

تأثیر استاتین‌ها بر

پاتولوژی برخی بیماری‌های مغزی

ترجمه: دکتر امیر شاهرخی

رزیدنت گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

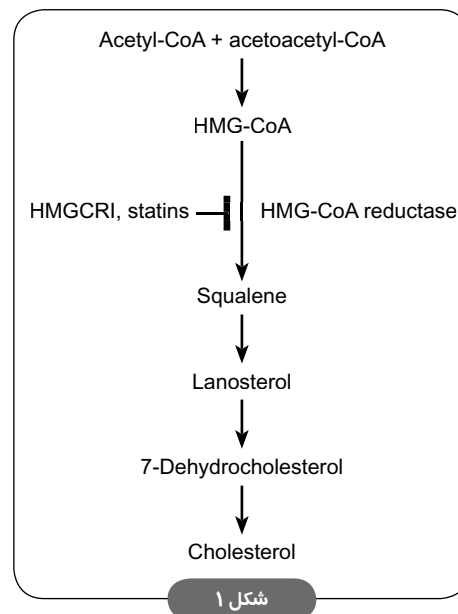
■ مقدمه

تخمیر قارچ‌ها شامل Lovastatin، Pravastatin و Simvastatin و ترکیبات کاملاً سنتتیک مانند Rosuvastatin و Atorvastatin، Fluvastatin می‌باشند. برخی از این داروها در واقع پیش‌دارو بوده و دارای یک حلقه لاکتون غیرفعال هستند. این داروها پس از مصرف توسط بیمار طی یک واکنش آنزیمی در داخل بدن به فرم فعال درمی‌آیند. کلیه استاتین‌ها دارای یک گروه مشترک می‌باشند که از نظر ساختمانی شبیه ماده HMG-CoA است. این گروه قادرند به‌طور رقابتی به آنزیم HMGCR متصل شده و مانع از تولید ماده‌ای به اسم موالونات

بیش از دو دهه است که داروهای مهارکننده آنزیم HMGCR (3-Hydroxy-3-methylglu taryl Coenzyme A Reductase) که عموماً به استاتین‌ها معروفند برای پایین آوردن سطح کلسترول خون طراحی شده‌اند. استاتین‌ها برای اولین بار در سال ۱۹۷۵ توسط یک دانشمند ژاپنی به‌عنوان تولیدات طبیعی برخی کپک‌ها کشف شدند. مطالعات بیشتر منجر به کشف و جداسازی انواع قویتر این داروها گردید. این داروها را می‌توان به دو گروه تقسیم نمود: ترکیبات طبیعی حاصل از

می‌شود. نتیجه این مهار آنزیمی توسط داروهای استاتین در بدن (کبد)، مهار تولید کلسترول می‌باشد (شکل ۱). کلسترول دارای عملکرد بسیار مهمی در غشاء سلول‌ها بوده و پیش‌ساز هورمون‌های استروئیدی می‌باشد.

مسیر آنزیمی HMGCR علاوه بر نقش مستقیمی که در ساخت کلسترول دارد، در ایجاد واسطه‌های التهابی و اکسیداسیون نیز دخالت دارد. در واقع مسیر فوق در بروز بیماری‌های متعدد عصبی درگیر است به طوری که یک ارتباط منطقی ما بین استاتین‌ها و بیماری‌های مربوط به مغز از قبیل MS (Multiple Sclerosis)، بیماری آلزایمر و سکنه مغزی وجود دارد. مطالعات متعددی اثرات مفید استاتین‌ها را در بیماری‌های فوق نشان داده‌اند.



■ **ارتباط داروهای استاتین با پاتولوژی برخی بیماری‌های سیستم اعصاب مرکزی (CNS)**

مغز عضوی است که غنی از کلسترول می‌باشد به طوری که حدود ۲ درصد از مغز انسان از این ماده تشکیل یافته است. داروهای مهارکننده سنتز کلسترول به خاطر دخالت در مسیرهای سیگنالینگ داخل سلول‌های عصبی در درمان بیماری عصبی مطرح گردیده‌اند. خواص فیزیکی این داروها تعیین‌کننده توانایی عبور آن‌ها از سد خونی - مغزی و تاثیر بر نورون‌های مغز می‌باشد. استاتین‌های لیوفیل مثل Simvastatin و Lovastatin به راحتی وارد CNS می‌شوند در حالی که انواع هیدروفیل مانند Pravastatin قادر به عبور از سد خونی - مغزی نیستند. داروهای مهارکننده HMGCR در مراحل مختلف التهاب درگیر می‌باشند مثلاً می‌توانند باعث کاهش سمیت سلولی ناشی از سلول‌های NK و نیز کاهش فاکتور نکروز دهنده تومور ($TNF-\alpha$) شوند. در واقع مکانیسم اثرات حفاظتی استاتین‌ها در بیماری‌های عصبی MS آلزایمر، سکنه مغزی و داشتن اثرات مهاری بر آسیب‌های ناشی از فرایندها و التهاب و استرس اکسیداتیو و سمیت سلولی می‌باشد.

■ **اسکلروز مولتیپل Multiple Sclerosis**

پاتوژنز بیماری MS بدین صورت می‌باشد که طی فرایند خود ایمنی، سلول‌های T به داخل CNS ارتشاح یافته و به کمک سایر سلول‌های ایمنی از جمله میکروگلیاها و با واسطه فرایند استرس اکسیداتیو منجر به تخریب پایدار بافت CNS می‌شوند. یکی از مواد حاصل از اکسیداسیون کلسترول به نام اکسی‌استرول باعث القا آسیب

پیشرفت آترواسکلروز و در نتیجه سکته مغزی می‌باشد. درمان با داروهای مهارکننده HMGCR باعث کاهش خطر این بیماری شده است. در یک مطالعه بر روی بیماران با سابقه سکته یا حملات ایسکمیک گذرا درمان با داروهای استاتین (آترواستاتین) به مدت ۵ سال توانست ریسک سکته ایسکمیک دوم را به‌طور معنی‌داری کاهش دهد.

یکی از مکانیسم‌های مفید این داروها در سکته، افزایش آنزیم سازنده نیتریک اکساید (NO) می‌باشد. NO نیز با کاهش تون عروق باعث افزایش جریان خون به مناطق ایسکمیک مغز می‌شود. این داروها همچنین دارای خواص آنتی‌اکسیداتیو بوده و احتمالاً در طی سکته مغزی از نوروپاتی‌ها حفاظت می‌کنند. علاوه بر این اثرات ضدالتهابی استاتین‌ها نیز می‌تواند از آسیب‌های مغزی پیشگیری نماید. مطالعات نشان داده‌اند که داروهای فوق فقط در نوع ایسکمیک سکته مفید بوده و در نوع خونریزی دهنده سکته مغزی فاقد اثر درمانی هستند.

عصبی ناشی از میکروگلیا می‌شود. بنابراین استاتین‌ها با پیشگیری از اکسیداسیون کلسترول مانع از تشکیل این ماده آسیب‌رسان شده و می‌توانند در این بیماری مفید باشند. در دو مطالعه بالینی بر روی بیماران دچار MS دو داروی Simvastatin و Lovastatin توانستند اثرات درمانی مفیدی نشان دهند، بدون آن‌که عوارض جانبی شدیدی بر بیماران داشته باشند. البته مطالعات بالینی وسیع‌تری در این خصوص در حال انجام است.

□ بیماری آلزایمر Alzheimer's disease

بیماری نورودژنراتیو آلزایمر با تخریب پیش‌رونده عملکرد مغز منجر به زوال عقل می‌گردد. مهم‌ترین مشخصه آسیب بافتی این بیماری تجمع غیرطبیعی آمیلوئید در مغز است که آن هم با سطوح بالای کلسترول داخل سلولی در ارتباط می‌باشد. مطالعات نشان داده‌اند که مهارکنندگان HMGCR باعث کاهش تجمع بتا - آمیلوئید در نوروپاتی می‌شوند. همچنین نقش سودمند این داروها در کنترل سمیت عصبی ناشی از میکروگلیا می‌تواند یک دلیل منطقی برای اثرات درمانی آن‌ها در بیماری آلزایمر باشد. در طی یک مطالعه بالینی بر روی افراد مبتلا به شکل خفیف تا متوسط آلزایمر، تجویز روزانه ۸۰ میلی‌گرم atorvastatin اثربخشی این دارو را در مقایسه با دارونما نشان داده است. در یک مطالعه اپیدمیولوژیک دیگر جهت بررسی اثر داروهای استاتین بر روی زوال عقل، تجویز داروهای فوق به افراد بالای ۵۰ سال باعث کاهش قابل توجه خطر پیشرفت زوال عقلی گردید.

□ حمله ناگهانی Stroke

افزایش کلسترول یکی از ریسک فاکتورهای

منبع

Zipp F, Waiczys S. Actas O. Impact of HMG-CoA reductase inhibition on brain Pathology. Trends Pharmacol Sci 2007; 28: 342-348