

Zastosowanie statyn w terapii jaskry

MAŁGORZATA MULAK

Katedra i Klinika Okulistyki
UM we Wrocławiu

Kierownik:
prof. dr hab. n. med.
Marta Misiuk-Hojto

Adres do korespondencji:
dr n. med.

Małgorzata Mulak,
Katedra i Klinika
Okulistyki UM,
ul. Borowska 213,
50-556 Wrocław



Wieloletnie badania nad etiopatogenezą jaskry pozwoliły na wyodrębnienie wielu czynników ryzyka, do których należą m.in. choroby naczyniowe. Zgodnie z teorią von Jaegera przyczyną neuropatii jaskrowej jest niedotlenienie nerwu wzrokowego spowodowane dysregulacją naczyniową.

Podstawowym procesem prowadzącym do śmierci komórek zwojowych w jaskrze jest apoptoza, czyli zaprogramowana śmierć komórki. Mechanizm apoptozy występuje zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i patologii układu nerwowego. Wszelkie choroby naczyniowe prowadzące do niedokrwienia siatkówki i nerwu wzrokowego indukują powstawanie wolnych rodników tlenowych, przyczyniając się do zwiększenia stężeń neuroprzekaźników (głównie glutaminianu). Niedokrwienie jest bodźcem powodującym zwiększone uwalnianie glutaminianu przez komórki zwojowe oraz komórki Millera, co sprawia, że stężenie tego neuroprzekaźnika w przestrzeni pozakomórkowej jest nadmierne. Działa on ekscytotoksycznie, przez co niszczy komórki gębowe i nerwowe [1].

Znajomość mechanizmu uszkodzenia i śmierci komórek zwojowych nie przełożyła się jednak na zmniejszenie zapadalności na jaskrę, która nadal jest jedną z głównych przyczyn znacznego pogorszenia widzenia (do ślepoty włącznie) w krajach wysoko rozwiniętych. Prowadzone są badania, których celem jest wyodrębnienie substancji chemicznej mogącej spełniać rolę profilaktyczną i zapobiegać neuropatii jaskrowej, a przynajmniej jej progresji. W wielu ośrodkach badawczych trwają prace zmierzające do opracowania substancji mogących wpływać na rozwój i dynamikę jaskry w mechanizmie innym niż działanie hipotensyjne.

Jedną z grup leków budzących duże nadzieje są statyny.

Statyny

Statyny są inhibitorami biosyntezy cholesterolu i powodują zmniejszenie jego stężenia we krwi. Są zalecane

u chorych z hiperlipidemią, a także w zapobieganiu i leczeniu choroby niedokrwiennej serca. Znajdują bardzo częste zastosowanie ze względu na potwierdzoną skuteczność i powodowanie stosunkowo niewielu działań niepożądanych. Korzyści wynikające ze stosowania statyn wydają się jednak znacznie większe niż uzyskiwane dzięki zmianie stężeń lipidów. Wyniki badań przeprowadzonych w ostatnich latach wskazują na wpływ statyn na poprawę funkcji śródbłonna naczyń, zmniejszenie stresu oksydacyjnego i stanów zapalnych, a także korzystne działanie na układ odpornościowy i kostny [2-4].

Statyny mogą też być przydatne u chorych z zaburzeniami ośrodkowego układu nerwowego. Ponieważ układ wzrokowy jest anatomicznie i funkcjonalnie częścią tego układu, a jaskra jest chorobą nerwu wzrokowego, założono, że statyny mogą odgrywać rolę w zapobieganiu neuropatii jaskrowej [5].

Wpływ statyn na przebieg jaskry otwartego kąta

W 2004 r. McGwin i wsp. [6] opublikowali wyniki własnych badań oceniających wpływ leków obniżających stężenie cholesterolu na rozwój jaskry. W celu przeprowadzenia badania porównawczego z dopasowaniem grup wykorzystali kliniczne bazy danych z Centrum Medycznego dla Weteranów w Birmingham w stanie Alabama. Do analizy włączyli mężczyzn w wieku co najmniej 50 lat, u których rozpoznano jaskrę w okresie od 1 stycznia 1997 r. do 31 grudnia 2001 r. Na każdego z nich przypadało 10 mężczyzn z grupy kontrolnej dobranych zgodnie z wiekiem (różnica wieku nie przekraczała roku). Chorym przepisano recepty na statyny oraz dodatkowe leki obniżające stężenie cholesterolu. Stwierdzono, że długotrwałe stosowanie statyn zmniejszało ryzyko rozwoju jaskry otwartego kąta, zwłaszcza w grupie chorych leczonych przez co najmniej 2 lata. Po wyróżnieniu podgrup w zależności od schorzeń współistniejących, takich jak choroby układu sercowo-naczyniowego, zaburzenia metabolizmu tłuszczów oraz choroby naczyń mózgowych, okazało się, że u wszystkich badanych statyny skutecznie zapobiegały rozwojowi jaskry. Zauważono też dodatnią korelację u osób przy-

mujących leki obniżające stężenie cholesterolu niebędące statynami. Uzyskane przez autorów tego badania wstępne wyniki świadczą, że długotrwałe doustne leczenie statynami może zmniejszać ryzyko wystąpienia jaskry otwartego kąta, zwłaszcza u chorych z zaburzeniami lipidowymi i sercowo-naczyniowymi.

Do podobnych wniosków doszli Stein i wsp. z Uniwersytetu w Michigan, którzy retrospektywnie przeanalizowali dane 524 109 chorych z hiperlipidemią pochodzących z całego obszaru Stanów Zjednoczonych. Byli to chorzy w wieku co najmniej 60 lat, którzy zgłosili się do okulisty w latach 2001–2009. Wśród nich 316 182 co najmniej raz otrzymało receptę na lek z grupy statyn, blisko 93 000 chorym z tej grupy zalecono niezależne stosowanie niebędącego statyną leku obniżającego stężenie cholesterolu, a 21 000 leczono wyłącznie preparatem nienależącym do statyn. Chorzy przyjmowali lek średnio przez 800 ± 621 dni (zakres 1–3266 dni), a 96% badanych przyjmowało statynę dłużej niż przez 30 dni. W porównaniu z chorymi otrzymującymi lek niezawierający statyny chorzy z hiperlipidemią otrzymujący statynę nieprzerwanie przez 2 lata byli obciążeni o 8% mniejszym ryzykiem rozwoju jaskry otwartego kąta, a ryzyko ostatecznego rozpoznania jaskry w grupie podejrzanych o jej występowanie było wśród nich mniejsze o 9%. Autorzy tego badania potwierdzają, że leczenie statynami znacznie zmniejsza ryzyko zachorowania na jaskrę otwartego kąta w grupie osób z hiperlipidemią. Zauważyli też, że każdy kolejny miesiąc takiego leczenia zmniejszał zagrożenie progresją choroby (od podejrzenia do ostatecznego rozpoznania) oraz konieczność leczenia dotkniętych nią osób [7]. Leczenie statynami nie wpływało na prawdopodobieństwo pojawienia się wskazań do operacji u chorych na jaskrę otwartego kąta, autorzy uznali więc, że we wcześniejszych stadiach choroby statyny mogą zapobiegać jej progresji skuteczniej niż w stadiach późniejszych. Przyjmowanie obniżających stężenie cholesterolu leków nienależących do grupy statyn nie wpływało na ryzyko rozwoju jaskry otwartego kąta ani na progresję od podejrzenia do ostatecznego rozpoznania tej choroby, co sugeruje, że korzystne działanie profilaktyczne statyn nie zależy bezpośrednio od obniżenia stężenia cholesterolu [7].

Przeprowadzono też prospektywne badanie kohortowe oceniające wpływ leczenia symwastatyną na pole widzenia u chorych na jaskrę niskiego ciśnienia [8]. Uczestniczyło w nim 256 chorych, wśród których 31 (12%) przyjmowało symwastatynę, a pozostałych 225 (87,9%) nie przyjmowało jej. Chorych oceniano co 4 miesiące przez 3 lata. W tym czasie progresję zmian w polu widzenia stwierdzono u 121 (47,3%) z nich, w tym u 8 przyjmujących symwastatynę (6,6% spośród 121 chorych). W grupie 135 chorych bez progresji jaskry symwastatynę przyjmowało 23 (17,0%).

Uzyskane w tym badaniu wyniki wskazują, że leczenie statyną przyczyniło się do rzadszego występowania zmian w polu widzenia, może zatem wpływać na stabilizację parametrów perymetrycznych u chorych na jaskrę niskiego ciśnienia. Autorzy badania podkreślają jednak konieczność weryfikacji tych rezultatów oraz przeanalizowania efektywności kosztowej takiego postępowania w randomizowanym badaniu przeprowadzonym z udziałem wielu chorych i z grupą kontrolną.

Analizowane są możliwe mechanizmy działań zmniejszających ryzyko rozwoju i postępu jaskry. Uważa się, że statyny nasilają czynność śródbłonkowej syntetazy tlenu azotu, dzięki czemu naczynia siatkówki i naczyniówki rozszerzają się, a przepływ krwi w ich świetle zwiększa, obniżają też ciśnienie wewnątrzgałkowe [9]. Statyny ułatwiają również odpływ cieczy wodnistej [10] (do tej grupy należy m.in. blebistatyna, nowy inhibitor aktywności ATP-azy miozyny II wybiórczo hamujący miozynę II na szlaku odpływu cieczy wodnistej [11]).

Autorzy wielu doniesień potwierdzają, że statyny zapobiegają zapadaniu na choroby układu nerwowego. Uważa się, że mogą one redukowac stężenie toksycznego glutamianu i dzięki temu chronić komórki zwojowe [3,12,13]. Molekularne podłoże neuroprotektynowego działania statyn pozostaje jednak nieznane.

Statyny są dobrze tolerowane, ale podobnie jak inne leki powodują występowanie działań niepożądanych, wśród których najczęstszymi są miopatia, rabdomioliza, uszkodzenie wątroby oraz zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Występują one jednak rzadko, głównie u chorych w podeszłym wieku, z niewydolnością nerek lub niedoczynnością tarczycy [4,14,15].

W publikowanych opracowaniach podkreśla się, że korzyści wynikające z leczenia statynami przewyższają ryzyko ich działań niepożądanych. Wykorzystanie statyn w prewencji jaskry wymaga, tak jak w przypadku innych leków, określenia potencjalnych korzyści oraz ewentualnych zagrożeń takiego postępowania. Zwiększenie stężenia cholesterolu towarzyszące nadciśnieniu tętniczemu lub cukrzycy zwiększa ryzyko rozwoju jaskry, a zatem w tej grupie chorych zastosowanie statyn mogłoby ograniczyć takie ryzyko do poziomu cechującego osoby z prawidłowym stężeniem cholesterolu.

Podsumowanie

Wyniki badań świadczą, że – w porównaniu z innymi lekami obniżającymi stężenie cholesterolu – statyny znacząco zmniejszają ryzyko zachorowania na jaskrę i progresję jaskry w jej wczesnych stadiach. Ponieważ jednak są to badania retrospektywne, wydaje się, że uzyskane

w nich rezultaty nie mogą stać się podstawą do rutynowego prewencyjnego stosowania statyn u chorych na jaskrę ze współistniejącą hipercholesterolemią.

Aby móc stwierdzić, czy ta grupa leków będzie w przyszłości miała istotne znaczenie w profilaktyce i leczeniu neuropatii jaskrowej, potrzebne są wielośrodkowe, randomizowane badania kliniczne w dużej grupie osób. Badania doświadczalne i obserwacyjne badania kliniczne dostarczają coraz więcej dowodów przemawiających za ochronnym działaniem statyn u chorych na jaskrę. Więcej informacji o roli leków tej grupy w leczeniu chorych na jaskrę otwartego kąta mogłyby dostarczyć wyniki interwencyjnych badań prospektywnych.

Zdaniem prof. Steina z Uniwersytetu Michigan mimo wzrastającej liczby dowodów na korzystny wpływ statyn w jaskrze otwartego kąta dokonanie przez okulistów zmiany tradycyjnego leczenia byłoby przedwczesne z uwagi na działania niepożądane statyn.

Piśmiennictwo

- 1 Kuprianowicz L, Karczewicz D. Neuroprotekcja w jaskrze. *Ann Acad Med Stetin* 2007;53(suppl 1):22-29.
- 2 Liao JK, Lauf U. Pleiotropic effects of statins. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2005;45:89-110.
- 3 Pan HC, Yang DY, Ou YC, et al. The neuroprotective effect of atorvastatin in an experimental model of nerve crush injury. *Neurosurgery* 2010;67:376-388.
- 4 Mach T. Czy leczenie statynami zwiększa ryzyko uszkodzenia wątroby? *Postępy Nauk Med* 2010;1:81-85.
- 5 Schmeer C, Kretz A, Isenmann S. Statin-mediated protective effects in the central nervous system: general mechanisms and putative role of stress proteins. *Restor Neurol Neurosci* 2006;24:79-95.
- 6 McGwin G Jr, McNeal S, Owsley C, et al. Statins and others cholesterol-lowering medications and the presence of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2004;122:822-826.
- 7 Stein JD, Newman-Casey PA, Talwar N, et al. The relationship between statin use and open angle glaucoma. *Ophthalmology* 2012;119:2074-2081.
- 8 Leung DY, Li F, Kwong YYY, et al. Simvastatin and disease stabilization in normal tension glaucoma: a cohort study. *Ophthalmology* 2010;117:471-476.
- 9 Nagaoka T, Takahashi A, Sato E, et al. The effect of systemic administration of simvastatin on retinal circulation. *Arch Ophthalmol* 2006;124:665-670.
- 10 Song J, Deng PF, Stinnett SS, et al. Effects of cholesterol-lowering statins on the aqueous humor outflow pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2424-2432.
- 11 Zhang M, Rao PV. Blebbistatin, a novel inhibitor of myosin II ATPase activity, increases aqueous humor outflow facility in perfused enucleated porcine eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4130-4138.
- 12 Zacco A, Togo J, Spence K, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors protect cortical neurons from excitotoxicity. *J Neurosci* 2003;23:11104-11111.
- 13 Bosel J, Gandor F, Harms C, et al. Neuroprotective effects of atorvastatin against glutamate-induced excitotoxicity in primary cortical neurons. *J Neurochem* 2005;92:1386-1398.
- 14 Aquire L, Hijona E, Macarulla MT, et al. Several statins increase body and liver fat accumulation in a model of metabolic syndrome. *J Physiol Pharmacol* 2013;64:3:281-288.
- 15 Maji D, Shaikh S, Solanki D, et al. The safety of statins. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17:636-646.