

Οι πλειοτροπικές δράσεις των στατινών

➡ **Ευστάθιος Ι. Μιχαηλίδης**

Ειδικός Καρδιολόγος MD, MSc, Ξάνθη

Δημήτριος Α. Στάικος

Αν. Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

Οι στατίνες χρησιμοποιούνται τις τελευταίες δεκαετίες στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Ο πρωταρχικός μηχανισμός δράσεώς τους αφορά στη μείωση της τιμής της χοληστερόλης του ορού, μέσω αναστολής της ηπατικής βιοσύνθεσης, αλλά και αυξάνοντας τους LDL υποδοχείς στις κυτταρικές επιφάνειες. Οι στατίνες, όμως, επιφέρουν καρδιαγγειακή προστασία ανεξάρτητη από τη μείωση της LDL¹. Οι ανεξάρτητες από τη μείωση της LDL δράσεις των στατινών έχουν καθιερωθεί διεθνώς να αποκαλούνται πλειοτροπικές δράσεις. Αυτές επηρεάζουν την παθοφυσιολογία νοσημάτων, που σχετίζονται με την ανοσιακή απόκριση και την αντιφλεγμονώδη διεργασία, μέσω διάμεσων προϊόντων της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης².

Αυξανόμενες ενδείξεις υποδεικνύουν, πως οι στατίνες, εκτός της μείωσης της LDL, διαθέτουν ιδιότητες σταθεροποίησης της αθηρωματικής πλάκας και της ομοιόστασης του ενδοθηλίου, αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές και ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες. Ακόμα προκαλούν φυσιολογικοποίηση του τόνου του συμπαθητικού και αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων. Αυτές οι ανεξάρτητες των τιμών της χοληστερόλης δράσεις ονομάζονται πλειοτροπικές δράσεις³.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΛΕΙΟΤΡΟΠΙΑΣ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Οι πλειοτροπικές δράσεις των στατινών αναφέρθηκαν για πρώτη φορά το 1995. Η ταχύτητα με την οποία στατίνες προκαλούσαν ευνοϊκά αποτελέσματα, υπέδειξε την αναζήτηση μηχανισμών διαφορετικών

από αυτών της μείωσης των λιπιδίων του ορού⁴.

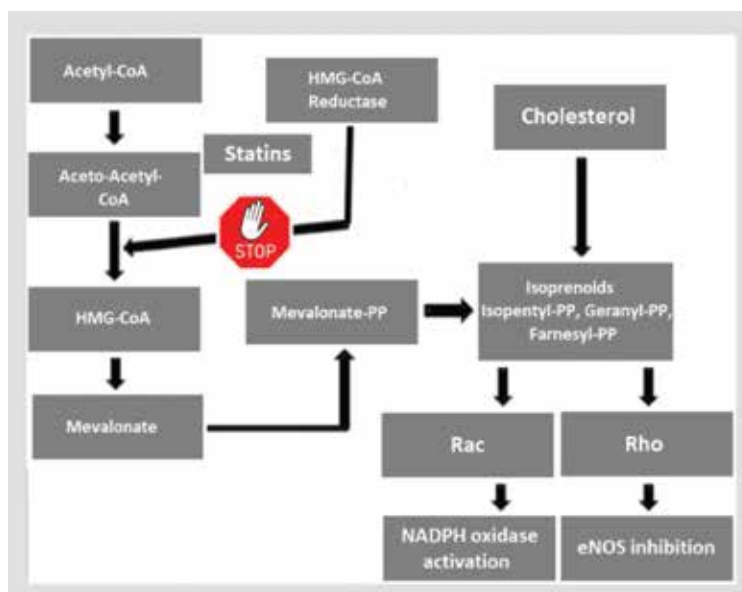
Η μελέτη POSCH (Program On the Surgical Control of the Hyperlipidemias) κατέδειξε ευνοϊκά αποτελέσματα, με άλλες εκτός στατίνης υπολιπιδαιμικές αγωγές, σε ασθενείς με καρδιοχειρουργική επέμβαση στεφανιαίας παράκαμψης, έπειτα από σχεδόν δέκα χρόνια παρακολούθησης, ενώ μελέτες με στατίνες έδειχναν καλά αποτελέσματα πολύ νωρίτερα. Επίσης, οι μελέτες με στατίνες είχαν πολύ καλύτερα αποτελέσματα σε δείκτες όπως η θνησιμότητα. Στην West Of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) φάνηκε πως η πραβαστατίνη μείωσε κατά 24% την LDL, ενώ ο καρδιαγγειακός κίνδυνος μειώθηκε και αυτός εντυπωσιακά, με δείκτες μη αναμενόμενους, από την απλή θεωρία της μείωσης των λιπιδίων του ορού. Επιπρόσθετα, στη μελέτη MIRACL (Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes) μελετήθηκαν 3.000 άτομα με πρόσφατο στεφανιαίο επεισόδιο. Η αγωγή με ατορβαστατίνη μείωσε τα ισχαιμικά επεισόδια ήδη από τη δέκατη έκτη εβδομάδα, κάτι που προϋποθέτει άμεση κυτταρική επίδραση στο αγγειακό τοίχωμα και στο ενδοθήλιο. Η HPS (Heart Protection Study) και η ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes) απέδειξαν, ότι η μείωση του σχετικού κινδύνου με τις στατίνες ήταν ανεξάρτητη από τις βασικές τιμές των λιπιδίων του ορού.

Η υψηλής ευκρίνειας C αντιδρώσα πρωτεΐνη (hsCRP) είναι ένας μη ειδικός δείκτης φλεγμονής, που έχει αναγνωρισθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα. Αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει, πως οι στατίνες μειώνουν την

hsCRP, ανεξάρτητα από τη μείωση της LDL χοληστερόλης, όπως η μελέτη CORONA (Controlled rosuvastatin multinational trial in heart failure)⁵.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΛΕΙΟΤΡΟΠΙΚΩΝ ΔΡΑΣΕΩΝ

Οι στατίνες επηρεάζουν παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς μέσω της μεταβολικής οδού του μεβαλονικού οξέος. Συγκεκριμένα, μέσω της αναστολής της σύνθεσης του μεβαλονικού, εμποδίζεται η σύνθεση των ισοπρενοειδών και επομένως η ισοπρενυλίωση πρωτεϊνών (μετά-μεταφραστικές μετατροπές της δομής των πρωτεϊνών).



Ισοπρενυλίωση και πρωτεΐνες G

Η ισοπρενυλίωση ρυθμίζει τη λειτουργικότητα πρωτεϊνών, τη διατήρηση της κατάλληλης θέσης αυτών, σε σχέση με τις κυτταρικές μεμβράνες, αλλά και εμπλέκεται στη μεταφορά μορίων⁶. Πρωτεΐνες G, όπως οι RAS, RHO και RAC, έχουν ρυθμιστικό ρόλο στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση κυττάρων και την απόπτωση. Επίσης παίζουν σημαντικό ρόλο και επηρεάζουν τη λειτουργία του κυτταρικού σκελετού, την ενδοκυττάρωση και την εξωκυττάρωση. Ακόμα, πρωτεΐνες κινάσες (ROCK), συνδεδεμένες με τις RAS και RHO, εμπλέκονται στη ρύθμιση λειτουργιών των λείων μυϊκών κυττάρων (συστολή, συγκόλληση, μετακίνηση).

Επιπρόσθετα, το βιοχημικό μονοπάτι Rho/ROCK διεγείρει την παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνάσεων (MMMPs). Αυτές είναι ενδοπεπτιδάσες, θειο-εξαρτώμενες, που προάγουν την αγγειογένεση και την αναδιαμόρφωση του αγγειακού τοιχώματος και επηρεάζουν την εναπόθεση λείου μυϊκού ιστού στον εξωκυττάριο χώρο.

Στατίνες και πρωτεΐνη Rac

Η Rac είναι μια πρωτεΐνη G, που ενεργοποιεί μία NADPH οξειδάση, παράγοντας ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Έχει δειχθεί, πως αυτός ο μηχανισμός σχετίζεται με την υπερωμία της αριστερής κοιλίας. Επίσης, η NADPH οξειδάση έχει βρεθεί αυξημένη σε ινδικά χοιρίδια με ισχαιμική και μη ισχαιμική μυοκαρ-

διοπάθεια, κολπική μαρμαρυγή και άλλα.

Οι στατίνες αναστέλλουν την Rac, κάτι που μπορεί να εξηγήσει κάποιες από τις πλειοτροπικές δράσεις τους.

Στατίνες και υποδοχέας-πολλαπλασιαστής των υπεροξεισωματιών

Η αναστολή της Rho από τις στατίνες αυξάνει την έκφραση του υποδοχέα-πολλαπλασιαστή των υπεροξεισωματιών και προάγει τη μεταγραφή του στα μακροφάγα. Η διέγερση των υποδοχέων αυτών διορθώνει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αυξάνοντας τη δραστηριότητα της ενδοθηλιακής συνθάσης του NO και καταστέλλοντας την παραγωγή της ενδοθηλίνης. Στα μονοκύτταρα και στα μακροφάγα μειώνει την παραγωγή των κυτταροκινών TNF- α , IL-1 και IL-6 και την οξειδωτική έκρηξη. Στο αγγειακό τοίχωμα μειώνει την έκφραση των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II⁷.

Το μονοξείδιο του Αζώτου

Το ενδοθήλιο απελευθερώνει NO, μέσω της ενδοθηλιακής συνθάσης (e NOS), ένα σημαντικό μεσολαβητή για τον έλεγχο του λείου μυϊκού τόνου, που προκαλεί αγγειοδιαστολή. Το NO έχει κεντρικό ρόλο στην αγγειακή ομοίωση, τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, την αλληλεπίδραση ενδοθηλίου-λευκών αιμοσφαιρίων, αλλά έχει και αγγειογενετική επίδραση μαζί με άλλους αυξητικούς παράγοντες. Οι στατίνες

αυξάνουν την έκφραση και τη δραστηριότητα της ενδοθηλιακής συνθάσης με διάφορους μηχανισμούς (ενεργοποιώντας την πρωτεΐνη κινάση Akt, η οποία φωσφοριλίζει και, συνεπώς, ενεργοποιεί την e NOS, μέσω του βιοχημικού μονοπατιού Rho/Rock κτλ).

Τα προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα

Ένας άλλος προτεινόμενος μηχανισμός πλειοτροπίας αφορά στην ικανότητα των στατινών να αυξάνουν το νούμερο, αλλά να επηρεάζουν και τη λειτουργικότητα των προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων (endothelial progenitor cell-EPC), Συγκεκριμένα, φαίνεται πως οι στατίνες κινητοποιούν, διαφοροποιούν, αυξάνουν τη διάρκεια ζωής και την εναπόθεσή τους στα σημεία αγγειακού τραύματος, μέσω αυξημένης έκφρασης μορίων συγκόλλησης στην κυτταρική μεμβράνη των EPCs⁸.

ΣΤΑΤΙΝΕΣ, ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

Η αθηροσκληρωτική νόσος είναι μια χρόνια φλεγμονώδης διαδικασία του αγγειακού τοιχώματος, που αρχίζει με την περίσσεια της LDL και με την ενεργοποίηση μακροφάγων, λεμφοκυττάρων T και B και των λείων μυϊκών κυττάρων. Οι στατίνες έχουν αντιφλεγμονώδη δράση, μειώνουν τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως IL-6, IL-8, αλλά και την πρωτεΐνη 1 των μονοκυττάρων, που διαθέτει χημειοτακτική δράση. Ακόμα μειώνουν τις μεταλλοπρωτεϊνάσες 1,3 και 9 σε πειραματικά μοντέλα.

Στο ανοσοποιητικό σύστημα οι στατίνες επηρεάζουν τη διαφοροποίηση των T λεμφοκυττάρων. Ακόμη μειώνουν τη συγκέντρωση και την αλληλεπίδραση των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων που συμβαίνουν κατά την αθηρογένεση⁹. Οι στατίνες μειώνουν τα φλεγμονώδη κύτταρα στο εσωτερικό της αθηρωματικής πλάκας και ταυτόχρονα αυξάνουν τη σταθερότητα αυτής. Ακόμη, φαίνεται πως μειώνουν το m RNA της κυκλοοξυγενάσης 2, τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF-α) και την έκφραση πρωτεϊνών του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας¹⁰. Στη μελέτη STABLE (Statin and Atheroma Vulnerability Evaluation) η ροσουβαστατίνη μείωσε το νεκρωτικό πυρήνα και το συνολικό όγκο της πλάκας¹¹. Η ιντερλευκίνη 33 είναι μέλος της ομάδας IL-1

και υπάρχουν ενδείξεις πως έχει καρδιοπροστατευτική δράση. Μελέτη σε κυτταροκαλλιέργειες έδειξε πως οι στατίνες αυξάνουν την παρουσία της¹².

Εκτός των όσων μέχρι τώρα αναφέρθηκαν, για την επίδραση των στατινών στο καρδιαγγειακό σύστημα με έμφαση στην αθηροσκλήρωση, υπάρχουν επιπλέον μελέτες, που δείχνουν ευεργετικές δράσεις στην υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, αλλά και στην καρδιακή ανεπάρκεια. Μελέτη διερεύνησε την προστατευτική δράση της σιμβαστατίνης στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας μετά από έμφραγμα, σε μοντέλα με ποντίκια. Η μελέτη έδειξε, πως η σιμβαστατίνη ανέστειλε φαινόμενα ίνωσης και υπερτροφίας και βελτίωσε τους δείκτες λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, μέσω αναστολής της TGF-β1 κυτοκίνης και ανεξάρτητα από την επίδρασή της στα λιπίδια¹³.

Ασθενείς με διαβητική μυοκαρδιοπάθεια παρουσιάζουν μειωμένη β αδρενεργική απάντηση, εξαιτίας μείωσης των β1 υποδοχέων (down regulation). Η ατορβαστατίνη έδειξε πως επανέφερε τη μειωμένη ινότροπη απάντηση στη β αδρενεργική διέγερση σε διαβητικούς (in vivo και ex vivo). Φαίνεται, πως το φαινόμενο οφείλεται σε διαφορετική έκφραση πρωτεϊνών του β αδρενεργικού μονοπατιού μέσω του NOS και σχετίζεται με τη βελτίωση της θνητότητας και της νοσηρότητας στους διαβητικούς υπό αγωγή με στατίνη¹⁴.

Επίσης, η ατορβαστατίνη επιβεβαίωσε σε άλλη μελέτη, ότι μπορεί να μειώσει την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας σε υπερτασικά ποντίκια, διαμέσω της αναστολής της απόπτωσης και παρέμβασης σε μονοπάτια του μιτοχονδριακού μεταβολισμού¹⁵.

Σε πειραματικά ζωικά μοντέλα με καρδιακή ανεπάρκεια φαίνεται μια συνεργική δράση μεταξύ στατινών και αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II¹⁶.

ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΣΤΗΝ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ

Οι στατίνες, σε προκλινικό επίπεδο, έχουν δείξει αντινεοπλασματικές, προαποπτωτικές και αντιμεταστατικές ιδιότητες αλλά και αύξηση της ευαισθησίας των όγκων στη θεραπευτική ακτινοβολία. Όλα αυτά μεγάλωσαν το ενδιαφέρον για τη χρήση τους ως αντικαρκινικοί παράγοντες. Τα παράγωγα του

μονοπατιού του μεβαλονικού οξέος, όπως τα ισοπρένια ενσωματωμένα στις στερόλες και άλλα προϊόντα, επηρεάζουν κυτταρικές λειτουργίες, τη δομή και τη σταθερότητα της κυτταρικής μεμβράνης, τη διακυτταρική επικοινωνία, την πρωτεϊνοσύνθεση αλλά και τον ίδιο τον κυτταρικό κύκλο. Επομένως, θεωρητικά οι στατίνες μπορούν να επηρεάσουν τις διαδικασίες αυτές και στο καρκινικό κύτταρο στη φάση της γέννησης, της ανάπτυξης αλλά και της μετάστασής του¹⁷.

Ακόμα, πιο συγκεκριμένα, η μετάλλαξη του p53 (tumor suppressor protein), που είναι μια κοινή μετάλλαξη στην καρκινογένεση, διεγείρει το μονοπάτι του μεβαλονικού οξέος. Αντίστοιχα, η αναστολή της οδού αυτής επαναφέρει τον κακοήγη φαινότυπο των καρκινικών κυττάρων. Η ελάττωση των προϊόντων αυτής της οδού έχει συνδεθεί με τη λειτουργία της απόπτωσης και της μείωσης των μεταλλοπρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας, την αγγειογένεση και τη μείωση της ικανότητας διασποράς των καρκινωμάτων *in situ*.

Επίσης, οι στατίνες έχουν δείξει, πως αυξάνουν τον αριθμό και τη λειτουργικότητα T λεμφοκυττάρων, ενώ μειώνουν τα λεμφοκύτταρα NK (natural killer).

Επομένως, οι ανοσοκατασταλτικές δράσεις τους μπορεί να επηρεάζουν την ανοσιακή απάντηση έναντι των όγκων και άρα την εξέλιξή τους¹⁸. Επιπρόσθετα, οι στατίνες προκαλούν επιβράδυνση του κυτταρικού κύκλου στη φάση G1. Αυτό μπορεί να συγχρονίσει καρκινικά κύτταρα σε αυτή τη φάση, κατά την οποία είναι πιο ακτινοευαίσθητα, με αποτέλεσμα τη δραστικότερη θεραπευτικά ακτινοβολία¹⁹.

Σε κλινικό επίπεδο, η δράση των στατινών στην πρόληψη και την αντιμετώπιση συγκεκριμένων νεοπλασιών δεν έχει δώσει ξεκάθαρες απαντήσεις έως τώρα.

Κλινικές μελέτες

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού έδειξαν διαφορετικά αποτελέσματα, από επιβλαβή, ουδέτερη έως και ευνοϊκή δράση στην ανάπτυξή του²⁰. Στον καρκίνο του παχέος εντέρου τα δεδομένα φαίνεται πως είναι μάλλον ευνοϊκά για τις στατίνες, χωρίς να θεωρούμε πως η έρευνα έχει ολοκληρωθεί και έχει δώσει τελεσίδικα αποτελέσματα.

Μία μετα-ανάλυση 42 μελετών έδειξε μικρή μείωση του κινδύνου για καρκινογένεση, κυρίως με λιπόφιλα μόρια στατινών. Άλλες μετα-αναλύσεις έδειξαν ισχυρή μείωση στην επίπτωση του καρκίνου αποκλειστικά του ορθού²¹.

Μελέτες αξιολόγησαν τη χρησιμότητα των στατινών στην πρόληψη του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Μετα-αναλύσεις αυτών έδειξαν πως η χρήση στατινών είναι αντιστρόφως συσχετιζόμενη με τον κίνδυνο εμφάνισης ηπατοκαρκινώματος, με μείωση έως 40% του κινδύνου, ανεξάρτητα με τη διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής.

Μετα-αναλύσεις, όσον αφορά στον καρκίνο του πνεύμονα και τις στατίνες, δεν έδειξαν ευνοϊκή επίδραση, ενώ στην περίπτωση του καρκίνου του προστάτη έδειξαν πως η θνησιμότητα, μετά τη διάγνωση της νεοπλασίας, ήταν μικρότερη στους πληθυσμούς που έπαιρναν αγωγή με στατίνη²².

Μία μεγάλη κλινική μελέτη ασθενών-μαρτύρων, κατέδειξε αντίστροφη σχέση μεταξύ χρήση στατινών και κινδύνου για καρκίνο του παγκρέατος. Ο κίνδυνος ήταν χαμηλότερος στους ασθενείς που ελάμβαναν στατίνες για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και η σχέση αυτή παρατηρήθηκε αποκλειστικά στους άντρες²³.

Τα περισσότερα δεδομένα, που αφορούν στις στατίνες και τη χρήση τους στην πρόληψη και στη θεραπεία των όγκων, βασίζονται σε μελέτες παρατήρησης και σε αναδρομικές μελέτες. Χρειάζονται μεγάλες, τυχαίοποιημένες μελέτες για να απαντηθούν ερωτήματα όπως η σχέση της λιποφιλίας και υδροφιλίας του μορίου, η διάρκεια φαρμακευτικής αγωγής, η δοσολογία της στατίνης κτλ. Επί του παρόντος, καμία στατίνη δεν συστήνεται επισήμως για πρόληψη ή για συμπληρωματική θεραπεία στο χώρο της ογκολογίας²⁴.

ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΚΑΙ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

Οι στατίνες, μόνο πρόσφατα, μελετήθηκαν ως μια εν δυνάμει θεραπευτική επιλογή, για χρόνια νοσήματα του ήπατος, κι αυτό εξαιτίας των αμβολιών για την ασφάλεια τους σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία. Σε πειραματικά ζωικά μοντέλα, με ηπατικά νοσήματα, έχει δειχθεί πως οι στατίνες μειώνουν τη φλεγμονή, την ηπατική ίνωση

Κατάσταση	Επίδραση
Υπερλιπιδαιμία	Ευνοϊκή
Στεφανιαία Νόσος	Ευνοϊκή
Καρδιακή Ανεπάρκεια	Αμφιλεγόμενη
Υπερτροφία αριστερής κοιλίας	Αμφιλεγόμενη
Φλεγμονή	Μάλλον ευνοϊκή
Ογκολογία	Μάλλον ευνοϊκή σε προστάτη, πάγκρεας, ορθόν, ήπαρ, αλλά όχι σε πνεύμονες και μαστό
Νοσήματα του Ήπατος	Μάλλον ευνοϊκή
Αναπνευστικό σύστημα	Αμφιλεγόμενη

και ελαττώνουν την πυλαία υπέρταση. Επιπρόσθετα, μεγάλες αναδρομικές μελέτες, σε κίρρωτικούς και προκίρρωτικούς ασθενείς, κατέδειξαν πως η χορήγηση στατίνης, με στόχο τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο επιδείνωσης της νόσου ή εξέλιξή της σε ηπατοκαρκίνωμα, και τελικά με μειωμένο κίνδυνο θανάτου.

Τα ευνοϊκά αυτά αποτελέσματα επέμεναν μετά από διόρθωση σε σχέση με τη σοβαρότητα της νόσου και άλλους παράγοντες. Τελικά, δύο άλλες τυχαίοποιημένες μελέτες έδειξαν πως η σιμβαστατίνη μειώνει την πυλαία υπέρταση και μία ακόμα ότι μειώνει τη θνησιμότητα. Παρόλα αυτά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, απαιτούνται περαιτέρω τυχαίοποιημέ-

νες ελεγχόμενες μελέτες, πριν οι στατίνες επίσημα χορηγηθούν για τέτοιες ενδείξεις στην καθημερινή κλινική πράξη²⁵.

ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΚΑΙ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Οι αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές δράσεις των στατινών έχουν αρχίσει να μελετώνται σε καταστάσεις χρόνιας φλεγμονής του αναπνευστικού συστήματος, με τα κλινικά αποτελέσματα να μην είναι ξεκάθαρα.

Σε κυτταρικό επίπεδο στο βρογχικό δέντρο, οι στατίνες αυξάνουν τη φαγοκυττάρωση και την απόπτωση των ουδετερόφιλων στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Σε ασθματικούς φαίνεται πως μειώνουν την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων και την ελευθέρωση ισταμίνης. Επιπλέον, αναστέλουν την ίνωση μέσω δράσης στους ινοβλάστες και στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, ενώ σε περίπτωση πνευμονικής λοίμωξης φαίνεται πως αυξάνουν την κυτταρική αντίσταση στην τοξικότητα της πνευμονολυσίνης²⁶. Η αγωγή με εισπνεόμενες στατίνες προάγει τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις τους απευθείας στους αεραγωγούς, μειώνοντας ανεπιθύμητες ενέργειες και αυξάνοντας τη βιοδιαθεσιμότητα²⁷.

Σε μία τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη σε ασθενείς με σταθερή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια,

Συμπεράσματα

Οι στατίνες επηρεάζουν μεταβολικά μονοπάτια και παράπλευρες βιοχημικές οδούς, η επίδραση των οποίων σε νοσήματα και λειτουργικά συστήματα δεν έχει ξεκαθαρίσει πλήρως. Οι πλειοτροπικές τους δράσεις φαίνεται πως είναι υπαρκτές, χωρίς όμως ακόμα να έχει διαλευκανθεί εξολοκλήρου το τοπίο. Ουσιαστικά το ερώτημα που απομένει είναι, αν η πλειοτροπική δράση μπορεί να αποτελέσει βασική θεραπευτική στρατηγική του φαρμάκου ή όχι. Οι αντιφλεγμονώδεις δράσεις των στατινών εμπλέκονται σε μία σειρά νοσήματα και

καταστάσεις, ακριβώς επειδή η φλεγμονή, ως ανοσιακή απάντηση, θεωρείται βασικό κομμάτι της παθογένεσης κάθε ασθένειας. Χρειάζονται νέες κλινικές μελέτες, στοχευμένες αποκλειστικά στο θεραπευτικό αποτέλεσμα των στατινών, με τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία να εξετάζουν συγκεκριμένες πλειοτροπικές δράσεις, έτσι ώστε να προκύψουν δεδομένα που θα προσθέτουν ενδείξεις στη μέχρι τώρα γενική παραδοχή, ότι οι στατίνες είναι το πλέον αποτελεσματικό, ασφαλές και οικονομικό φάρμακο για την αθηρωματική αγγειακή νόσο.

η σιμβαστατίνη δεν έδειξε να επηρεάζει την πορεία της νόσου, τη λειτουργικότητα του πνεύμονα και την αγγειακή βιολογία²⁸. Σε προκλινικές μελέτες και σε ζωικά μοντέλα, η χορήγηση στατίνης είχε ευνοϊκή επίδραση σε ασθματικούς ασθενείς. Αυτό δεν επιβεβαιώνεται σε κλινικές μελέτες, που σίγουρα όμως χρειάζονται να σχεδιαστούν εκ νέου, λαμβάνοντας υπόψη συγχορήγηση άλλων θεραπευτικών σκευασμάτων, διάρκεια θεραπείας, δόση στατίνης, οδό χορήγησης, ασθματικό φαινότυπο ασθενούς

(ηωσινοφιλική ή μη, καπνιστές, κτλ)²⁹. Τυχαίοποιημένη μελέτη 60 ασθενών με βρογχεκτασίες, από τη Σκωτία, κατέδειξε πως η εξάμηνη χορήγηση ατορβαστατίνης βελτίωσε τη συμπτωματολογία του βήχα, αξιολογούμενη με ειδικό ερωτηματολόγιο³⁰.

Μεγάλες, πολυκεντρικές και τυχαίοποιημένες μελέτες χρειάζονται, για να φανεί, τελικά, αν και πότε αλλά και με ποια μορφή οι στατίνες μπορούν να έχουν θέση στη θεραπεία αναπνευστικών νοσημάτων. ■

► ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Circulation Research 2017 Vol 120, Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system σελ 229-243.
2. Lipid Insights 2016 Vol 9, Current and Emerging Uses of Statins in clinical Therapeutics: A review.
3. Indian journal of Endocrinology and Metabolism 2015 Vol 19, Pleiotropic effects of statins, σελ 554-562.
4. Lipid Insights 2016 Vol 9, Current and Emerging Uses of Statins in clinical Therapeutics: A review.
5. Indian journal of Endocrinology and Metabolism 2015 Vol 19, Pleiotropic effects of statins, σελ 554-562.
6. Lipid Insights 2016 Vol 9, Current and Emerging Uses of Statins in clinical Therapeutics: A review.
7. Circulation Research 2017 Vol 120, Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system, σελ 229-243.
8. World Journal of Cardiology, 2017. Endothelial progenitor cells: Exploring the pleiotropic effects of statins Jan 26, 2017.
9. Circulation Research 2017 Vol 120, Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system, σελ 229-243.
10. Indian journal of Endocrinology and Metabolism 2015 Vol 19, Pleiotropic effects of statins, σελ 554-562.
11. Journal of the American College of Cardiology, Volume 68, Issue 11, 13 September 2016, Pages 1250-1251.
12. Journal of cellular and molecular medicine, cardioprotective cytokine interleukin-33 is up-regulated by statins in human cardiac tissue, 14 septembre 2018.
13. Molecular Medicine Reports, Simvastatin ameliorates ventricular remodeling via the TGF β1 signaling pathway in rats following myocardial infarction, April 25, 2016.
14. Plos One, Atorvastatin reduces β-Adrenergic dysfunction in rats with diabetic cardiomyopathy, July 20, 2017.
15. Cellular Physiology and Biochemistry, Atorvastatin Attenuates Myocardial Hypertrophy in Spontaneously Hypertensive Rats via the C/EBPβ/PGC-1α/UCP3 Pathway, vol 46, April 2018.
16. Febs OpenBio, Synergistic effects of HMG-CoA reductase inhibitor and angiotensin II receptor blocker on load-induced heart failure, 22 March 2018.
17. Oncology Reports, Statins are potential anticancerous agents (Review), January 20 2015, σελ 1019-1039
18. Journal of the advanced practitioner in Oncology, Novel Uses for Lipid-Lowering Agents, 2016 mar 1).
19. Oncology Reports, Statins are potential anticancerous agents (Review), January 20 2015, σελ. 1019-1039.
20. Journal of the advanced practitioner in Oncology, Novel Uses for Lipid-Lowering Agents, 2016 Mar 1.
21. Cancer Causes & Control, Association between statin use and colorectal cancer risk: a meta-analysis of 42 studies, February 2014, Volume 25, σελ 237-249.
22. Journal of the advanced practitioner in Oncology, Novel Uses for Lipid-Lowering Agents, 2016 Mar 1.
23. Cancer, Statin use and risk of pancreatic cancer: Results from a large, clinic-based case-control study, Vol 121,3 Feb 2015.
24. Journal of the advanced practitioner in Oncology, Novel Uses for Lipid-Lowering Agents, 2016 Mar.
25. Journal of Epatology, Statins: Old drugs as new therapy for liver diseases? January 2019, Volume 70, Issue 1, Pages 194-202
26. Drug Metabolism Letters, The Effects of Statin Therapy on the Human Airway, Volume 10, Issue 2, 2016.
27. Advanced Drug Delivery Reviews, Repurposing of statins via inhalation to treat lung inflammatory conditions, Volume 133, August 2018, Pages 93-106.
28. Contemporary Clinical Trials Communications, Effects of simvastatin in chronic obstructive pulmonary disease: Results of a pilot, randomized, placebo-controlled clinical trial, Volume 2, 15 April 2016, Pages 91-96.
29. Polmonary Medicine, Statins in Asthma: Potential Beneficial Effects and Limitations, 2015 18 Oct.
30. The Lancet, Respiratory Medicine, Atorvastatin as a stable treatment in bronchiectasis: a randomised controlled trial, Volume 2, ISSUE 6, P455-463, June 01, 2014.