

## Statyny – nadzieja na skuteczne leczenie endometriozy?

### *Statins – hope for effective treatment of endometriosis?*

Krzysztof Szytło<sup>1</sup>, Jarosław Górski<sup>2</sup>, Bartosz Kulig<sup>2</sup>

<sup>1</sup>II Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Grzegorz Krasomski

<sup>2</sup>Klinika Ginekologii Operacyjnej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;

kierownik Kliniki: dr hab. med. prof. nadzw. UM Krzysztof Szytło

Przeгляд Menopauzalny 2007; 5: 258–260

#### Streszczenie

Endometrioza opisywana jest jako obecność tkanki endometrialnej (nabłonka gruczołowego i zrębu) poza jamą macicy. Występuje u 10–15% kobiet w wieku rozrodczym, a w grupie kobiet leczonych z powodu niepłodności częstość jej występowania wzrasta do 50–60%. Główne dolegliwości związane z endometriozą to przewlekłe bóle w miednicy mniejszej niemające związku z miesiączką, bolesne miesiączki, bolesne współżycie. Choroba ta znacznie pogarsza komfort życia fizycznego i psychicznego. Złożona i niejasna do końca etiologia endometriozy wpływa również na trudności terapeutyczne.

W artykule przedstawiono przegląd dostępnego piśmiennictwa na temat prób zastosowania statyn w leczeniu tej choroby. Nadzieja związana z wykorzystaniem statyn w terapii endometriozy jest o tyle ważna, że żaden z dotychczas stosowanych preparatów nie spełnił pokładanych w nim oczekiwań. Statyny skutecznie hamują proliferację komórek zrębu ludzkiego endometrium i nowotworzenie naczyń krwionośnych w badanych grupach, w sposób zależny od stężenia. Wyniki uzyskane w zależności od stosowanej dawki statyn i drogi podania leku (doustnie czy podskórnie) stwarzają nowe możliwości w leczeniu endometriozy. Statyny dają mało objawów ubocznych, a dodatkowo nie wpływają na płodność, co ma znaczenie przy planowaniu ciąży u kobiet cierpiących dodatkowo z powodu niepłodności. Dotychczas przeprowadzono nieliczne badania, ale ich wyniki są obiecujące i stwarzają nowe perspektywy terapeutyczne. Wymaga to potwierdzenia w badaniach przeprowadzonych z udziałem ludzi.

**Słowa kluczowe:** endometrioza, statyny, angiogeneza, proliferacja zrębu

#### Summary

Endometriosis is defined as the presence of endometrial tissue (glandular epithelium and stroma) outside the uterine cavity. It occurs in 10-15% of women in reproductive age, but in the group of women treated for infertility this frequency grows to 50-60%. The main symptoms are: chronic pelvic minor pains not related to menstruation, painful menstruations, dyspareunia. The disease considerably worsens both physical and mental quality of life. Its complex and not fully recognized aetiology also results in therapeutic difficulties. This article presents an overview of available literature describing attempts of statin administration in treatment of endometriosis. Hope connected with statin usage is particularly important since none of the previously applied substances met the expectations. Statins effectively inhibit proliferation of stromal cells and angiogenesis in a dose-dependent manner. The outcomes of the research, depending on the dose of the drug and the way of application (per os or by subcutaneous injection) generate new opportunities of endometriosis treatment. Statins seem to have hardly any side effects. In addition, they do not affect fertility, which is important during pregnancy planning by women who suffer from infertility. The results of the medical research conducted so far are not numerous, but are promising, creating new therapeutic perspectives. However, they still need to be verified during examination on people.

**Key words:** endometriosis, statins, angiogenesis, stromal cells, proliferations

Adres do korespondencji:

dr hab. med. **Krzysztof Szytło**, prof. nadzw. UM, Klinika Ginekologii Operacyjnej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, tel. +48 42 271 15 16, faks +48 42 271 14 60, e-mail: kgoczmp@poczta.onet.pl

Endometrioza, definiowana jako obecność błony śluzowej endometrium wraz ze zrębem poza pierwotnym miejscem lokalizacji, jest częstą chorobą ginekologiczną występującą u 10–15% kobiet w wieku rozrodczym [1–3]. U kobiet cierpiących z powodu niepłodności częstość występowania jest wyższa i wynosi 50–60% [4, 5]. Dolegliwości zgłaszane przez pacjentki to przede wszystkim przewlekłe bóle w miednicy mniejszej niezwiązane z miesiączką, bolesne miesiączki i bolesne współżycie. Pełnoobjawowa endometrioza znacznie pogarsza komfort życia fizycznego i psychicznego [2–4].

Mechanizm powstawania tego schorzenia nie jest dotychczas wyjaśniony. Obecnie za najbardziej prawdopodobną uznaje się teorię wstecznego odpływu krwi miesiączkowej, z następowym wszczepianiem się komórek endometrialnych w otrzewną [1–3]. Niektórzy autorzy wysuwają pogląd, że zaburzenia lokalnych reakcji immunologicznych w otrzewnej sprzyjają implantacji i rozwojowi endometrium ektopowego [5–8]. Nieprawidłowości te obejmują ekspresję cząsteczek adhezyjnych, sieć chemokin i cytokin oraz odpowiedź komórkową. Zaburzenia homeostazy immunologicznej mogą ułatwiać wszczepianie, proliferację i angiogenezę tkanki endometrialnej, jednocześnie zaburzając mechanizmy rozrodu [6]. Pojawiają się również opinie mówiące o autoimmunizacyjnym charakterze endometriozy [9, 10], gdyż spełnia ona kilka kryteriów charakterystycznych dla chorób autoimmunizacyjnych – wytwarzanie autoprzeciwciał (przeciwko endometrium, jajnikom, fosfolipidom, histonom) oraz współwystępowanie innych chorób autoimmunizacyjnych, np. toczenia trzewnego, reumatoidalnego zapalenia stawów, nawykowych poronień uwarunkowanych immunologicznie [5]. Obecność przeciwciał może wskazywać na uogólniony zespół autoimmunologiczny. Wysłano hipotezę, że ich obecność może utrudniać rozpoznawanie endometrium ektopowego przez komórki T-cytotoksyczne i T-pomocnicze, w wyniku zablokowania miejsc receptorowych. Inna hipoteza podaje, że autoprzeciwciała powstają w wyniku nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej na endometrium ektopowe, zmienione przez proces zapalny.

W patogenezie endometriozy stwierdzono zaburzenia odporności naturalnej i nabytej – humoralnej i komórkowej. Zaburzenia odpowiedzi humoralnej obejmują syntezę nieprawidłowych przeciwciał skierowanych przeciwko komórkom endometrium, komórkom jajników, fosfolipidom i histonom. Zmniejszona cytotoxyczność komórek NK, zaburzenia ilościowe pomiędzy komórkami CD4 i CD8 oraz nieprawidłowa transformacja limfocytów B należą do zaburzeń odpowiedzi komórkowej [9, 11].

Wielu autorów zwraca uwagę na udział miejscowej reakcji zapalnej w rozwoju endometriozy, ze szczególną rolą makrofagów płynu otrzewnowego. Produkowane przez nie cytokiny i czynniki wzrostu działają na inne elementy morfotyczne, sprzyjając wszczepieniu ektopowemu, proliferacji i angiogenezie [6].

Złożona i niejasna do końca etiologia endometriozy powoduje również trudności terapeutyczne. Po potwierdzeniu histopatologicznym materiału uzyskanego w trakcie laparoskopii, następuje dalsze leczenie farmakologiczne, wykorzystujące terapię estrogenowo-progesteronową, progestageny, analogi GnRh oraz danazol. Nawrót dolegliwości i pogorszenie komfortu życia krótko po zakończeniu leczenia, zmusza do poszukiwania nowych, bardziej skutecznych metod leczenia – inhibitorów aromatazy, selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych, grupy immunomodulatorów, środków hamujących czynniki prozapalne [12].

W najnowszych badaniach podjęto próby użycia statyn do zahamowania wzrostu endometrium [13–15]. Dotychczasowe badania nie są liczne, ale ich wyniki są obiecujące, stwarzają nowe perspektywy terapeutyczne.

Wśród korzystnych działań statyn, zależnych od mechanizmów nielipidowych wymienia się modyfikację czynności śródbłonna, stabilizację blaszki miażdżycowej, działania antyoksydacyjne, przeciwzapalne i przeciwzakrzepowe oraz hamujące angiogenezę [16]. Statyny są inhibitorami reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylokoenzymu A (HMG-CoA). Do grupy tych leków zalicza się:

- simwastatynę,
- lowastatynę,
- prawastatynę,
- fluwastatynę,
- atorwastatynę.

Mechanizm działania polega na zmniejszeniu wątrobowej biosyntezy cholesterolu. Nieaktywny farmakologicznie lakton ulega hydrolizie do odpowiedniego  $\beta$ -hydroksykwasu. Ten główny metabolit kompetywnie i odwracalnie hamuje reduktazę 3-hydroksy-3-metylo-glutarylokoenzymu A (HMG-CoA), enzymu odpowiedzialnego za początkowy etap biosyntezy cholesterolu – przekształcenie HMG-CoA do kwasu mewalonowego. Zmniejszenie biosyntezy cholesterolu powoduje aktywację wątrobowych i innych receptorów LDL, co prowadzi do zwiększenia katabolizmu cholesterolu LDL. Statyny zmniejszają stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i VLDL-cholesterolu i trójglicerydów oraz apolipoproteiny B we krwi; zwiększają natomiast stężenie frakcji HDL-cholesterolu. Po wchłonięciu z przewodu pokarmowego są szybko metabolizowane w wątrobie (tzw. efekt pierwszego przejścia), przez co dostępność leku w krążeniu ogólnym jest niewielka. Mniej niż 5% dawki doustnej występuje w krążeniu w postaci aktywnego metabolitu. Statyny i ich metabolity wiążą się z białkami osocza w 95%. Maksymalne stężenie aktywnego inhibitora we krwi występuje po upływie 1–2 godz. Statyny i ich metabolity są wydalane głównie z żółcią. Okres półtrwania inhibitorów reduktazy HMG-CoA wynosi ok. 2 godz.

Statyny zmniejszają objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz potrzebę zabiegów rewaskularyzacji naczyń wieńcowych [17, 18]. Stosowane są w leczeniu choroby niedo-

krwiennej serca, z towarzyszącą cholesterolemią lub bez towarzyszącej hipercholesterolemii w celu zmniejszenia ogólnej śmiertelności, ryzyka zgonu z przyczyn wieńcowych, ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu i przemijającego napadu niedokrwiennego, zwolnienia postępu procesu miażdżycowego w naczyniach wieńcowych, w tym spowolnienia procesu powstawania nowych zmian miażdżycowych i zamykania się światła naczyń wieńcowych. Wskazane, jako uzupełnienie diety niskotłuszczowej u chorych z hipercholesterolemią pierwotną, hipercholesterolemią rodzinną heterozygotyczną i homozygotyczną oraz hiperlipidemią mieszaną, gdy dieta i inne metody postępowania niefarmakologicznego są niewystarczające.

Esfandiari i wsp. [13] badali wpływ statyn na angiogenezę i proliferację ludzkich komórek zrębu endometrium *in vitro*. Wykazali, że lowastatyna skutecznie hamuje proliferację komórek zrębu ludzkiego endometrium i nowotworzenie naczyń krwionośnych w badanych grupach w sposób zależny od stężenia. W grupie, w której endometrium zostało poddane działaniu 5 i 10  $\mu\text{M}$  lowastatyny, zaobserwowano zniesienie angiogenezy i zahamowanie proliferacji komórek zrębu. Przy stężeniu 1  $\mu\text{M}$  lowastatyny, nowotworzenie naczyń ulegało zmniejszeniu, natomiast proliferacja nie ulegała zmianie. Na podstawie badań własnych autorzy uważają, że w patomechanizmie powstawania endometriozy biorą udział mechanizmy proliferacji, naciekania i angiogenezy endometrium ektopowego niż metaplastji komórek nabłonka. Lowastatyna jest silnym inhibitorem ekspresji naczyniowo-środnabłonkowego czynnika wzrostu (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF), co jest przyczyną zahamowania angiogenezy. Badacze sugerują, że podawanie statyn w okresie krwawienia miesiączkowego może hamować rozwój endometriozy poprzez supresję angiogenezy i proliferację komórek zrębu [14].

Piotrowski i wsp. [14] badali wpływ mewastatyny i simwastatyny na komórki zrębu endometrium. Stwierdzili hamujący wpływ statyn na syntezę DNA i liczbę komórek w sposób zależny od dawki. Zahamowanie fosforylacji kinazy białkowej 3/1 aktywowanej mitogenem (MAPK3/1) prowadzi do zmniejszenia jej aktywacji i w konsekwencji hamuje proliferację komórek zrębu endometrium.

Atorwastatyna, w zależności od wielkości dawki i drogi podania, prowadzi do zmniejszenia średnicy wszczepów endometrialnych na otrzewnej i poziomu VEGF w płynie otrzewnowym u szczurów [15].

Opisane badania były przeprowadzone *in vitro* lub na modelach zwierzęcych. Uzyskane wyniki w postaci zahamowania angiogenezy i proliferacji komórek zrębu endometrium, w zależności od dawki statyn i drogi podania leku (doustnie czy podskórnie), stwarzają nowe możliwości w leczeniu endometriozy. Statyny mają mało objawów ubocznych, a dodatkowo nie upośledzają płodności, co ma znaczenie przy planowaniu ciąży u ko-

biet cierpiących dodatkowo z powodu niepłodności. Zastosowanie nowych schematów terapeutycznych w leczeniu endometriozy wymaga dalszych badań, w tym również z udziałem ludzi.

## Piśmiennictwo

- Child TJ, Tan SL. Endometriosis aetiology, pathogenesis and treatment. *Drugs* 2001; 61: 1735-50.
- Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24: 235-58.
- Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1759-69.
- Wheeler JM. Epidemiology of endometriosis-associated infertility. *J Reprod Med* 1989; 34: 41-6.
- Dmowski W, Lesniewicz R, Rana N, et al. Changing trends in the diagnosis of endometriosis: a comparative study of women with pelvic endometriosis presenting with chronic pelvic pain or infertility. *Fertil Steril* 1997; 67: 238-43.
- Dmowski W, Gebel H, Braun D. The role of cell-mediated immunity in pathogenesis of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1994; 159: 7-14.
- Nielsen J, Holm TL, Claesson MH. CD4+CD25+ regulatory T cells: II Origin, disease models and clinical aspects. *APMIS* 2004; 112: 642-50.
- Oral E, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24: 219-33.
- Matarese G, De Placido G, Nikas Y, et al. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends Mol Med* 2003; 9: 223-8.
- Weed JC, Arquembourg PC. Endometriosis: can it produce an autoimmune response resulting infertility. *Clin Obstet Gynecol* 1980; 23: 885-9.
- Górski J, Szytło K, Banasik M, et al. CD4+, CD8+ and CD4+CD25+ T lymphocytes in peripheral blood and peritoneal fluid of women with endometriosis – preliminary report. *Arch Med Sci* 2007; 3: 37-42.
- Szytło K, Górski J, Tchórzewski H. Perspectives of endometriosis treatment. *Pol Merkuriusz Lek* 2005; 19: 855-8.
- Esfandiari N, Khazaei M, Ai J, et al. Effect of a statin on an *in vitro* model of endometriosis. *Fertil Steril* 2007; 87: 257-62.
- Piotrowski PC, Kwintkiewicz J, Rzepczynska IJ, et al. Statins inhibit growth of human endometrial stromal cells independently of cholesterol availability. *Biol Reprod* 2006; 75: 107-11.
- Oktem M, Esinler I, Eroglu D, et al. High-dose atorvastatin causes regression of endometriotic implants: a rat model. *Hum Reprod* 2007; 22: 1474-80.
- Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1712-9.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
- Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.