

Miejsce atorwastatyny w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego - fakty mówią same za siebie

Atorvastatin in cardiovascular risk reduction - facts speak for themselves

Marcin Barylski¹, Maciej Ciebiada², Małgorzata Górską-Ciebiada³, Jan Kowalski¹

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Klinika Pneumonologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

³ Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Do niedawna atorwastatyna była znana jedynie jako lek silnie obniżający stężenie cholesterolu LDL. W ciągu ostatnich lat stosowano ją szeroko w badaniach klinicznych, począwszy od prewencji pierwotnej, a na ostrych zespołach wieńcowych kończąc. Badania te jednoznacznie wykazały korzyść ze stosowania atorwastatyny w nadciśnieniu tętniczym, cukrzycy, ostrych zespołach wieńcowych, stabilnej chorobie wieńcowej oraz w zapobieganiu progresji miażdżycy. Dodatkowo, liczne dane wskazują, że intensywna terapia wysokimi dawkami atorwastatyny związana jest z większą redukcją wskaźników zapalenia, takich jak białko C-reaktywne. Wiąże się to jednoznacznie z jej silnymi właściwościami pleiotropowymi, mającymi bezpośredni wpływ na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego. *Geriatrics 2010; 4: 259-273.*

Słowa kluczowe: atorwastatyna, efekt pleiotropowy, ryzyko sercowo-naczyniowe

Summary

Until recently, atorvastatin was known only as a new potent drug for lowering LDL cholesterol. In the last years, atorvastatin was widely used in clinical settings ranging from primary prevention to acute coronary syndromes. These trials show the remarkably consistent clinical benefit of atorvastatin in patients with hypertension, diabetes, acute coronary syndromes, stable coronary disease, as well as in prevention of atherosclerosis progression. In addition, new data suggest that intensive therapy with high dose atorvastatin is associated with a greater reduction in inflammatory markers, such as C-reactive protein. This suggests that therapy with atorvastatin is associated with a potent pleiotropic effect, which has direct influence on cardiovascular risk reduction. *Geriatrics 2010; 4: 259-273.*

Keywords: atorvastatin, pleiotropic effect, cardiovascular risk

Wprowadzenie

Duże badania kliniczne z randomizacją jednoznacznie dowiodły roli statyn w redukcji incydentów wieńcowych oraz, co najważniejsze, w redukcji całkowitej śmiertelności zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej. Porównanie działania statyn i placebo

w metaanalizie 14 badań klinicznych wykazało 19-procentową redukcję liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i 21-procentową poważnych incydentów naczyniowych (w tym zawału serca, zgonu wieńcowego, rewaskularyzacji wieńcowej, udaru mózgu zarówno zakończonego, jak i niezakończonego zgonem) [1]. Aktualnie publikowane na świecie reko-

mendacje towarzystw kardiologicznych zalecają stosowanie statyn w grupach pacjentów po zawale serca, udarze mózgu i innym incydencie naczyniowym, ze stabilną chorobą wieńcową, a także w grupach podwyższonego ryzyka powikłań naczyniowych. W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology*, ESC) z 2006 roku, dotyczących postępowania w stabilnej dławicy piersiowej, statyny znalazły się w klasie I (poziom dowodów A) - należy je podawać wszystkim pacjentom z chorobą wieńcową. U pacjentów dużego ryzyka (roczna śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych >2%) rozważyć należy zastosowanie wysokich dawek statyn (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów B) [2].

Korzyści ze stosowania statyn nie są związane wyłącznie z redukcją stężenia lipidów, ale także z działaniem przeciwzapalnym i antyproliferacyjnym, powszechnie określanym jako efekt plejotropowy. Efekt ten obejmuje poprawę funkcji i reaktywności śródbłonna, zmniejszenie agregacji płytek krwi i tworzenia się zakrzepów, zmniejszanie proliferacji komórek mięśni gładkich naczyń i neointymy, aktywność fibrynolityczną i antyoksydacyjną, jak również zmniejszanie syntezy metaloproteinaz przez makrofagi i dzięki temu ograniczenie degradacji kolagenu w strukturach ściany naczyń. Kolejnym efektem oddziaływania statyn może być zmniejszanie reakcji zapalnej w obrębie blaszki miażdżycowej. Kliniczne korzyści wynikające z intensywnej statynoterapii korelują dobrze z osiąganą wartością stężenia cholesterolu LDL (LDL-C). Nie mniej ważny jest także wpływ na redukcję stężenia białka C-reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP). Wyniki licznych badań wskazują na istotną rolę, jaką odgrywa stan zapalny w patogenezie schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Wykazano, że podwyższone stężenie białka C-reaktywnego oznaczanego metodą wysokoczułą (*high-sensitivity C-reactive protein*, hsCRP) stanowi nie tylko wskaźnik zapalenia, ale jest także niezależnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej [3, 4]. W ostatnim okresie coraz częściej sugeruje się, że białko C-reaktywne bierze czynny udział w patogenezie miażdżycy.

Docelowe wartości lipidogramu

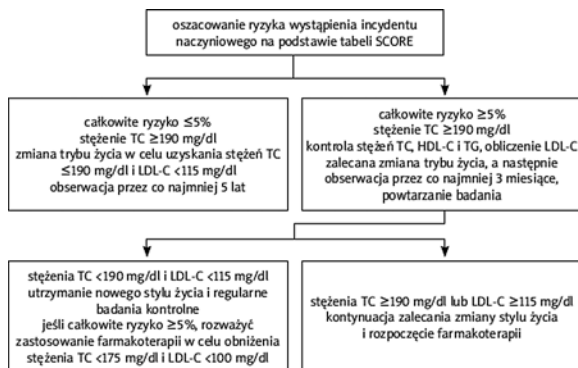
Wytyczne europejskie

W ogólnych wytycznych wskazano, że prawidłowe stężenie cholesterolu całkowitego (TC) we krwi

wynosi <190 mg/dl, a cholesterolu LDL <115 mg/dl. U pacjentów ze zdiagnozowanym schorzeniem sercowo-naczyniowym lub cukrzycą zaleca się osiągnięcie niższych stężeń: TC <175 mg/dl i LDL-C <100 mg/dl. W najnowszych wytycznych wskazuje się na konieczność jeszcze intensywniejszego obniżania stężenia cholesterolu we krwi u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą oraz chorobą wieńcową. U tych osób docelowe stężenie cholesterolu LDL wynosi <75 mg/dl. Nie istnieją jednoznaczne wytyczne określające docelowe wartości stężeń cholesterolu HDL i triglicerydów (TG) w osoczu krwi. Stężenie cholesterolu HDL <40 mg/dl u mężczyzn i <46 mg/dl u kobiet oraz TG >150 mg/dl traktuje się jako wskaźniki podwyższonego ryzyka, dlatego należy je uwzględniać przy wyborze farmakoterapii [5].

Chorzy bez objawów, u których stwierdza się wiele czynników ryzyka rozwoju patologii sercowo-naczyniowej, odnoszą korzyści ze znaczniejszego obniżenia stężenia TC oraz LDL-C. Jeśli u chorego z hiperlipidemią w skali SCORE zanotowano mniejsze niż 5-procentowe ryzyko rozwoju ChNS w ciągu najbliższych 10 lat (i nie przekroczy ono 5%, nawet przy ekstrapolacji czynników ryzyka danej osoby do 60. roku życia), pacjent należy do grupy niskiego ryzyka. Zaleca się mu zmianę trybu życia (zaprzestanie palenia tytoniu, większą aktywność fizyczną i odpowiednią dietę) oraz powtórzenie badań za 5 lat. Chorzy bez objawów, u których stężenie TC wynosi >320 mg/dl lub LDL-C >240 mg/dl, bez względu na punktację w skali SCORE, są zawsze traktowani jako pacjenci podwyższonego ryzyka ChNS. Jeśli u badanego stwierdzono 5-procentowe lub wyższe ryzyko w skali SCORE (lub jeśli osiągnięte tę wartość w przypadku ekstrapolacji jego czynników ryzyka do 60. roku życia), zalicza się go do grupy wysokiego ryzyka. Pacjentowi zaleca się wykonanie pełnego lipidogramu i przekonuje do zmiany trybu życia (zaprzestanie palenia tytoniu, odpowiednia dieta oraz większa aktywność fizyczna). Po co najmniej 3 miesiącach należy powtórzyć badania. Jeśli wartości TC i cholesterolu LDL wynoszą odpowiednio <190 mg/dl oraz <115 mg/dl, zaś wartość w skali SCORE obniżyła się do <5%, chory powinien utrzymać zdrowy tryb życia oraz co roku powtarzać badania. Jeśli mimo obniżenia stężenia TC i LDL-C do wartości prawidłowych u pacjenta w dalszym ciągu stwierdza się ponad 5-procentowe ryzyko w skali SCORE, należy dążyć do osiągnięcia niższych wartości TC i cholesterolu LDL (odpowiednio: <175 mg/dl i <100 mg/dl), rozważając

zastosowanie farmakoterapii. Jeżeli po powtórzonych po co najmniej 3 miesiącach badaniach stężenie TC bądź cholesterolu LDL nie obniżyło się do <190 mg/dl oraz <115 mg/dl, należy dalej zalecać pacjentowi zmianę trybu życia oraz rozpocząć farmakoterapię. Algorytm postępowania u osób z hiperlipidemią, u których nie występują objawy, przedstawiono na rycinie 1 [5].



Rycina 1. Algorytm postępowania u pacjentów bez objawów z hiperlipidemią [5]
TC - cholesterol całkowity, LDL-C - cholesterol LDL, HDL-C - cholesterol HDL, TG - triglicerydy

Wytyczne amerykańskie

Podstawowym celem terapii hipolipemizującej, według standardów amerykańskich, jest normalizacja stężenia cholesterolu LDL; za prawidłowe uznaje się wartości <100 mg/dl. Pożądane stężenie TC wynosi <200 mg/dl, zaś za niskie stężenie cholesterolu HDL uznaje się wartości <40 mg/dl [6]. W wytycznych amerykańskich podzielono pacjentów na trzy grupy.

Pierwszą grupę stanowią osoby z chorobą wieńcową lub jej odpowiednikami, do których należą inne kliniczne formy miażdżycy (choroba naczyń obwodowych, tętniak aorty brzusznej i objawowa miażdżycza tętnic szyjnych) oraz cukrzyca. Zalicza się do niej także osoby z ponad 20-procentowym ryzykiem rozwoju ChNS w ciągu 10 lat. Celem leczenia tych pacjentów jest obniżenie stężenia cholesterolu LDL <100 mg/dl. Jeśli stężenie LDL-C wynosi ≥ 100 mg/dl, należy zalecić zmianę trybu życia, natomiast jeśli wartość ta jest ≥ 130 mg/dl, poważnie rozważa się włączenie leku obniżającego stężenie LDL-C, zwłaszcza gdy nie jest możliwe uzyskanie pożądanych wartości innym sposobem. U pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka, z udokumentowanymi zaburzeniami serco-

wo-naczyniowymi i kilkoma głównymi czynnikami ryzyka (Tabela 1), z wieloma źle kontrolowanymi czynnikami ryzyka, występowaniem kilku czynników ryzyka zespołu metabolicznego (szczególnie TG ≥ 200 mg/dl w połączeniu ze stężeniem cholesterolu nie-HDL > 130 mg/dl i stężeniem cholesterolu HDL < 40 mg/dl) lub z ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie celem leczenia jest obniżenie stężenia cholesterolu LDL < 70 mg/dl oraz normalizacja stężenia TG i cholesterolu HDL za pomocą terapii skojarzonej [6].

Do drugiej grupy należą osoby, u których stwierdza się dwa lub więcej głównych czynników ryzyka wystąpienia ChNS i 20-procentowe lub mniejsze ryzyko pojawienia się ChNS w ciągu 10 lat. Celem terapii w tej grupie chorych jest obniżenie stężenia cholesterolu LDL < 130 mg/dl (najlepiej < 100 mg/dl). Początkowo należy nakłaniać pacjenta do zmiany trybu życia. W przypadku chorych z 10-20-procentowym ryzykiem rozwoju ChNS w ciągu 10 lat i stężeniem cholesterolu LDL ≥ 130 mg/dl bądź <10-procentowym ryzykiem ChNS i stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl należy rozważyć zastosowanie farmakoterapii [6].

Zarówno w pierwszej, jak i w drugiej grupie chorych zaleca się intensyfikację leczenia farmakologicznego, gdy nie jest możliwe osiągnięcie pożądanego stężenia cholesterolu LDL innym sposobem (redukcja cholesterolu LDL o co najmniej 30-40%). Dodatkowo, jeśli stężenie TG jest podwyższone (≥ 200 mg/dl) lub stężenie cholesterolu HDL jest obniżone (< 40 mg/dl), powinno się zastosować terapię skojarzoną [6].

Trzecią grupę stanowią pacjenci, u których stwierdzono brak czynników ryzyka lub jeden główny czynnik, a ryzyko wystąpienia ChNS w ciągu następnych 10 lat jest zazwyczaj $< 10\%$. Pożądana wartość stężenia cholesterolu LDL u tych osób wynosi < 160 mg/dl. Należy zalecić zmianę trybu życia. U osób, u których utrzymuje się wysokie stężenie cholesterolu LDL (≥ 190 mg/dl) bądź, gdy stężenie LDL-C wynosi 160-189 mg/dl i występuje ważny czynnik ryzyka (nikotynizm, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, rodzinny wywiad ChNS lub bardzo niskie stężenie cholesterolu HDL), kilka czynników związanych z niekorzystnym trybem życia (otyłość, mała aktywność fizyczna i aterogenna dieta) lub ryzyko wystąpienia ChNS w ciągu 10 lat jest $> 10\%$, powinno się zastosować farmakoterapię. Docelowe wartości cholesterolu LDL zawarte w nowelizacji raportu ATP III przedstawiono w tabeli 2 [6].

Tabela 1. Główne czynniki ryzyka zmieniające cele leczenia hipolipemizującego [6]

Czynniki
palenie tytoniu
nadciśnienie tętnicze (ciśnienie tętnicze $\geq 140/90$ mmHg lub terapia hipotensyjna)
niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL (<40 mg/dl)
wywiad rodzinny w kierunku choroby wieńcowej (choroba wieńcowa u męskiego krewnego pierwszego stopnia w wieku <55 lat, u żeńskiej krewniej pierwszego stopnia w wieku <65 lat)
wiek (mężczyźni ≥ 45 lat, kobiety ≥ 55 lat)

Tabela 2. Docelowe stężenia cholesterolu LDL - nowelizacja ATP III [6]

Pacjenci – grupa ryzyka	Cel terapeutyczny
wszyscy pacjenci obarczeni bardzo wysokim ryzykiem (choroba sercowo-naczyniowa współistniejąca z kilkoma czynnikami ryzyka lub zespołem metabolicznym, ostry zespół wieńcowy)	stężenie LDL-C <100 mg/dl
pacjenci obarczeni bardzo wysokim ryzykiem, gdy stężenie LDL-C <100 mg/dl (choroba sercowo-naczyniowa współistniejąca z kilkoma czynnikami ryzyka lub zespołem metabolicznym, ostry zespół wieńcowy)	opcjonalnie leczenie dla osiągnięcia stężenia LDL-C <70 mg/dl
pacjenci obarczeni wysokim ryzykiem (obecność choroby wieńcowej lub ekwiwalentu choroby wieńcowej, np. cukrzyca; 10-letnie ryzyko według skali Framingham $>20\%$)	zawsze włączenie leczenia dla osiągnięcia stężenia LDL-C <100 mg/dl
pacjenci obarczeni wysokim ryzykiem, gdy stężenie LDL-C $100-129$ mg/dl (obecność choroby wieńcowej lub ekwiwalentu choroby wieńcowej, np. cukrzyca; 10-letnie ryzyko według skali Framingham $>20\%$)	zawsze włączenie leczenia dla osiągnięcia stężenia LDL-C <100 mg/dl
pacjenci obarczeni umiarkowanie wysokim ryzykiem (obecność co najmniej dwóch czynników ryzyka i ryzyko według skali Framingham $10-20\%$)	stężenie LDL-C <130 mg/dl opcjonalnie leczenie dla osiągnięcia stężenia LDL-C <100 mg/dl
pacjenci obarczeni umiarkowanie wysokim ryzykiem, gdy stężenie LDL-C $100-129$ mg/dl (obecność co najmniej dwóch czynników ryzyka i ryzyko według skali Framingham $10-20\%$)	stężenie LDL-C <130 mg/dl opcjonalnie leczenie dla osiągnięcia stężenia LDL-C <100 mg/dl

Dyslipidemia – istotny element ryzyka sercowo-naczyniowego

Atorwastatyna ma udokumentowaną skuteczność w leczeniu hipercholesterolemii oraz mieszanej dyslipidemii, działając w sposób zależny od dawki. Efekt działania leku ujawnia się po ok. 2-4 tygodniach stosowania. W zakresie dawek 10-80 mg atorwastatyna obniża stężenie cholesterolu LDL i cholesterolu całkowitego odpowiednio o 39-60% i 29-45%. Oprócz tego obniża stężenie triglicerydów i białka apo-B oraz powoduje umiarkowany wzrost stężenia cholesterolu HDL [7]. W wielu badaniach wykazano korzystny efekt działania atorwastatyny u pacjentów z hipercholesterolemią i współistniejącą chorobą niedokrwienną serca lub wysokim ryzykiem jej wystąpienia.

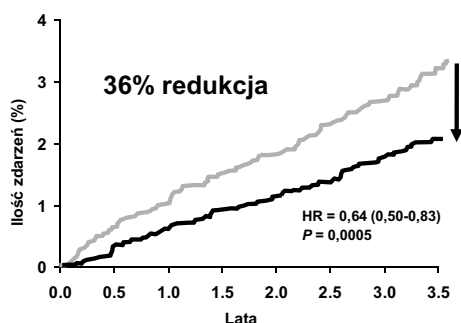
Jednym z takich badań jest badanie **ACCESS** (*Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study*) przeprowadzone w grupie 3916 pacjentów z hipercholesterolemią i obecnością choroby wieńcowej lub innej choroby naczyniowej oraz bez żadnej z wymienionych chorób. Zakwalifikowani pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z poniż-

szych grup: grupa leczona atorwastatyną w dawce 10-80 mg/dobę, simwastatyną w dawce 10-40 mg/dobę, prawastatyną w dawce 10-40 mg/dobę, lowastatyną w dawce 20-80 mg/dobę lub fluwastatyną w dawce 20-80 mg/dobę. Po 54-tygodniowym okresie obserwacji wykazano, że 76% pacjentów w grupie przyjmującej atorwastatynę osiągnęło docelowe stężenie cholesterolu LDL (<130 mg/dl) przy niższych dawkach leku w porównaniu z pozostałymi statynami [8].

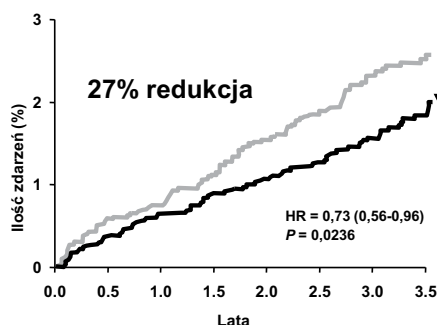
Z kolei w badaniu **ASSET** (*Atorvastatin/Simvastatin Safety and Efficacy Trial*) porównywano stosowanie 10 mg atorwastatyny z 10 mg simwastatyny, przy czym w razie nieskuteczności ww. dawek dopuszczano ich zwiększanie w odstępach 6-tygodniowych. Po 54-tygodniowym okresie obserwacji 1424 pacjentów z mieszaną hiperlipidemią oraz ze współistniejącą cukrzycą typu 2 lub bez niej okazało się, że atorwastatyna w porównaniu z simwastatyną jest bardziej skuteczna w obniżaniu stężenia cholesterolu całkowitego (27,6% vs 21,5%), cholesterolu LDL (37,2% vs 29,6%), triglicerydów (22,1% vs 16,0%) oraz apolipoproteiny B (28,3% vs 21,2%) przy porównywalnym wpływie na stężenie cholesterolu HDL (7,4% vs 6,9%) [9].

W jednym z ostatnich badań Koh i wsp. wykazali, że atorwastatyna już po 2 miesiącach stosowania redukuje o ponad 50% wyjściowe stężenie cholesterolu LDL oraz białka C-reaktywnego. Redukcja stężenia LDL-C wyniosła dla atorwastatyny w dawce 20 i 40 mg odpowiednio: 46% i 52%, zaś redukcja stężenia białka CRP odpowiednio: 46% i 55% ($p<0,001$) [10].

Badanie **ASCOT-LLA** (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm*) było pierwszym badaniem opisującym korzyści ze stosowania leczenia hipolipemizującego w prewencji pierwotnej choroby wieńcowej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie rozpoznaje się dyslipidemii. Spośród 19 342 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym - uczestników badania ASCOT - wyodrębniono grupę 10 305 chorych ze stężeniem cholesterolu całkowitego ≤ 250 mg/dl. U pacjentów (w wieku 40-79 lat) włączonych do badania oprócz nadciśnienia tętniczego występowały co najmniej trzy czynniki ryzyka choroby wieńcowej spośród następujących: przerost lewej komory, cukrzyca typu 2, choroba naczyń obwodowych, choroby naczyń mózgowych w wywiadzie, płeć męska, wiek >55 lat, mikro- lub proteinuria, palenie papierosów, stosunek cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL >6 lub wywiad rodzinny choroby wieńcowej. Pacjentów przydzielono

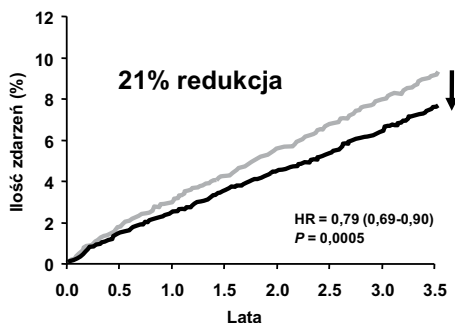
Pierwszorzędowy punkt końcowy**Zawał serca niezakończony zgonem oraz
zgon z powodu choroby wieńcowej**

— Atorwastatyna 10 mg	Ilość zdarzeń	100
- - - Placebo	Ilość zdarzeń	154

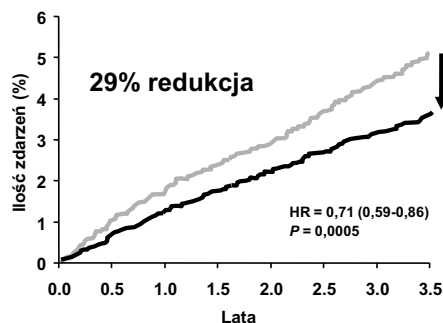
Drugorzędowy punkt końcowy**Udar mózgu zakończony
i niezakończony zgonem**

— Atorwastatyna 10 mg	Ilość zdarzeń	89
- - - Placebo	Ilość zdarzeń	121

Rycina 2. Badanie ASCOT-LLA - 36-procentowa redukcja pierwszorzędowego punktu końcowego oraz 27-procentowe zmniejszenie liczby udarów mózgu [11]

Drugorzędowy punkt końcowy
Powikłania i zabiegi sercowo-naczyniowe

— Atorwastatyna 10 mg	Ilość zdarzeń	389
- - - Placebo	Ilość zdarzeń	486

Drugorzędowy punkt końcowy
Zdarzenia wieńcowe

— Atorwastatyna 10 mg	Ilość zdarzeń	178
- - - Placebo	Ilość zdarzeń	247

Rycina 3. Badanie ASCOT-LLA - 21-procentowa redukcja całkowitej liczby powikłań i zabiegów sercowo-naczyniowych oraz 29-procentowe zmniejszenie całkowitej liczby zdarzeń wieńcowych [11]

albo do grupy otrzymującej 10 mg atorwastatyny, albo do grupy przyjmującej placebo (oprócz podstawowego leczenia hipotensyjnego). Pierwotnie badanie zaplanowano na 5 lat, ale ze względu na uzyskane istotne korzyści w grupie atorwastatyny już po średnio 3,3-letnim okresie obserwacji badanie przerwano, gdyż okazało się, że w grupie atorwastatyny uzyskano 36-procentowe zmniejszenie częstości występowania

zawału serca niezakończonego zgonem oraz zgonu z powodu choroby wieńcowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz dodatkowo 27-procentowe zmniejszenie liczby udarów mózgu (Rycina 2), 29-procentowe zmniejszenie całkowitej liczby zdarzeń wieńcowych oraz 21-procentowe zmniejszenie całkowitej liczby powikłań i zabiegów sercowo-naczyniowych (Rycina 3) [11].

Niezwykle interesująca jest obserwacja, że korzyści wynikające z leczenia atorwastatyną nie miały związku z wyjściowym stężeniem cholesterolu. Redukcja ryzyka wystąpienia pierwotnego punktu końcowego była porównywalna w grupie chorych ze stężeniem cholesterolu całkowitego poniżej i powyżej 215 mg/dl, wynosząc odpowiednio 35% i 37%. Powyższe wyniki potwierdzają korzystne działanie atorwastatyny w prewencji pierwotnej zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz dodatkowo stanowią dowód na skuteczność jej stosowania u chorych z nadciśnieniem tętniczym. W badaniu ASCOT-LLA wykazano również skuteczność atorwastatyny w prewencji pierwotnej u pacjentów z cukrzycą (n=2532), u których uzyskano 23-procentową redukcję ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych [11].

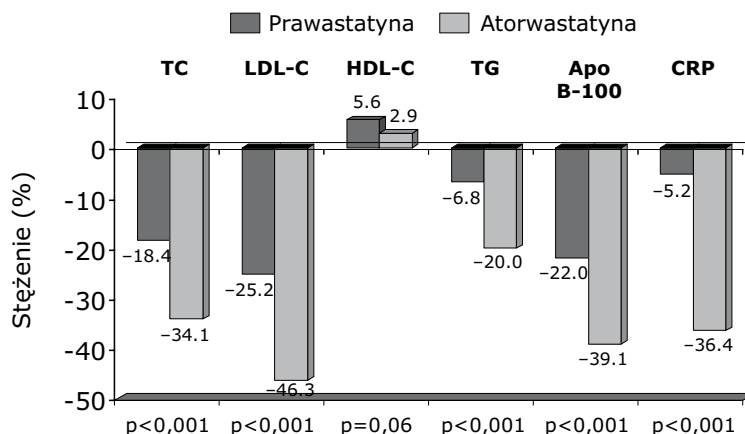
Oprócz badań oceniających skuteczność działania hipolipemizującego atorwastatyny przeprowadzono szereg obserwacji, w których ocenie poddano jej działanie przeciwmiażdżycowe przejawiające się zmianą grubości kompleksu intima-media (*intima-media thickness*, IMT) w tętnicach szyjnych oraz udowych. Powyższy parametr oceniano w badaniu **ASAP** (*Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerotic Progression*), do którego włączono 325 pacjentów z heterozygotyczną, rodzinną hipercholesterolemią. Po 2 latach obserwacji w grupie przyjmującej atorwastatynę w dawce 40-80 mg wykazano, oprócz większej redukcji stężenia cholesterolu LDL (51-procentowa), istotną regresję grubości błony wewnętrznej tętnic szyjnych w porównaniu z grupą leczoną simwastatyną w dawce 20-40 mg (41-procentowa redukcja), w której wykazano tylko zahamowanie progresji (obecność blaszek miażdżycowych wynosiła w grupie leczonej atorwastatyną przed leczeniem i po leczeniu odpowiednio 6,3% vs 5,0%, a w grupie przyjmującej simwastatynę 4,9% vs 5,5%) [12].

Podobne wyniki uzyskano w trwającym rok badania **ARBITER** (*Arteria Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol*) przeprowadzonym w grupie 161 pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, u których porównywano działanie atorwastatyny w dawce 80 mg i prawastatyny w dawce 40 mg. W grupie leczonej atorwastatyną zmiana grubości kompleksu intima-media w tętnicy szyjnej wspólnej wynosiła $-0,034 \pm 0,021$ mm, podczas gdy w grupie przyjmującej prawastatynę nie uległa zmianie ($0,025 \pm 0,017$ mm) ($p < 0,03$) [13].

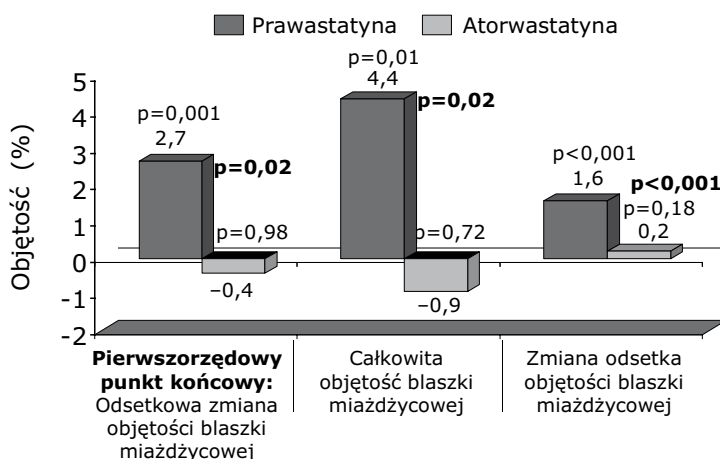
W badaniu **REVERSAL** (*Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering*) również wykazano zahamowanie progresji zmian miażdżycowych pod wpływem leczenia atorwastatyną. Do badania włączono 654 pacjentów (wiek 30-75 lat) z potwierdzoną angiograficznie miażdżycą tętnic wieńcowych (obecność co najmniej jednego zwężenia światła naczynia o $>20\%$), którzy po randomizacji otrzymali prawastatynę w dawce 40 mg lub atorwastatynę w dawce 80 mg. Głównym parametrem oceniającym skuteczność leczenia była odsetkowa zmiana objętości blaszki miażdżycowej (objętość po zakończeniu obserwacji minus objętość wyjściowa). Wyjściowe stężenie cholesterolu LDL wynosiło średnio 150,2 mg/dl w obu grupach badanych. Po leczeniu uzyskano jego zmniejszenie do 110 mg/dl w grupie leczonej prawastatyną oraz do 79 mg/dl w grupie przyjmującej atorwastatynę. W grupie leczonej atorwastatyną w porównaniu z grupą leczoną prawastatyną uzyskano dodatkowo siedmiokrotnie większe zmniejszenie stężenia białka CRP (odpowiednio o 36,4% i 5,2%) (Rycina 4) [14]. Analiza głównego oraz drugorzędowych punktów końcowych wypadła również na korzyść atorwastatyny. Wykazano bowiem wolniejsze tempo progresji zmian miażdżycowych, a dokładnie brak progresji miażdżycy w grupie przyjmującej atorwastatynę ($-0,4\%$) w porównaniu z grupą leczoną prawastatyną, gdzie obserwowano progresję ocenianych zmian miażdżycowych ($+2,7\%$). Stwierdzono również istotne statystycznie różnice na korzyść intensywnego leczenia hipolipemizującego przy porównaniu nominalnych zmian całkowitej objętości blaszki miażdżycowej, zmian odsetka objętości blaszki miażdżycowej (*percentage atheroma volume*, PAV) oraz zmniejszenie zmian miażdżycowych w 10-milimetrowych segmentach tętnic z najbardziej zaawansowanymi zmianami (Rycina 5) [14].

Nie zaobserwowano natomiast różnic między porównywanymi grupami pod względem regresji zmian miażdżycowych w najmniej zmienionych 10-milimetrowych segmentach. Uzyskane wyniki dowodzą większej skuteczności intensywnej terapii hipolipemizującej w zmniejszaniu czy też spowalnianiu progresji miażdżycy w naczyniach wieńcowych [14].

Również w niewielkim badaniu **ESTABLISH** (*Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome: Demonstration of the bEneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year*)



Rycina 4. Badanie REVERSAL - zmiana stężeń lipidów, apolipoproteiny B-100 oraz białka C-reaktywnego w grupie osób przyjmujących prawastatynę w dawce 40 mg lub atorwastatynę w dawce 80 mg [14]



Rycina 5. Badanie REVERSAL - odsetkowa zmiana objętości blaszki miażdżycowej, całkowita objętość blaszki miażdżycowej oraz zmiana odsetka objętości blaszki miażdżycowej w grupie osób przyjmujących prawastatynę w dawce 40 mg lub atorwastatynę w dawce 80 mg [14]

After Coronary Event) w grupie 70 pacjentów po ostrym zespole wieńcowym wykazano antymiażdżycowe działanie atorwastatyny w dawce 20 mg/dobę, która po 6 miesiącach stosowania spowodowała istotną redukcję objętości blaszek miażdżycowych ($13,1 \pm 12,8$ -procentowy spadek) w porównaniu z grupą kontrolną ($8,7 \pm 14,9$ -procentowy wzrost). Powyższe zmiany korelowały pozytywnie ze zmniejszeniem stężenia cholesterolu LDL, również u pacjentów z wyjściowym stężeniem LDL <125 mg/dl, co dowodzi pozalipidowego, niezależnego od wyjściowego stężenia cholesterolu, działania atorwastatyny [15].

Cukrzyca typu 2

Opisane powyżej badanie ASCOT-LLA wykazało skuteczność atorwastatyny w prewencji pierwotnej zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą. Dane z kolejnych badań również potwierdziły korzystne działanie tej statyny.

Do badania **CARDS** (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) włączono 2838 chorych w wieku 40-75 lat z cukrzycą typu 2 rozpoznaną co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania, ze stężeniem cholesterolu LDL ≤ 160 mg/dl i triglicerydów ≤ 600 mg/dl oraz obecnością co najmniej jednego z poniższych

dodatkowych czynników ryzyka: 1) nadciśnienie tętnicze w wywiadzie, 2) retinopatia, 3) mikro- lub makroalbuminuria, 4) palenie tytoniu w okresie włączania do projektu. Badanie zakończono 2 lata wcześniej niż zamierzano ze względu na znamienne różnice pomiędzy badanymi grupami. W grupie przyjmującej atorwastatinę w dawce 10 mg/dobę w porównaniu z grupą otrzymującą placebo stwierdzono mniejsze ryzyko ocenianego łącznie ostrego zespołu wieńcowego, rewaskularyzacji wieńcowej lub udaru mózgu (5,8% vs 9%) oraz mniejsze ryzyko ostrego zespołu wieńcowego (3,6% vs 5,5%) i udaru mózgu (1,5% vs 2,8%) przy statystycznie nieistotnym zmniejszeniu ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (4,3% vs 5,8%) [16]. Badanie CARDS stało się podstawą do zarejestrowania przez FDA (*Food and Drug Administration*, Agencja ds. Żywności i Leków) atorwastatyny w zapobieganiu zawałom serca i udarom mózgu u osób z cukrzycą typu 2 bez choroby niedokrwiennej serca, ale z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.

Stabilna choroba wieńcowa

Duże badanie o akronimie **TNT** (*Treating to New Targets*) miało odpowiedzieć na pytanie, czy intensywne leczenie, mające na celu zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL do ok. 70 mg/dl, może przynieść dodatkowe korzyści u chorych na stabilną chorobę wieńcową w porównaniu z leczeniem zmniejszającym stężenie cholesterolu LDL do ok. 100 mg/dl. Włączono do niego 10 001 pacjentów w wieku 35-75 lat z klinicznie jawną chorobą wieńcową zdefiniowaną jako przebyty zawał serca lub przebyta (bądź aktualna) dławica piersiowa z obiektywnie potwierdzoną miażdżycą albo przebyta rewaskularyzacja wieńcowa z wyjściowym (przed rozpoczęciem okresu wstępnego badania) stężeniem cholesterolu LDL 130-250 mg/dl. Do randomizacji kwalifikowano chorych, u których po 8-tygodniowym okresie wstępnego leczenia 10 mg atorwastatyny stężenie LDL-C w surowicy wynosiło <130 mg/dl. Następnie pacjenci zostali losowo przypisani do grupy kontynuującej stosowanie 10 mg leku lub do stosującej atorwastatinę w dawce 80 mg. W wyniku intensywnego leczenia po średnio 4,9 roku stężenie cholesterolu LDL obniżyło się do 77 mg/dl, a w wyniku standardowego postępowania do 101 mg/dl. Główny punkt końcowy stanowiło wystąpienie pierwszego dużego

zdarzenia klinicznego, na które składały się zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał niezakończony zgonem, resuscytacja, a także udar mózgowy. Punkt końcowy wystąpił u 8,7% osób leczonych intensywnie i u 10,9% leczonych małymi dawkami, co odpowiada bezwzględnej redukcji o 2,2%, a względnej o 22%. Składała się na to redukcja częstości występowania ostrego zespołu wieńcowego o 20%, a częstości udarów o 23%. Badanie to potwierdziło także bezpieczeństwo dużej dawki atorwastatyny, nie stwierdzono bowiem żadnego przypadku rhabdomyolizy związanego z leczeniem [17].

Korzystny efekt atorwastatyny w prewencji wtórnej potwierdzono również w badaniu **AVERT** (*Atorvastatin versus Revascularization Treatment*), do którego włączono pacjentów otrzymujących 80 mg atorwastatyny lub poddanych przezskórnej rewaskularyzacji wieńcowej (*percutaneous coronary intervention*, PCI). Efekt terapeutyczny zaobserwowano już po 6 miesiącach terapii. Średnie stężenie LDL-C w grupie leczonej atorwastatiną wynosiło 77 mg/dl. Efekt terapeutyczny pojawił się więc wcześniej niż można było się spodziewać na podstawie dotychczasowych badań dotyczących stosowania statyn w prewencji wtórnej (12-18 miesięcy). Wczesne wystąpienie korzyści w trakcie leczenia dużymi dawkami atorwastatyny dostarcza argumentu popierającego hipotezę o pozalipidowym działaniu statyn na naczynia wieńcowe. Co więcej, wykazując, że u chorych ze stabilną dławicą piersiową intensywne leczenie hipolipemizujące za pomocą atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę jest co najmniej równie skuteczne w zapobieganiu incydentom niedokrwinnym jak angioplastyka z konwencjonalną terapią stosowaną w chorobie wieńcowej u pacjentów z istotnym (>50-procentowym) zwężeniem co najmniej jednej tętnicy wieńcowej i stężeniem cholesterolu LDL ≥ 115 mg/dl, autorzy po raz kolejny udowodnili znaczną skuteczność stosowania dużych dawek preparatów statyn w celu osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C <100 mg/dl [18].

Kolejnym badaniem oceniającym skuteczność atorwastatyny, tym razem w zmniejszaniu i opóźnianiu występowania dolegliwości dławicowych, było badanie **ALLIANCE** (*Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events study*), w którym 2442 pacjentów z hipercholesterolemią i chorobą naczyń wieńcowych zrandomizowano do grupy leczonej standardowo lub agresywnie. Standardowy

sposób leczenia obejmował zmianę stylu życia, dietę oraz farmakoterapię, w tym także podawanie leków obniżających stężenie lipidów według obowiązujących wytycznych. Pacjenci w grupie leczonej agresywnie dodatkowo otrzymywali atorwastatinę w zwiększających się dawkach (średnia dawka dobową 40,5 mg; dawkowanie do maksymalnie 80 mg na dobę), aż do uzyskania stężenia cholesterolu LDL <80 mg/dl. Analizowano wystąpienie złożonego punktu końcowego, na który składały się: zgon sercowy, niezakończony zgonem zatrzymanie krążenia, rewaskularyzacja mięśnia sercowego oraz incydent wieńcowy wymagający hospitalizacji. Po średnio 51,5 miesiącach obserwacji wykazano bardzo istotne, 17-procentowe zmniejszenie względnego ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego oraz 47-procentowe zmniejszenie ryzyka wystąpienia zawału niezakończony zgonem w grupie pacjentów poddanych agresywnemu leczeniu hipolipemizującemu. Co ważne, wśród osób leczonych agresywnie nie zaobserwowano przypadków miopatii ani rhabdomyolizy. Wyniki badania ALLIANCE potwierdziły skuteczność stosowania dużych dawek statyn u chorych z grupy wysokiego ryzyka oraz bezpieczeństwo agresywnego leczenia hipolipemizującego [19].

Ostry zespół wieńcowy

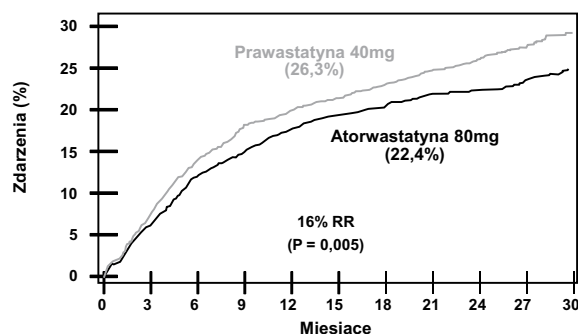
Oстрыm zespołom wieńcowym (OZW) towarzyszą niekorzystne zmiany o charakterze zapalnym, w układzie immunologicznym, zmiany czynności śródbłonna i w układzie krzepnięcia, które mogą być zarówno czynnikiem sprawczym, jak i skutkiem. W badaniach *in vitro* i na zwierzętach wykazano, że statyny poprawiają niekorzystny profil biologiczny szybko i w sposób zależny od dawki. Pozalipidowe działania statyn mogą więc przyczyniać się do wczesnego zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego obserwowanego u chorych z OZW. Według wielu autorów, standardem postępowania powinno być stosowanie agresywnego leczenia hipolipemizującego u wszystkich chorych z OZW [7].

W prospektywnym badaniu **MIRACL** (*Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*), w którym uczestniczyło 3086 chorych z niestabilną dławicą piersiową lub zawałem serca bez załamka Q, u których całkowite stężenie cholesterolu w surowicy wynosiło 270 mg/dl, a stężenie LDL-C średnio 123 mg/dl, zastosowano leczenie atorwastatiną

w dawce 80 mg/dobę lub placebo w ciągu 24-96 godzin (średnio 63 godz.) od przyjęcia do szpitala i kontynuowano przez 16 tygodni. Nie stwierdzono znamiennego wpływu na ryzyko zgonu, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem i zatrzymania krążenia z resuscytacją, natomiast zaobserwowano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia ponownego epizodu dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji (o 26%) i zmniejszenie ryzyka udaru zakończony lub niezakończony zgonem (0,8-1,6%), co było związane głównie ze zmniejszeniem ryzyka udaru niezakończony zgonem (0,6-1,4%).

Średnie stężenie LDL-C w grupie leczonej aktywnie w chwili zakończenia badania wynosiło 72 mg/dl. Tak szybkiego wystąpienia korzyści w wyniku terapii statynami nie obserwowano we wcześniejszych badaniach dotyczących prewencji pierwotnej i wtórnej, gdzie na ujawnienie się korzystnego działania trzeba było czekać odpowiednio 6 miesięcy i ponad rok [20].

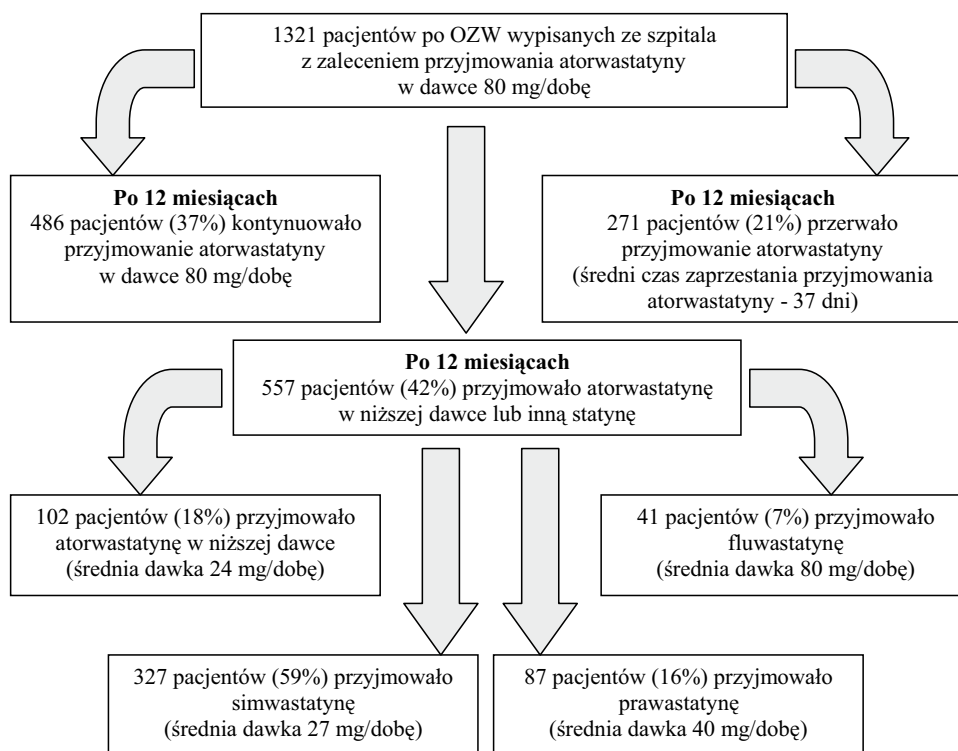
Najbardziej przekonujący dowód skuteczności wczesnie rozpoczętego leczenia statyną w OZW dostarczyło kolejne prospektywne badanie **PROVE IT-TIMI 22** (*PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22*), w którym porównywano standardową terapię 40 mg prawastatyny z intensywną terapią 80 mg atorwastatyny u 4162 pacjentów po ostrym zespole wieńcowym przeżytym przed mniej niż 10 dniami, ze stężeniem cholesterolu całkowitego ≤ 240 mg/dl (bez leczenia) lub ≤ 199 mg/dl (osoby przyjmujące leki hipolipemizujące). Średnie stężenie cholesterolu LDL wynosiło 106 mg/dl w obu grupach, a po zakończeniu badania 95 mg/dl w grupie leczonej prawastatiną (10-procentowa redukcja) oraz 62 mg/dl w grupie przyjmującej atorwastatinę (42-procentowa redukcja). Powyższe zmiany obserwowano już po 30 dniach od randomizacji. Po średnio 24 miesiącach obserwacji oceniano pierwszorzędowny punkt końcowy, który obejmował: śmiertelność całkowitą, zawał serca, niestabilną dławicę piersiową wymagającą rehospitalizacji, potrzebę rewaskularyzacji po upływie 30 dni od pierwszej hospitalizacji oraz udar mózgu. W grupie leczonej prawastatiną pierwszorzędowny punkt końcowy wystąpił u 26,3% pacjentów, a w grupie przyjmującej atorwastatinę u 22,4% pacjentów, co stanowi 16-procentową przewagę na korzyść atorwastatyny (Rycina 6) [21].



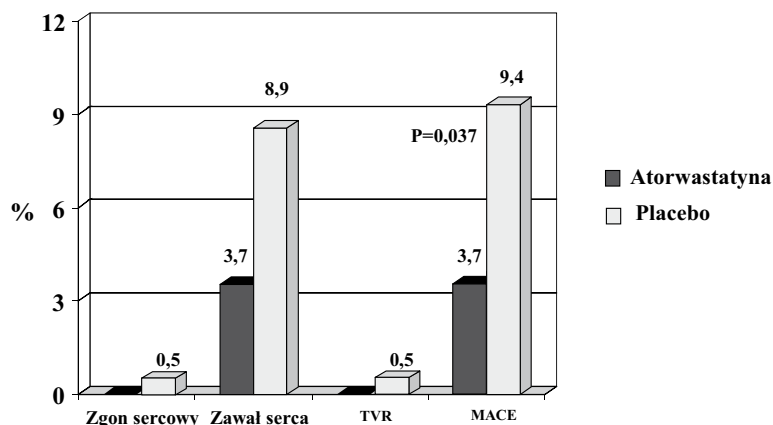
Rycina 6. Badanie PROVE IT-TIMI 22 - 16% redukcja pierwszorzędnego punktu końcowego (śmiertelność całkowita, zawał serca, niestabilna dławica piersiowa wymagająca rehospitalizacji, potrzeba rewaskularyzacji po upływie 30 dni od pierwszej hospitalizacji oraz udar mózgu) w grupie osób leczonych atorwastatyną w dawce 80 mg [21]

Co więcej, w grupie otrzymującej atorwastatynę w porównaniu z grupą leczoną prawastatyną odnotowano również mniejsze ryzyko zgonu z powodu

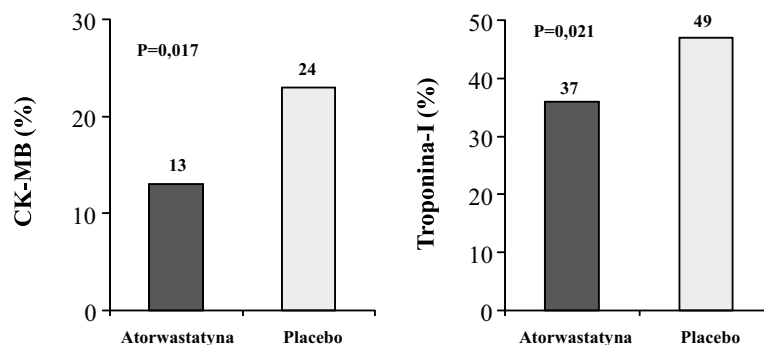
choroby wieńcowej, zawału serca niezakończzonego zgonem lub konieczności wykonania zabiegu rewaskularyzacyjnego (odpowiednio 19,7% vs 22,3%) oraz mniejsze ryzyko hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (3,8% vs 5,1%). Nie odnotowano natomiast znamiennej różnicy pod względem częstości zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (2,2% vs 3,2%), zgonu z powodu choroby wieńcowej (1,1% vs 1,4%), zawału serca (6,6% vs 7,4%) oraz udaru mózgu (1% vs 1%). Względne zmniejszenie ryzyka wystąpienia głównego punktu końcowego zależało od wyjściowego stężenia cholesterolu LDL. Po analizie powyższych wyników wykazano, że częstość wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego zaczęła być istotnie różna dla dwóch rodzajów terapii statyną po upływie 4 miesięcy od randomizacji. Podobna zależność w odniesieniu do potrójnego punktu końcowego (zgon, zawał serca oraz rehospitalizacja z powodu nawrotu OZW) wystąpiła już po upływie 30 dni od włączenia do badania i utrzymywała się przez cały czas jego trwania. Wczesne korzyści ze stosowania terapii intensywnej autorzy badania tłumaczą pleiotropowym działaniem statyn,



Rycina 7. Schemat badania Colivicchi i wsp. - redukcja dawki przyjmowanej atorwastatyny lub zamiana na inną statynę u osób po OZW po 12 miesiącach od wypisania ze szpitala [22]



Rycina 8. Badanie ARMYDA-RECAPTURE - zdarzenia sercowo-naczyniowe w grupie dodatkowej dawki atorwastatyny i placebo w obserwacji 30-dniowej [24] TVR - ponowna rewaskularyzacja w obrębie naczyń poddawanego angioplastyce, MACE - duże niekorzystne zdarzenia sercowe



Rycina 9. Badanie ARMYDA-RECAPTURE - stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego po zabiegu PCI w grupie dodatkowej dawki atorwastatyny i placebo [24]

nabierającym szczególnego znaczenia przy terapii dużymi dawkami. I rzeczywiście, redukcja stężenia CRP po 30 dniach leczenia była większa w grupie pacjentów przyjmujących 80 mg atorwastatyny, co może odpowiadać za spadek odsetka negatywnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w tym okresie. Z kolei pozytywne działanie długoterminowe wynika raczej z dodatkowej redukcji LDL-C i z opóźnienia progresji miażdżycy. Co więcej, osiągnięcie bardzo niskich stężeń cholesterolu LDL jest bezpieczne i nie wiąże się ze zwiększoną częstością działań niepożądanych [21].

W badaniu Colivicchi i wsp. zaobserwowano zwiększenie incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów po OZW, u których terapia atorwastatyną w wysokiej dawce (80 mg/dobę) została zamieniona na dawkę niższą lub terapię inną statyną (HR 2,7; 95% CI: 1,7-5,1; $p = 0,004$) (Rycina 7) [22].

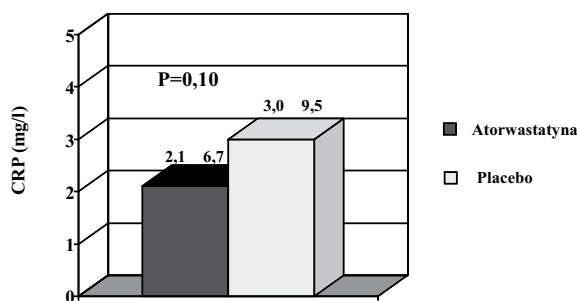
Do badania **ARMYDA-ACS** (*Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Acute Coronary Syndromes*) włączono 86 chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST poddawanych wczesnemu leczeniu inwazyjnemu (do 48 godzin). Wykluczono chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST, wymagających natychmiastowej koronarografii oraz leczonych obecnie bądź w przeszłości statynami. Atorwastatynę w dawce 80 mg podawano jednorazowo 12 godzin przed procedurą, 40 mg przed samym zabiegiem, a następnie kontynuowano leczenie dawką 40 mg/dobę przez miesiąc po zabiegu. Po zakończeniu obserwacji wykazano, aż 88-procentową redukcję ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w analizie wieloczynnikowej [23].

Kardioprotekcyjny efekt statyny zastosowanej przed zabiegiem wykazano również w badaniu **ARMYDA-RECAPTURE** (*Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty*), którego celem była ocena poprawy rokowania w wyniku zastosowania przed PCI wysokiej dawki atorwastatyny jako dodatku do przewlekłej terapii statynowej (tj. trwającej ponad 30 dni). Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiły duże zdarzenia sercowo-naczyniowe liczone łącznie: zgon sercowy, zawał serca, ponowna rewaskularyzacja w obrębie naczynia poddawanego angioplastyce (*target vessel revascularization*, TVR), duże niekorzystne zdarzenia sercowe (*Major Adverse Cardiac Events*, MACE) w okresie 30 dni od interwencji.

Drugorzędowe punkty końcowe stanowiły: 1) jakikolwiek wzrost stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego (troponina I, CK-MB, mioglobina) powyżej górnej granicy normy po zabiegu PCI, 2) zmiany w stężeniu CRP po zabiegu PCI, 3) odsetek MACE w grupie chorych ze stabilną dusznicą bolesną i ostrym zespołem wieńcowym. Do badania włączono 457 osób, w tym zarówno chorych ze stabilną chorobą wieńcową kierowanych do diagnostyki inwazyjnej tętnic wieńcowych, jak i pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST kwalifikowanych do wczesniej strategii inwazyjnej. Chorych przydzielono losowo do grupy atorwastatyny (80 mg podawane 12 godzin przed koronarografią plus dodatkowa dawka 40 mg na 2 godziny przed zabiegiem) lub placebo. Wszyscy chorzy, niezależnie od przydziału do grupy badania otrzymywali po PCI atorwastatinę w dawce 40 mg/dobę. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 3,7% chorych w grupie dodatkowej statyny i u 9,4% w grupie placebo. Różnica ta była istotna statystycznie ($p=0,0037$) i wynikała z większego w ramieniu placebo odsetka okołozabiegowych zawałów serca (8,9% vs 3,7%, $p=0,056$) (Rycina 8) [24].

Nie obserwowano objawów niepożądanych związanych z terapią statyną i zmuszających do odstawienia leku. Odsetek chorych z wyjściowo podwyższonym stężeniem markerów sercowych był zbliżony w grupie dodatkowej dawki atorwastatyny i grupie placebo (odpowiednio CK-MB: 7% vs 6%, $p=0,98$; troponina I: 20% vs 17%, $p=0,63$), zaś po zabiegu nieprawidłowo wysokie stężenie obu markerów obserwowano znacznie rzadziej w pierwszej z grup (odpowiednio CK-MB: 13% vs 24%, $p=0,017$; troponina I: 37% vs 49%, $p=0,021$) (Rycina 9) [24].

Stężenia białka C-reaktywnego było podobne w obu ramionach badania, zarówno przed PCI (średnio: 2 mg/l, przedział międzykwartylowy: 1-8 vs 2 mg/l, przedział międzykwartylowy: 1-5), jak i po zabiegu (średnio: 5 mg/l, przedział międzykwartylowy: 2-9 vs 5 mg/l, przedział międzykwartylowy: 2-9). Jednocześnie obserwowano tendencję w kierunku częstszego w grupie placebo występowania indukowanego interwencją wieńcową wzrostu CRP (średni wzrost CRP po zabiegu: 2 mg/l, przedział międzykwartylowy: 0-5 vs 1 mg/l, przedział międzykwartylowy: 0-3; $p=0,10$) (Rycina 10) [24].



Rycina 10. Badanie ARMYDA-RECAPTURE - wzrost stężenia białka C-reaktywnego po zabiegu PCI w grupie dodatkowej dawki atorwastatyny i placebo [24]

Chorzy z ostrym zespołem wieńcowym odnosili istotną korzyść z dodatkowej dawki statyny otrzymanej przed PCI - w podgrupie z OZW leczonej w ten sposób odsetek MACE wyniósł 3,3% w porównaniu z 14,8% w grupie placebo ($p=0,015$). Odsetek zdarzeń w podgrupie ze stabilną chorobą wieńcową nie różnił się istotnie niezależnie od zastosowanego leczenia (odsetek MACE odpowiednio: 4,0% vs 4,9%, $p=0,98$) [24]. Mechanizm kardioprotekcyjny atorwastatyny podanej choremu, który dotąd jej nie otrzymywał, wydaje się dość zrozumiały (wynika m.in. z efektu przeciwzapalnego i przeciwzakrzepowego statyn). Nieco trudniej wytłumaczyć, co dzieje się u osób leczonych przewlekłe statyną, u których mimo to dochodzi do rozwoju ostrego zespołu wieńcowego. Autorzy badania ARMYDA-RECAPTURE sugerują, iż u chorych tych dochodzi do swoistego przełamania ochronnego działania statyny, rozwoju nasilonego bądź „opornego” odczynu zapalnego, a w efekcie do destabilizacji blaszki miażdżycowej. Wydaje się, że zastosowana w takiej sytuacji dodatkowa „uderzeniowa”

dawka leku pozwala w jakimś stopniu zahamować ten niekorzystny proces [24].

Udar mózgu

Pierwszym i jednym z najważniejszych badań klinicznych, w którym oceniano skuteczność leczenia statynami w profilaktyce wtórnej udaru mózgu, było badanie **SPARCL** (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*). Badanie dostarczyło odpowiedzi na pytanie, czy u osób bez choroby niedokrwiennej serca w wywiadach, u których stężenie cholesterolu LDL w surowicy wynosi 100-190 mg/dl, a w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił udar mózgu lub TIA niezwiązany z zatorem pochodzenia sercowego, stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę zmniejsza ryzyko ponownego udaru w porównaniu z placebo. Po 5 latach leczenia atorwastatyną zaobserwowano zmniejszenie ryzyka względnego udaru o 18%, w tym udaru niedokrwinnego o 22%, TIA o 26% oraz ryzyka zawału serca niezakończonych zgonem o 49% i jakiegokolwiek rewaskularyzacji o 45%. Nie zaobserwowano natomiast redukcji ogólnej śmiertelności w obu grupach, która pierwotnie nie była uwzględniona jako punkt końcowy. U chorych leczonych atorwastatyną, pomimo ogólnej redukcji ryzyka udaru, częściej występowały udary krwotoczne, przy czym częstość udarów krwotocznych zakończona zgonem była podobna w obu grupach (17 zgonów w grupie atorwastatyny vs 18 zgonów w grupie placebo) [25].

Inne statyny

Istotną rolę statyn w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego wykazano nie tylko na przykładzie atorwastatyny, ale również innych statyn. Jedną z najlepiej przebadanych statyn pod tym względem jest simwastatyna (w sumie w największych badaniach klinicznych przeprowadzonych zgodnie z zasadami *evidence-based medicine* przebadano prawie 40 000 pacjentów).

Dwoma najważniejszymi badaniami nad zastosowaniem simwastatyny w pierwotnej i wtórnej profilaktyce schorzeń układu sercowo-naczyniowego, w których wykazano jej wpływ obniżający chorobowość i śmiertelność z przyczyn wieńcowych i/lub umieralność całkowitą były badania: **4S** (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) [26] i **HPS** (*Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin*) [27].

W badaniu 4S pacjenci otrzymywali simwa-

statynę w dawce 20 mg/dobę, którą zwiększano do dawki 40 mg/dobę w okresie 12-14 tygodni, jeżeli stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło ponad 200 mg/dl lub też zostali przydzieleni metodą randomizacji do grupy otrzymującej placebo. Po średnio 5,4 roku osiągnięto istotne statystycznie 30-procentowe zmniejszenie śmiertelności całkowitej, 35-procentowe zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, 34-procentową redukcję częstości incydentów wieńcowych oraz 37-procentowe zmniejszenie częstości rewaskularyzacji wieńcowych [26].

Do badania HPS włączano pacjentów ze stężeniem cholesterolu całkowitego większym lub równym 135 mg/dl i podwyższonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (co najmniej jeden z następujących czynników: udokumentowana choroba niedokrwienności serca, rozpoznana choroba naczyń obwodowych lub mózgowych, cukrzyca typu 2). Chorym tym podawano simwastatynę w dawce 40 mg/dobę lub placebo. W czasie 5-letniej obserwacji w grupie pacjentów przyjmujących simwastatynę zaobserwowano 12-procentowe zmniejszenie śmiertelności całkowitej oraz 17-procentowe zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [27].

Podsumowanie

Choroby układu sercowo-naczyniowego są wciąż główną przyczyną umieralności w krajach rozwiniętych, w Polsce odpowiadając za ponad 50% wszystkich zgonów i znacznie wyprzedzając pod tym względem nowotwory. Liczne badania dowiodły istnienia silnego związku między takimi czynnikami ryzyka, jak hipercholesterolemia, otyłość, nadciśnienie tętnicze i cukrzyca, a wynikami leczenia chorób sercowo-naczyniowych. Hipercholesterolemia to jeden z najlepszych przykładów tego, jak wiedza zaczerpnięta z badań została z powodzeniem wykorzystana na dużej populacji chorych. Sukces leczenia obniżającego stężenie cholesterolu w ramach prewencji pierwotnej i wtórnej doprowadził do podjęcia działań mających na celu zastosowanie skutecznego leczenia w możliwie największej grupie chorych. Było to szczególnie uzasadnione w przypadkach pacjentów z dużym ryzykiem rozwoju miażdżycy, u których najkorzystniejsze wyniki miały zapewnić działania oparte na uznanym obecnie paradygmacie cholesterol-miażdżycy. Wiedza na temat statyn powiększa się z dnia na dzień, a wska-

zania do ich stosowania stale ulegają poszerzeniu. Liczne duże badania potwierdzają istotne znaczenie podawania statyn celem korygowania ryzyka sercowo-naczyniowego, a bezpieczeństwo ich stosowania nawet w dużych dawkach stanowi niejednokrotnie prostą metodę mogącą przedłużyć życie wielu chorym.

Adres do korespondencji:

Marcin Barylski

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji
Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Pl. Hallera 1; 90-647 Łódź

Tel.: (+48 42) 639-30-80

E-mail: mbarylski3@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM i wsp. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
2. Fox K, Garcia MA, Ardissino D i wsp. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341-81.
3. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P i wsp. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29-38.
4. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004;44:6-11.
5. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K i wsp. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10.
6. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
7. Banach M, Filipiak KJ, Opolski G. Aktualny stan wiedzy na temat statyn. Poznań: Termedia Wydawnictwa Medyczne; 2008.
8. Andrews TC, Ballantyne CM, Hsia JA, Kramer JH. Achieving and maintaining National Cholesterol Education Program low-density lipoprotein cholesterol goals with five statins. *Am J Med* 2001;111:185-91.
9. Insull W, Kafonek S, Goldner D, Zieve F. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (10 mg) with simvastatin (10mg) at six weeks. ASSET Investigators. *Am J Cardiol* 2001;87:554-59.
10. Koh KK, Quon MJ, Han SH i wsp. Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1209-16.
11. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR i wsp. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
12. van Wissen S, Smilde TJ, de Groot E i wsp. The significance of femoral intima-media thickness and plaque scoring in the Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression (ASAP) study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:451-55.
13. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ i wsp. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002;106:2055-60.
14. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P i wsp. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis. *JAMA* 2004;291:1071-80.
15. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K i wsp. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation* 2004;110:1061-68.
16. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN i wsp. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
17. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD i wsp., for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
18. Atorvastatin versus Revascularisation Treatment Investigators (AVERT): Aggressive lipid lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:70-84.
19. Koren MJ, Hunninghake DB; ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1772-79.
20. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M i wsp. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J* 2005;26:890-96.

21. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH i wsp. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1405-10.
22. Colivicchi F, Tubaro M, Santini M. Clinical implications of switching from intensive to moderate statin therapy after acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2010 (in print).
23. Patti G, Pasceri V, Colonna G i wsp. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1272-78.
24. DiSciascio G, Patti G, Pasceri V i wsp. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: 558-65.
25. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd i wsp., for the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
26. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *Lancet* 1994;344:1383-9.
27. Heart Protection Study Collaborative, Mihaylova B, Briggs A, Armitage J i wsp. Lifetime cost effectiveness of simvastatin in a range of risk groups and age groups derived from a randomised trial of 20,536 people. *BMJ* 2006;333:1145.