystaniem modeli zwierzęcych dowodzą, że cholesterol wpływa

na syntezę, klirens i toksyczność  $\beta$ -amyloidu ( $A\beta$ ), będącego jednym z głównych elementów patologii alzheimerskiej. Przy użyciu hodowli komórkowych wykazano, że wysokie stężenie cholesterolu promuje obróbkę białka prekursorowego amyloidu (APP) przez amyloidogenną drogę  $\beta$ -sekreazy, a niski jego poziom nasila nieamyloidogenną proteolizę za pomocą  $\alpha$ -sekreazy. W obecności cholesterolu nie tylko zwiększa się synteza  $A\beta$ , ale też jego degradacja jest mniej efektywna (Cordy i wsp. 2006; Reed i wsp. 2014).

Z badań doświadczalnych wynika, że statyny, regulując równowagę pomiędzy aktywnością  $\alpha$ - oraz  $\beta$ - i  $\gamma$ -sekreazy, mogą zmniejszać wydzielanie  $A\beta$ . Uczestniczą też w jego degradacji i prawdopodobnie w eliminacji z mózgu, poprzez oddziaływanie z białkami pokrewnymi receptorowi LDL w ścianach naczyń krwionośnych (Kubis i Janusz 2008; Shinohara i wsp. 2010). Ponadto obniżają poziom i hiperfosforylację białka tau, hamując procesy związane ze stanem zapalnym i generację wolnych rodników pełniących istotną funkcję patogenną w AD. Poprawiają też przepływ mózgowy – w wyniku zwiększenia syntezy tlenu azotu, przy udziale iNOS i hamowanie wytwarzania wazokonstrykcyjnej endoteliny-1 (Barone i wsp. 2014; Reed i wsp. 2014). Z drugiej jednak strony statyny mogą wywierać efekt neurotoksyczny, m.in. poprzez nasilenie apoptozy, redukcję poziomu koenzymu  $Q_{10}$ , hamujący wpływ na wydłużanie neurytów i ekspresję białek mieliny (Reed i wsp. 2014).

Pierwsze obiecujące dane dotyczące możliwości wykorzystania statyn w zapobieganiu AD, pochodzące z dwóch niezależnych badań obserwacyjnych, zostały opublikowane 2000 r. przez Jicka i wsp. oraz Wolozina i wsp. Od tego czasu przeprowadzono wiele badań kohortowych, z których większość potwierdziła działanie ochronne statyn w AD. W długookresowych (6-letnich) badaniach obserwacyjnych GEMS (Ginko Evaluation of Memory Study) (Battermann i wsp. 2012), obejmujących 3069 pacjentów powyżej 75. r.ż. stwierdzono spadek ryzyka wystąpienia różnych typów otępienia, w tym AD [ryzyko względne (HR, *hazard ratio*) = 0,57; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,39–0,85;  $p = 0,005$ ] u pacjentów bez deficytów poznawczych na początku badania. Efekt ten był istotny również u tych pacjentów, którzy zaczęli przyjmować statyny podczas obserwacji, a większą skutecznością odznaczały się lipofilne statyny. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi statyny nie zapobiegały wystąpieniu AD ani pogorszeniu pamięci. Działanie profilaktyczne statyn wykazano też w badaniach ADAPT (Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial) (2068 pacjentów; okres obserwacji 3 lata) (Sparks i wsp. 2008) i Rotterdam (6992 pacjentów; średni okres obserwacji 9,2 roku) (Haag 2008), w których stwierdzono 50-proc. spadek ryzyka AD o późnym początku niezależnie od genotypu ApoE i stopnia lipofilności statyny. Chen i wsp. (2014) w retrospektywnych badaniach populacyjnych zaobserwowali



mniejszą częstość występowania AD (ale nie innych typów otępienia) u pacjentów z cukrzycą typu 2 regularnie przyjmujących statyny. Część badań obserwacyjnych nie wykazała jednak ochronnego wpływu statyn na rozwój AD (Rea i wsp. 2005; Zandi i wsp. 2005).

W RTCs oceniających potencjał terapeutyczny statyn (w monoterapii lub w skojarzeniu ze standardowymi lekami) u pacjentów ze zdiagnozowaną AD uzyskano zróżnicowane rezultaty. Sano i wsp. (2011) nie zaobserwowali korzystnego wpływu symwastatyny (40 mg na dobę) na funkcje poznawcze, oceniane w skali ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale), u pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią AD w trakcie 18 miesięcy obserwacji. W badaniach LEADe (Lipitor's Effect in AD) atorwastatyna (80 mg na dobę) nie nasilała działania donepezylu (10 mg na dobę) u pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią AD. Podczas 72 tygodni terapii jej efekt był zbliżony do placebo (Jones i wsp., 2008). Przeciwny rezultat uzyskano w badaniu ADLC (AD Cholesterol-Lowering Treatment). U stosujących atorwastatynę w dawce 80 mg na dobę po 6 miesiącach odnotowano lepsze wskaźniki funkcji poznawczych niż w grupie placebo, w szczególności u pacjentów z wysokim wyjściowym stężeniem cholesterolu lub obecnością allelu APOE4 (Sparks i wsp. 2006). Podobnie korzystny efekt wywierała symwastatyna stosowana w okresie bezobjawowym u osób w średnim wieku, których rodzice mieli zdiagnozowaną AD (Carlsson i wsp. 2008). Zgodnie z najnowszym doniesieniem Williams (2015) statyny mogą również zmniejszać umieralność związaną z AD – o 61% w porównaniu z osobami niestosującymi tych leków (HR = 0,39; 95% CI: 0,15–0,82; p = 0,01). Pozostałe leki hipolipemizujące takiego efektu nie wywierały.

### **Choroba Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*)**

Dane dotyczące związku cholesterolu z chorobą Parkinsona, jak i działania statyn w tym schorzeniu nie są spójne. W kilku badaniach stwierdzono ujemną korelację między stężeniem cholesterolu całkowitego i frakcji LDL a występowaniem PD. Opisano też zależność przeciwną, tj. wzrost ryzyka tego schorzenia u pacjentów z hipercholesterolemią. Być może zwiększony poziom cholesterolu jest jednym z czynników patogenetycznych, a w przebiegu PD dochodzi do zmniejszenia jego stężenia wskutek wymiotów czy zmniejszonego łaknienia (Roy i Pahan 2011). Większość z opublikowanych dotychczas badań wskazuje na mniejsze ryzyko wystąpienia PD u osób przyjmujących statyny. W 2007 r. pojawiło się pierwsze doniesienie Wolozin i wsp. o protekcyjnym działaniu w PD lipofilnej symwastatyny. Rok później Wahner i wsp. (2008) zaobserwowali, że wszystkie statyny, za wyjątkiem prawastatyny, zmniejszają ryzyko PD. Wyniki dużych badań populacyjnych (43 810 pacjentów), opublikowane w 2013 r., potwierdziły tę zależność tylko

w odniesieniu do lipofilnych statyn. Stwierdzono mianowicie, że u kontynuujących terapię ryzyko PD było mniejsze niż u osób, które zaprzęstały stosowania tych leków (Lee i wsp. 2013). W tym samym roku pojawiły się wyniki retrospektywnego badania kohortowego Friedman i wsp. (2013) dowodzące, że również hydrofilna rozuwastatyna, podobnie jak lipofilne statyny: symwastatyna, prawastatyna, atorwastatyna stosowane przewlekłe mogą zmniejszać ryzyko PD [iloraz szans (OD, *odds ratio*) = 0,73; 95% CI: 0,60–0,88; p = 0,001]. Nie zaobserwowano związku pomiędzy stężeniem frakcji LDL a ryzykiem PD. W 2015 r. opublikowano jednak wyniki prospektywnego badania kohortowego (Atherosclerosis Risk in Communities, ARIC Study) zaprzeczające tym wcześniejszym doniesieniom. Stwierdzono w nich bowiem, że przyjmowanie statyn zwiększa ryzyko choroby Parkinsona, a wysoki poziom cholesterolu wywiera efekt protekcyjny (Huang i wsp. 2015).

Obok niejasnej roli cholesterolu w etiopatogenezie PD, przyczyną tych rozbieżności mogą być przeciwstawne skutki zahamowania syntezy izoprenoidów przez statyny. Właściwości statyn w większości przemawiają za ich działaniem protekcyjnym. Hamują one bowiem proces zapalny, zmniejszają aktywację mikrogleju i redukują stres oksydacyjny oraz działają ochronnie na neurony dopaminergiczne w zwierzęcych modelach PD. Badania *in vitro* dowodzą, że hamują one również agregację  $\alpha$ -synukleiny – białka, które jest jednym z głównych składników ciała Lewy'ego, będących markerami choroby Parkinsona. Działanie destrukcyjne natomiast może być związane z hamowaniem biosyntezy GGPP, który jest prekursorem ubiquinonu (koenzymu Q<sub>10</sub>). Zmniejszenie poziomu tego ważnego przeciwutleniacza może sprzyjać rozwojowi i progresji PD (McFarland i wsp. 2014). Według innej hipotezy niekorzystny wpływ statyn może mieć związek z obecnością allelu apolipoproteiny E2 (Apo E2), który dodatkowo koreluje z występowaniem sporadycznej postaci PD i jest też związany z niskim poziomem frakcji LDL (Roy i wsp. 2011).

### **Stwardnienie rozsiane (SM, *sclerosis multiplex*)**

Właściwości immunomodulujące, przeciwzapalne i neuroprotecyjne statyn, jak również zachęcające wyniki uzyskane w zwierzęcych modelach SM, stały się przesłanką do podjęcia badań klinicznych (McFarland i wsp. 2014). W pierwszym pilotażowym, otwartym, niekontrolowanym placebo badaniu zaobserwowano, że lowastatyna podawana 7 chorym z postacią rzutowo-remisyjną SM (RRMS) w dawce 20 mg na dobę przez 12 miesięcy redukowała liczbę ognisk wzmacniających się po podaniu gadoliny (Gd+) w badaniu rezonansu magnetycznego (MR) (Sena i wsp. 2003). W podobnym badaniu z udziałem 28 chorych z RRMS symwastatyna w dużej dawce (80 mg na dobę) stosowana przez 6 miesięcy redukowała

o 44% liczbę i o 41% objętość nowych zmian (Gd+) (Vollmer i wsp. 2004). Jednak żaden z tych leków nie wpływał na stan kliniczny chorych.

W 2014 r. Chataway i wsp. opublikowali wyniki II fazy randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, oceniających wpływ symwastatyny na atrofię mózgu (pierwszorzędowy punkt końcowy) i niepełnosprawność (drugorzędowy punkt końcowy) chorych z postacią wtórnie postępującą SM. W badaniu wzięło udział 140 pacjentów, z których połowa przyjmowała dużą dawkę symwastatyny (80 mg na dobę) przez 2 lata. U chorych, którym podawano symwastatynę, roczne tempo zmniejszania się objętości tkanki nerwowej mózgu obserwowane za pomocą MR było istotnie mniejsze niż w grupie placebo: 0,288% vs 0,584%. Utrata objętości mózgu jest klinicznie istotnym biomarkerem neurodegeneracji i, co potwierdzają badania długookresowe, wiąże się z zaburzeniami funkcji poznawczych oraz niesprawnością w SM. W badaniach zaobserwowano również niewielką, ale statystycznie istotną różnicę w zakresie stopnia narastania niepełnosprawności mierzonej w skali EESS (Expanded Disability Status Scale) i MSIS-29 (MS Impact Scale-29), co mogło potwierdzać spowolnienie progresji SM pod wpływem symwastatyny. Mimo dużej dawki symwastatyna była dobrze tolerowana, a częstość poważnych zdarzeń niepożądanych nie była istotnie większa niż w grupie kontrolnej. Uzyskane wyniki zostały uznane za obiecujące i dające podstawy do przeprowadzenia III fazy badań klinicznych. Należy jednak zauważyć, że w tych badaniach nie stwierdzono istotnego zmniejszenia liczby rzutów choroby ani redukcji zmian demielinizacyjnych. Nie odnotowano też wpływu symwastatyny na oznaczane markery immunologiczne: INF $\gamma$ , IL-4, IL-10, IL-17, limfocyty T CD4+, który mógłby tłumaczyć korzystny efekt symwastatyny. Uważa się bowiem, że w SM podstawowe znaczenie ma działanie immunomodulujące statyn, które prowadzi do zmiany odpowiedzi prozapalnej, związanej z aktywacją limfocytów Th1, na przeciwwzapalną, wynikającą z pobudzenia Th2 (McFarland i wsp. 2014). Według Chataway i wsp. (2014) neuroprotektyny efekt symwastatyny mógł być wynikiem hamowania iNOS, co redukuje uwalnianie ROS przez aktywowany gładki i astrocyty, oraz przeciwdziałania ekscytotoksyczności glutaminianu. Znaczenie mogło mieć również działanie naczynioprotekcyjne statyn związane z pobudzeniem eNOS oraz ich efekt hipolipemiczny.

Mając na uwadze ograniczoną skuteczność statyn w monoterapii, badano również ich działanie w skojarzeniu z interferonem  $\beta$  (INF- $\beta$ ) u chorych z RRMS. W kilku przeprowadzonych RTCs kombinacja statyny (atorwastatyna lub symwastatyna) z INF- $\beta$  była bezpieczna i dobrze tolerowana, jednak skutecznością nie przewyższała działania samego INF- $\beta$  (Ciurleo i wsp. 2014). Są też doniesienia przeciwne. W otwartym badaniu z udziałem 41 chorych wykazano, że atorwastatyna (80 mg na dobę)

w połączeniu z INF- $\beta$  działa silniej niż podana samodzielnie. U pacjentów otrzymujących oba leki zaobserwowano tendencję do redukcji liczby i objętości zmian Gd+ w badaniu MR, która nie występowała u stosujących samą atorwastatynę. Badania biochemiczne wykazały istotny wzrost stężenia IL-10, która jest cytokiną o działaniu plejotropowym, uczestniczącą w immunoregulacji procesów zapalnych (Paul i wsp. 2008). W otwartym, długookresowym, randomizowanym badaniu (ACTIVE Study; 45 chorych) stwierdzono, że dołączenie atorwastatyny do INF- $\beta$  zwiększa efektywność terapii. Po 24 miesiącach u pacjentów stosujących kombinację tych leków istotnie zmniejszyła się liczba zmian Gd+ w obrazie MR oraz liczba rzutów (Lanzillo i wsp. 2010). W innym RCT zastosowanie symwastatyny jako terapii dodanej do INF- $\beta$  również zmniejszyło liczbę zmian Gd+ i liczbę nowych zmian w sekwencji T2, ale różnice te nie były statystycznie istotne. Niemniej jednak końcowa wartość EDSS u pacjentów stosujących leczenie skojarzone była mniejsza niż leczonych samym INF- $\beta$  (Togha i wsp. 2010).

Metaanaliza badań RTCs przeprowadzonych do 2011 r. (463 chorych z RRMS; czas obserwacji – od 9 do 24 miesięcy) nie potwierdziła jednak przewagi leczenia skojarzonego nad monoterapią INF- $\beta$ . Nie stwierdzono istotnych różnic w odniesieniu do wszystkich ocenianych punktów końcowych, takich jak: ryzyko rzutów, progresja choroby, stopień niepełnosprawności w skali EDSS (Bhardwaj i wsp. 2012). Co więcej, istnieją również badania wskazujące na antagonizm pomiędzy statynami a INF- $\beta$ . Feng i wsp. (2012) wykazali, że atorwastatyna w dużej dawce (80 mg na dobę) osłabiała działanie INF- $\beta$  u pacjentów z RRMS. *In vitro* stwierdzono, że atorwastatyna osłabia zdolność INF- $\beta$  do aktywacji czynnika transkrypcyjnego STAT-1 (*signal transducer and activator of transcription* – przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji), odgrywającego istotną rolę w indukcji ekspresji genów związanych z procesem zapalnym. Podobny rezultat uzyskali również Birnbaum i wsp. (2008) po zastosowaniu tej kombinacji leków. W porównaniu z placebo atorwastatyna istotnie pogarszała parametry kliniczne i obraz pochodzący z MR stosowane do oceny leczenia.

## Podsumowanie

Jak dotychczas najlepiej udokumentowano działanie ochronne statyn w odniesieniu do choroby Alzheimerera. Z badań wynika, że potencjalne korzyści z zastosowania tych leków mogą odnieść tylko osoby bez zaburzeń poznawczych przed rozpoczęciem terapii. W przypadku choroby Parkinsona dane są niespójne i nie pozwalają na jednoznacznie ocenę działania statyn. Przydatność statyn w terapii stwardnienia rozsianego wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach klinicznych. Biorąc pod uwagę rozbieżność wyników, istotne jest również wyjaśnienie charakteru interakcji pomiędzy statynami i INF- $\beta$ . ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania artykułu.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

## References / Piśmiennictwo

- Anstey KJ, Lipnicki DM, Low L-F. Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: A systematic review of prospective studies with meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16: 343–354.
- Banach M, Czuczwar SJ, Borowicz KK. Statins – are they anticonvulsant? *Pharmacol Rep* 2014; 66: 521–528.
- Barone E, Di Domenico F, Butterfield DA. Statins more than cholesterol lowering agents in Alzheimer disease: their pleiotropic functions as potential therapeutic targets. *Biochem Pharmacol* 2014; 88: 605–616.
- Bartoszewska M. Molekularne mechanizmy choroby Alzheimerera. *Postepy Biol Komorki* 2008; 35: 333–350.
- Bettermann K, Arnold AM, Williamson J, Rapp S, Sink K, Toole JF i wsp. Statins, risk of dementia and cognitive function: Secondary analysis of the ginkgo evaluation of memory study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21: 436–444.
- Bhardwaj S, Coleman CI, Sobieraj DM. Efficacy of statins in combination with interferon therapy in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69: 1494–1499.
- Birnbaum G, Cree B, Altafullah I, Zinser M, Reder AT. Combining beta interferon and atorvastatin may increase disease activity in multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71: 1390–1395.
- Brambilla F, Biggio G, Pisu MG, Purdy RH, Gerra G, Zaimovich A i wsp. Plasma concentrations of anxiolytic neurosteroids in men with normal anxiety scores: a correlation analysis. *Neuropsychobiology* 2004; 50: 6–9.
- Carlsson CM, Gleason CE, Hess TM, Moreland KA, Blazel HM, Kosciak RL i wsp. Effects of simvastatin on cerebrospinal fluid biomarkers and cognition in middle-aged adults at risk for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2008; 13: 187–197.
- Chataway J, Schuerer N, Alsanousi A, Chan D, MacManus D, Hunter K i wsp. Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2014; 383: 2213–2221.
- Chen JM, Chang CW, Chang TH, Hsu CC, Horng JT, Sheu WH. Effects of statins on incident dementia in patients with type 2 DM: a population-based retrospective cohort study in Taiwan. *PLoS One* 2014; 9: e88434.
- Ciurleo R, Bramanti P, Marino S. Role of statins in the treatment of multiple sclerosis. *Pharmacol Res* 2014; 87:133–143.
- Cordy JM, Hooper NM, Turner AJ. The involvement of lipid rafts in Alzheimer's disease. *Mol Membr Biol* 2006; 23: 111–122.
- Feng X, Han D, Kilaru BK, Franek BS, Niewold TB, Reder AT. Inhibition of interferon-beta responses in multiple sclerosis immune cells associated with high-dose statins. *Arch Neurol* 2012; 69: 1303–1309.
- Friedman B, Lahad A, Dresner Y, Vinker S. Long-term statin use and the risk of Parkinson's disease. *Am J Manag Care* 2013; 19: 626–632.
- Galus R, Zandecki Ł, Józwiak J, Włodarski K. Statins and their pleiotropic effects. *Pol Merkur Lekarski* 2008; 24: 545–548.
- Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH, Breteler MM. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 13–17.
- Hargreaves IP, Duncan AJ, Heales SJ, Land JM. The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coenzyme Q10: Possible biochemical/clinical implications. *Drug Saf* 2005; 28: 659–676.
- Holka-Pokorska J. Rola neurosteroidów oraz steroidów neuroaktywnych w schizofrenii. *Post Psychiatr Neurol* 2009; 18: 367–375.
- Huang X, Alonso A, Guo X, Umbach DM, Lichtenstein ML, Ballantyne CM i wsp. Statins, plasma cholesterol, and risk of Parkinson's disease: A prospective study. *Mov Disord*. 2015 Jan 14. [Epub ahead of print].
- Jones RW, Kivipelto M, Feldman H, Sparks L, Doody R, Waters DD i wsp. The Atorvastatin/Donepezil in Alzheimer's Disease Study (LEADe): design and baseline characteristics. *Alzheimers Dement* 2008; 4: 145–153.
- Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356: 1627–1631.
- Kubis AM, Janusz M. Choroba Alzheimerera – nowe możliwości terapeutyczne oraz stosowane modele eksperymentalne. *Postepy Hig Med Dosw (online)* 2008; 62: 372–392.
- Lanzillo R, Orefice G, Quarantelli M, Rinaldi C, Prinster A, Ventrella G i wsp. Atorvastatin combined to interferon to verify the efficacy (ACTIVE) in relapsing-remitting active multiple sclerosis patients: a longitudinal controlled trial of combination therapy. *Mult Scler* 2010; 16: 450–454.
- Lee YC, Lin CH, Wu RM, Lin MS, Lin JW, Chang CH i wsp. Discontinuation of statin therapy associates with Parkinson disease: a population-based study. *Neurology* 2013; 81: 410–416.
- Lim KI, Yin J. Localization of receptors in lipid rafts can inhibit signal transduction. *Biotechnol Bioeng* 2005; 90: 694–702.
- Marx CE, Trost WT, Shampine LJ, Stevens RD, Hulette CM, Steffens DC i wsp. The neurosteroid allopregnanolone is reduced in prefrontal cortex in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 1287–1294.
- McFarland AJ, Anoopkumar-Dukie S, Arora DS, Grant GD, Catherine M, McDermott CM i wsp. Molecular Mechanisms Underlying the Effects of Statins in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 20607–20637.
- Ott BR, Daiello LA, Dahabreh JJ, Springate BA, Bixby K, Murali M i wsp. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2015; 30: 348–358.
- Paul F, Waiczies S, Wuerfel J, Bellmann-Strobl J, Dörr J, Waiczies H i wsp. Oral high-dose atorvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *PLoS One* 2008; 3: e1928.
- Rea TD, Breitner JC, Psaty BM, Fitzpatrick AL, Lopez OL, Newman AB i wsp. Statin use and the risk of incident dementia: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 2005; 62: 1047–1051.
- Reed B, Villeneuve S, Mack W, DeCarli Ch, Chui HC, Jagust W. Low HDL and High LDL Serum Cholesterol Are Associated With Cerebral Amyloidosis. *JAMA Neurol* 2014; 71: 195–200.

33. Richardson K, Schoen M, French B, Umscheid CA, Mitchell MD, Arnold SE i wsp. Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013; 159: 688–697.
34. Roy A, Pahan K. Prospects of statins in Parkinson disease. *Neuroscientist* 2011; 17: 244–255.
35. Sano M, Bell KL, Galasko D, Galvin JE, Thomas RG, van Dyck CH i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. *Neurology* 2011; 77: 556–63.
36. Sena A, Pedrosa R, Graça Morais M. Therapeutic potential of lovastatin in multiple sclerosis. *J Neurol* 2003; 250: 754–755.
37. Shinohara M, Sato N, Kurinami H, Takeuchi D, Takeda S, Shimamura M i wsp. Reduction of brain  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ) by fluvastatin, a hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor, through increase in degradation of amyloid precursor protein C-terminal fragments (APP-CTFs) and  $A\beta$  clearance. *J Biol Chem* 2010; 285: 22091–22102.
38. Sparks DL, Connor DJ, Sabbagh MN, Petersen RB, Lopez J, Browne P. Circulating cholesterol levels, apolipoprotein E genotype and dementia severity influence the benefit of atorvastatin treatment in Alzheimer's disease: results of the Alzheimer's Disease Cholesterol-Lowering Treatment (ADCLT) trial. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006; 185: 3–7.
39. Sparks DL, Kryscio RJ, Sabbagh MN, Connor DJ, Sparks LM, Liebsack C. Reduced risk of incident AD with elective statin use in a clinical trial cohort. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5: 416–421.
40. Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS, Blaha MJ, Martin SS. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 1213–1221.
41. Togha M, Karvigh SA, Nabavi M, Moghadam NB, Harirchian MH, Sahraian MA i wsp. Simvastatin treatment in patients with relapsing remitting multiple sclerosis receiving interferon beta 1a: a double-blind randomized controlled trial. *Mult Scler* 2010; 16: 848–854.
42. Vollmer T, Key L, Durkalski V, Tyor W, Corboy J, Markovic-Plese S i wsp. Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 363: 1607–1608.
43. Wahner AD, Bronstein JM, Bordelon YM, Ritz B. Statin use and the risk of Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70: 1418–1422.
44. Wilms H, Zecca L, Rosenstiel P, Sievers J, Deuschl G, Lucius R. Inflammation in Parkinson's diseases and other neurodegenerative diseases: cause and therapeutic implications. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 1925–1928.
45. Williams PT. Lower risk of Alzheimer's disease mortality with exercise, statin, and fruit intake. *J Alzheimers Dis* 2015; 44: 1121–1129.
46. Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, Celesia GG, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000; 57: 1439–1443.
47. Wolozin B, Siegel G. Report on statins and dementia disputed [reply]. *Arch Neurol* 2001; 58: 1167.
48. Wolozin B, Wang SW, Li NC, Lee A, Lee TA, Kazis LE. Simvastatin is associated with a reduced incidence of dementia and Parkinson's disease. *BMC Med*. 2007; 5: 20–30.
49. Wood WG, Müller WE, Eckert GP. Statins and neuroprotection: basic pharmacology needed. *Mol Neurobiol* 2014; 50: 214–220.
50. Wu CK, Yang YH, Lin TT, Tsai CT, Hwang JJ, Lin JL i wsp. Statin use reduces the risk of dementia in elderly patients: a nationwide data survey and propensity analysis. *J Intern Med* 2015; 277: 343–352.
51. Zandi PP, Sparks DL, Khachaturian AS, Tschanz J, Norton M, Steinberg M i wsp. Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer disease. The Cache County Study. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 217–24.