proLékaře.cz | 28.3.2024

Statiny, mozek a velmi nízký cholesterol: jde to dohromady?

Statins, brain and cholesterol: is it going together?

Vladimír Soška[1,2]

[1]Oddělení klinické biochemie, ICRC – oddělení kardiovaskulárních chorob FN u sv. Anny v Brně
[2]Katedra laboratorních metod LF MU Brno a II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

✉ **prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.** | vladimir.soska@fnusa.cz | www.fnusa.cz

Klíčová slova
cholesterol
mozek
statiny

Key words
brain
cholesterol
statins

Doručené do redakcie/
Doručeno do redakce/Received
4. 9. 2018
Prijaté po recenzii/
Přijato po recenzi/Accepted
26. 9. 2018

Abstrakt
Statiny patří k základním lékům v prevenci aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění. Adherence k dlouhodobé léčbě statiny ale není uspokojivá a jedním z důvodů jsou některé pověry o jejich nežádoucích účincích, včetně obavy z poškození mozku jak přímo statiny, tak i velmi nízkou hladinou LDL-cholesterolu. Hladina cholesterolu v krvi ale nemá vliv na zásobování mozku cholesterolem, protože mozek má vlastní regulační mechanizmy, kterými si řídí jeho endogenní syntézu, transport, degradaci a exkreci, a které zajišťují veškerou jeho potřebu. Co se týče vlivu statinů na mozek, nebylo prokázáno, že podávání statinů má negativní vliv na mozkové funkce a některé novější metaanalýzy naopak svědčí pro pozitivní účinky statinů u některých neurologických onemocnění.

Abstract
Statins are among the primary drugs for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. Compliance to long-term statin treatments is unsatisfactory, and one of the reasons are some rumors about their side effects, including concerns about brain damage, both directly from statins and due to very low blood LDL-cholesterol levels. However, blood cholesterol levels do not affect the brain's cholesterol supply because brain has its own regulatory mechanisms that control its endogenous synthesis, transport, degradation and excretion. Regarding the side effects of statins on the brain, it has not been demonstrated that statin administration has a negative effect on brain function, and some newer meta-analyzes confirm the positive effects of statins in some neurological diseases.

Úvod

Statiny jsou jedním ze základních pilířů farmakoterapie v prevenci aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (AS KVO), a to jak u pacientů v primární, tak i sekundární prevenci. Velké metaanalýzy klinických studií se statiny prokázaly, že snížení LDL-cholesterolu (LDL-C) o 1 mmol/l vede ke snížení aterosklerotických kardiovaskulárních příhod (AS KVP) asi o 20 % [1]. Statiny jsou proto, v souladu s nejnovějšími doporučeními pro prevenci AS KVO, indikovány u všech pacientů, jejichž riziko fatální AS KVP ve výhledu 10 let je vysoké, nebo velmi vysoké [2].

Cílem terapie je snížení kardiovaskulární mortality a morbidity, prostředkem k dosažení tohoto cíle je snížení LDL-C k cílovým hodnotám a udržení pacientů na této dlouhodobé terapii. Cílovou hodnotou LDL-C pro osoby ve velmi vysokém riziku AS KVO je hodnota < 1,8 mmol/l, nebo u pacientů s výchozím LDL-C v rozmezí 1,8–3,5 mmol/l jeho snížení alespoň o 50 % [2]. V praxi to znamená, že má-li pacient výchozí LDL-C 1,8 mmol/l, měli bychom se snažit o jeho snížení o 50 %, tedy o dosažení cílové hodnoty 0,9 mmol/l. Pro zlepšení prognózy jsou zásadní dvě věci: a) dostatečné snížení LDL-C, resp. dosažení jeho cílových hodnot; b) dobrá adherence pacientů k terapii, a to jak v dodržování dávky statinu, tak především v dodržování trvalé medikace pacientem. Obě tyto podmínky spolu souvisí, protože dosažení cílových hodnot LDL-C, zvláště u pacientů v kategorii velmi vysokého rizika, vyžaduje většinou maximální dávky nejvíce účinných statinů (atorvastatin, rosuvastatin); ty ale mohou někdy vyvolávat nežádoucí účinky, které vedou ke zhoršené adherenci pacientů

proLékaře.cz | 28.3.2024

k léčbě a v horším případě i k úplnému a trvalému vysazení statinů [3].

K odmítnutí terapie vysokými dávkami statinů může často vést i pouhá obava pacientů z potenciálních nežádoucích účinků statinů, nebo „škodlivosti" velmi nízké hladiny cholesterolu. Tyto obavy jsou většinou vyvolány ničím nepodloženými a velmi zavádějícími informacemi na internetu a v médiích, ale také příbalovými letáky, ve kterých nenajdeme prakticky žádné informace o pozitivech a přínosech terapie, ale je v nich uveden výčet všech možných i nemožných, či extrémně vzácných nežádoucích účinků, u nichž někdy není jasné, zda jsou vůbec v kauzální souvislosti se statiny. Jedním z bludů, šířených především na internetu, je také tvrzení, že statiny poškozují mozek a urychlují jeho stárnutí; stejně tak tam lze často najít i tvrzení, že velmi nízká hladina cholesterolu je pro mozek škodlivá, protože mozek „potřebuje mnoho cholesterolu" a je proto závislý na jeho dodávce z krve.

Nízký cholesterol a centrální nervový systém

V intervenčních studiích s inhibitory PCSK9 byly dosahovány hodnoty LDL-C < 0,5 mmol/l, u části pacientů pak i hodnoty kolem 0,2 mmol/l. Snižování LDL-C k takto nízkým hodnotám vedlo k dalšímu snižování rizika AS KVO, a to bez nárůstu nežádoucích účinků včetně neurologických či kognitivních [4]. Je tedy otázka, zda může být funkce centrální nervový systém (CNS) velmi nízkou hladinou cholesterolu v krvi ovlivněna, resp. zda existuje závislost mezi hladinou cholesterolu v krvi a jeho spotřebou v CNS. Na tomto místě je třeba připomenout, že z hlediska vztahu cholesterolu a CNS musíme zapomenout na pojmy, jako je celkový cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, či remnantní cholesterol. Tyto pojmy vyjadřují, jaký je obsah cholesterolu v jednotlivých třídách **krevních** lipoproteinů (LDL, HDL, VLDL, chylomikra). Ve vztahu k CNS nemají tyto pojmy žádný smysl, protože v CNS výše uvedené lipoproteiny nejsou přítomny. Z učebnic fyziologie víme, že mozek je od ostatních tělesných prostor oddělen hematoencefalickou a hematolikvorovou bariérou. Ta brání celé řadě látek (především makromolekulárních), obsažených v krvi, jejich průchodu do CNS. Do CNS proto nemohou vstupovat ani žádné lipoproteiny, což jsou makromolekulární komplexy tvořené bílkovinami, apolipoproteiny, fosfolipidy, cholesterolem (volným i esterifikovaným) a triglyceridy. Přes hematoencefalickou bariéru ale nemohou prostupovat žádným směrem ani molekuly cholesterolu jako takové.

Přitom mozek je tkáň na cholesterol velmi bohatá a cholesterol obsažený v CNS tvoří cca 25 % celkového tělesného cholesterolu. Vysoký obsah cholesterolu v mozku je nutný proto, že tam plní celou řadu důležitých funkcí. To, v čem se mozek od ostatních tělesných buněk neliší, je skutečnost, že cholesterol je jednou ze základních součástí buněčných a nitrobuněčných semipermeabilních membrán všech buněk. V CNS ale cholesterol plní i řadu dalších specifických funkcí: je nutný pro syntézu membrán axonů, dendritů, synapsí i postsynaptických výběžků, je nutný pro vedení vzruchů v axonech, jeho přítomnost je zásadní i pro jeho izolační vlastnosti, a je i limitujícím faktorem i pro rychlost syntézy myelinu jak v centrálním, tak i periferním nervovém systému [5,6]. Jestliže je cholesterol pro funkci CNS tak klíčovou substancí, bylo by s podivem, kdyby byl závislý na tom, jaká je jeho hladina v krvi. Cholesterol je proto v CNS syntetizován de novo a mozek má vlastní regulační mechanizmy, kterými řídí jeho syntézu, transport mezi jednotlivými typy mozkových buněk, i degradaci a exkreci, takže zásobování mozku cholesterolem je zcela nezávislé na tom, jaká je jeho hladina v krvi [6,7].

Nejvyšší syntéza cholesterolu v mozku probíhá v období dětství a adolescence, kdy dochází k obalovaní neuronů a axonů myelinem činností oligodendrocytů. V dospělosti – po dokončení procesu myelinizace – je obrat cholesterolu v mozku velmi nízký, cca 0,02 % jeho poolu, a jeho biologický poločas je až 5 let [8]. V dětství a dospívání, kdy je potřeba cholesterolu největší, probíhá jeho syntéza jak přímo v neuronech, tak v astrocytech. V dospělosti je pak syntéza lokalizována převážně na gliové buňky, především astrocyty, odkud je transportován ve formě specifických lipoproteinů (HDL-like particles) obsahujících lipoprotein apoE do neuronů. Pro exkreci přebytečného cholesterolu v mozku je nezbytná v prvním kroku jeho přeměna na 24-hydroxycholesterol. Ten může – na rozdíl od cholesterolu – procházet přes hematoencefalickou bariéru do krve, v níž je vázán na krevní lipoproteiny, transportován do jater a vyloučen ve formě žlučových kyselin do střeva [6,8]. Metabolizmus cholesterolu v mozku je tedy autonomní a zcela nezávislý na tom, jaká je hladina cholesterolu v krvi, resp. jaká je jeho hladina v jednotlivých typech krevních lipoproteinů. Ani snížení hladiny cholesterolu v krvi k velmi nízkým hodnotám < 0,5 mmol/l tedy nemůže vést k jeho deficitu v CNS. Zcela jiná situace je pochopitelně u některých vzácných vrozených onemocnění, u kterých je porušena syntéza cholesterolu pro defekt některého z enzymů nutných pro jeho syntézu. V tom případě samozřejmě vázne syntéza cholesterolu ve všech tělesných, a tedy i v mozkových buňkách s negativním dopadem na funkce CNS.

Statiny a CNS

Statiny mohou do jisté míry přecházet přes hematoencefalickou bariéru, přičemž rychlost tohoto průniku a mechanizmus transportu jsou u různých statinů odlišné a závislé mimo jiné na jejich fyzikálně-chemických vlastnostech a jejich farmakokinetice. Lipofilní statiny (simvastatin, lovastatin, částečně i atorvastatin) mohou procházet přes hematoencefalickou bariéru pasivně. Hydrofilní statiny (pravastatin, rosuvastatin) do CNS pronikají také, i když jen ve velmi nízké koncentraci, a to zřejmě cestou OATP-transportérů (organic anion transporting polypep-

proLékaře.cz | 28.3.2024

tides). Substrátem pro tyto transportéry jsou ale všechny statiny, včetně lipofilních, přičemž v mozku jsou exprimovány především OATPA2 a OATPC1. Alternativním mechanizmem transportu mohou být i MAT (monocarboxylic acid transporters) [9]. Vstup statinů do CNS pak může být zvýšen při poškození hematoencefalické bariéry. Důležitý je ale fakt, že hlavní mechanizmus účinku statinů v krvi a periferních tkáních, tedy tzv. overexprese LDL-receptorů, v mozku neexistuje, protože v něm nejsou LDL-lipoproteiny ani LDL-receptory [10]. V experimentech na myších bylo prokázáno, že syntéza cholesterolu v mozku byla snížena silně lipofilním simvastatinem, ale obrat cholesterolu zůstal nezměněn: tedy pokles syntézy byl vyrovnán snížením eliminace. Hydrofilní statiny syntézu cholesterolu v mozku neovlivnily [11]. Mechanizmu účinku statinů na metabolizmus CNS zatím ale není dostatečně probádaný a zůstává otázkou, zda a jak se na něm podílejí mechanizmy cholesterol-dependentní (tedy změny v syntéze cholesterolu anebo jeho metabolitů), nebo mechanizmy cholesterol-independentní (např. pleiotropní účinky nebo jiné, zatím neznámé procesy a mechanizmy).

Zatímco o molekulárním účinku statinů v CNS zatím dostatek informací není [9], z výsledků klinických studií se statiny máme již řadu dokladů o jejich vlivu na klinické cíle. Nové metaanalýzy klinických studií se statiny přinášejí důkazy o jejich možném pozitivním účinku na některá onemocnění CNS. Výsledky těchto metaanalýz svědčí pro to, že užívání statinů může být sdruženo se snížením rizika Parkinsonovy nemoci [12], Alzheimerovy demence včetně snížení produkce amyloidu β [13,14], může přinášet prospěch u neurodegenerativních procesů [15], zlepšovat kognitivní funkce [16] i snižovat riziko deprese [17,18]. Všechny výše uvedené výsledky je ale třeba stále brát s jistou rezervou, protože jsou založeny právě na výsledcích metaanalýz menších klinických studií. Chybí tedy velké prospektivní randomizované klinické studie cílené na konkrétní neurologická onemocnění. To, co je ale zcela mimo jakoukoliv pochybnost, je skutečnost, že statiny snižují riziko vzniku ischemických cévních mozkových příhod i tranzitorních ischemických atak, a to jak u osob v primární prevenci, tak i u pacientů, kteří již takovouto ataku prodělali [1,19]. Tím chrání zásadním způsobem CNS před jeho poškozením až devastací.

Závěr

Bezpečnost a klinická účinnost statinů v prevenci AS KVO již byla ověřena řadou velkých klinických studií i jejich metaanalýz. Stále platí, že čím nižší hladiny LDL-cholesterolu dosáhneme, tím lépe. Je prokázáno, že ani velmi nízké hladiny LDL-C < 0,5 či < 0,3 mmol/l nemají negativní vliv na metabolizmus cholesterolu v mozku a nevedou ke zhoršení jeho funkcí. Není prokázáno, že by statiny přímo či nepřímo negativně ovlivňovaly funkci CNS; množí se naopak důkazy o tom, že mohou mít pozitivní dopad u řady neurologických onemocnění. Jejich zásadním přínosem v neurologii je ale fakt, že snižují výskyt ischemických cévních mozkových příhod i tranzitorních ischemických atak. Tohoto cíle lze ale dosáhnout pouze za předpokladu dlouhodobé, resp. trvalé terapie a dosažení cílových hodnot LDL-C.

Literatura

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376(9753): 1670–1681. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(10)61350–5>.

2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis 2016; 252: 207–274. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037>.

3. Skoupá J. Dlouhodobá adherence ke kardiovaskulární farmakoterapii v České republice na příkladu amlodipinu a atorvastatinu. Kapitoly z kardiologie 2011; 3(2): 64–67.

4. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. Lancet 2017; 390(10106): 1962–1971. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(17)32290–0>.

5. Saher G, Quintes S, Nave KA. Cholesterol: a novel regulatory role in myelin formation. Neuroscientist 2011; 17(1): 79–93. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1073858410373835>.

6. Zhang J, Liu Q. Cholesterol metabolism and homeostasis in the brain. Protein Cell 2015; 6(4): 254–264. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13238–014–0131–3>.

7. Olsson AG, Angelin B, Assmann G et al. Can LDL cholesterol be too low? Possible risks of extremely low levels. J Intern Med 2017; 281(6): 534–553. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/joim.12614>.

8. Russell DW, Halford RW, Ramirez DM et al. Cholesterol 24-hydroxylase: an enzyme of cholesterol turnover in the brain. Annu Rev Biochem 2009; 78: 1017–1040. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.biochem.78.072407.103859>.

9. McFarland AJ, Anoopkumar-Dukie S, Arora DS et al. Molecular mechanisms underlying the effects of statins in the central nervous system. Int J Mol Sci 2014; 15(11): 20607–20637. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms151120607>.

10. Yamamoto T, Davis CG, Brown MS et al. The human LDL receptor: a cysteine-rich protein with multiple Alu sequences in its mRNA. Cell 1984; 39(1): 27–38.

11. Thelen KM, Rentsch KM, Gutteck U et al. Brain cholesterol synthesis in mice is affected by high dose of simvastatin but not of pravastatin. J Pharmacol Exp Ther 2006; 316(3): 1146–1152. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.105.094136>.

12. Sheng Z, Jia X, Kang M. Statin use and risk of Parkinson's disease: A meta-analysis. Behav Brain Res 2016; 309: 29–34. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2016.04.046>.

13. Geifman N, Brinton RD, Kennedy RE et al. Evidence for benefit of statins to modify cognitive decline and risk in Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther 2017; 9(1): 10. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13195–017–0237-y>.

14. Hosaka A, Araki W, Oda A et al. Statins reduce amyloid beta-peptide production by modulating amyloid precursor protein maturation and phosphorylation through a cholesterol-independent mechanism in cultured neurons. Neurochem Res 2013; 38(3): 589–600. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11064–012–0956–1>.

15. Saeedi Saravi SS, Saeedi Saravi SS, Arefidoust A et al. The beneficial effects of HMG-CoA reductase inhibitors in the processes of neu-

proLékaře.cz | 28.3.2024

rodegeneration. Metab Brain Dis 2017; 32(4): 949–965. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11011–017–0021–5>.

16. Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS et al. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects. Mayo Clin Proc 2013; 88(11): 1213–1221. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.07.013>.

17. Parsaik AK, Singh B, Murad MH et al. Statins use and risk of depression: a systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 2014; 160: 62–67. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.11.026>.

18. Salagre E, Fernandes BS, Dodd S et al. Statins for the treatment of depression: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. J Affect Disord 2016; 200: 235–242. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.04.047>.

19. Karam JG, Loney-Hutchinson L et al. [Stroke Prevetion by Aggressive Reduction in Cholestrol Levels (SPARCL) Investigators].High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack: The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. J Cardiometab Syndr 2008; 3(1): 68–69.

Existuje mnoho dobrých důvodů dát mu SORTIS®.

Tady je 7 z nich.



I ♥ ORIGINALS

SORTIS atorvastatinum

Síla. Jistota. Důvěra.

Pfizer Pracujeme společně pro zdravější svět™

Pfizer, spol. s r. o. Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5
telefon: 283 004 111, fax: 251 610 270, www.pfizer.cz

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU. Sortis® 10, 20, 40, 80 mg, potahované tablety
Složení - léčivá látka: Atorvastatinum 10, 20, 40, 80 mg v jedné potahované tabletě. Pomocné látky se známým účinkem: 1 potahovaná tableta obsahuje 27,25 nebo 54,50 nebo 109,00 či 218,00 mg monohydrátu laktosy; a další pomocné látky. **Indikace:** Primární hypercholesterolémie, familiární hypercholesterolémie (včetně homozygotní formy u dospělých pacientů) nebo smíšená hyperlipidémie (typ IIa nebo typ IIb podle Fredricksona) u dospělých a dětí ve věku 10 let a starších. Prevence kardiovaskulárních příhod u dospělých pacientů s předpokládaným vysokým rizikem první kardiovaskulární příhody. Léčbu zahajujeme, pokud dieta a jiná nefarmakologická opatření nebyla dostatečné účinná. **Dávkování:** Počáteční dávka je pro všechny indikace obvykle 10 mg atorvastatinu jedenkrát denně. Pro dosažení cílových hladin LDL-cholesterolu může být nutné použití vyšších dávek. Maximální denní dávka je 80 mg atorvastatinu. Dávkování u dětí: Léčba by měla být řízena pouze specialisty. Atorvastatin není indikován k léčbě pacientů mladších 10 let. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na složky přípravku, jaterní onemocnění v aktivním stavu, neobjasněné přetrvávající zvýšení sérových transamináz na více než trojnásobek normálních hodnot, těhotenství, kojení, ženy ve fertilním věku, které nepoužívají vhodnou antikoncepci. **Zvláštní upozornění:** Jaterní testy by měly být provedeny před a pravidelně kontrolovány v průběhu léčby. Pokud přetrvávají více než trojnásobně zvýšené hodnoty transamináz, doporučuje se dávku přípravku Sortis snížit nebo terapii vysadit. Léčbu je nutné přerušit, objeví-li se významné zvýšení CK nebo je diagnostikována rabdomyolýza. Atorvastatin se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. **Interakce:** Riziko myopatie stoupá při současném užívání atorvastatinu a následujících léků: např. erythromycin, cyklosporin, telithromycin, klarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, inhibitory HIV proteázy, kyselina fusidová, kolchicin aj. Při současném podávání přípravku Sortis a inhibitorů cytochromu P450 3A4 je třeba opatrnosti. **Těhotenství a kojení:** Sortis je kontraindikován. **Nežádoucí účinky:** Časté: nasofaryngitida, alergické reakce, hyperglykémie, bolest hlavy, faryngolaryngeální bolest, epistaxe, zácpa, plynatost, dyspepsie, nauzea, průjem, myalgie, artralgie, bolest končetin, zad, svalové křeče, otok kloubů, zvýšení CK a jaterních testů. **Předávkování:** Speciální léčba neexistuje, pacienta je třeba léčit symptomaticky. Je třeba monitorovat jaterní testy a CK v séru. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky. **Balení:** m.j. 30 nebo 100 tablet v blistru. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, ČR. **Datum poslední revize textu:** 12.03.2018. **Registrační čísla:** Sortis 10-40 mg: 31/233-5/99-C, Sortis 80 mg: 31/397/03-C. **Výdej léčivého přípravku** je vázán na lékařský předpis. **Přípravek je hrazen** z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznamte s úplnou informací o přípravku.

SOR-2018.01.009