

Statyny w praktyce klinicznej — komu? jaka?

Dariusz Kozłowski

Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Hiperlipidemia stanowi schorzenie często bezobjawowe, jednak o niezaprzeczalnym znaczeniu w etiopatogenezie jawnej klinicznie choroby wieńcowej lub choroby tętnic obwodowych. Lekami z wyboru w terapii mającej na celu normalizację stężenia cholesterolu frakcji LDL oraz zmniejszenie chorobowości i śmiertelności sercowo-naczyniowej są statyny. Stanowią one grupę inhibitorów reduktazy HMG-CoA, głównego enzymu szlaku syntezy cholesterolu, prowadząc do zwiększenia liczby receptorów dla LDL, a tym samym spadku jego stężenia w osoczu. Pod koniec XX wieku statyny powszechnie wprowadzono do praktyki klinicznej. Mimo że wszystkie obniżają stężenie cholesterolu, to nie wszystkie jednak mają taki sam profil farmakologiczny, a co ważniejsze — kliniczny. Efektywność leczenia tą grupą leków była przedmiotem wielu badań klinicznych. W niektórych z nich, określanych obecnie jako przełomowe, dokładnie sprecyzowano docelowe grupy pacjentów, które mogą osiągnąć największe korzyści ze stosowanej terapii. W niniejszym artykule przedstawiono analizę głównych statyn (atorwastatyna, simwastatyna, rosuwastatyna) stosowanych w praktyce klinicznej ze szczególnym odniesieniem do prewencji pierwotnej (czynniki ryzyka) i wtórnej (stabilna choroba niedokrwienna serca i ostre zespoły wieńcowe). Wspomniano również o leczeniu skojarzonym w przypadkach, gdy osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL, na podstawie monoterapii statyną, nie jest możliwe. (Folia Cardiologica Excerpta 2010; 5, 4: 196–205)

Słowa kluczowe: statyny, prewencja pierwotna i wtórna, przełomowe badania kliniczne, efekty terapii statynami, terapia skojarzona

Wstęp

Epidemiologia chorób układu krążenia

Choroby układu sercowo-naczyniowego, mimo malejącego trendu, od wielu lat stanowią główną przyczynę zgonów w Polsce. Wspólnym czynnikiem prowadzącym do groźnych ostrych zespołów wieńcowych, w tym zawału serca i nagłego zgonu sercowego, jest miażdżyca. W badaniach Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) wykazano, że hiperlipidemia i powiązane z nią ryzyko zgonów w miażdżycy znajdują się

na trzecim miejscu pod względem wszystkich przyczyn zgonów na całym świecie. Pod koniec ubiegłego wieku w badaniach dotyczących poszczególnych rodzajów hiperlipidemii wykazano, że stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL) oraz lipoprotein o dużej gęstości (HDL) stanowią główną przyczynę ostrych zespołów wieńcowych. Dlatego od wczesnych lat 80. XX wieku poszukiwano substancji, która skutecznie obniżałaby stężenie frakcji LDL lipidów. Dzięki odkryciu leków, które hamują aktywność enzymu reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA), moż-

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Dariusz Kozłowski, prof. GUMed, Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk, tel.: (58) 349 39 10, faks: (58) 349 39 20, e-mail: dkozl@gumed.edu.pl

na obniżać tę frakcję lipidów. Statyny były pierwszą grupą leków, które tak działały. Od czasu wykrycia mewastatyny, a następnie: lowastatyny, simwastatyny, atorwastatyny, fluwastatyny, rosuwastatyny, prawastatyny, pitawastatyny rozpoczęła się nowa era leczenia hiperlipidemii i prewencji chorób sercowo-naczyniowych prowadzących do zgonów. Szybko okazało się, że podawanie statyn osobom z chorobą niedokrwienną serca lub osobom, u których stwierdza się czynniki ryzyka ich wystąpienia, znacznie poprawia przeżywalność. Na przestrzeni lat ustalono standardy kardiologicznych towarzystw naukowych, które zalecały obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL według zasady — im niżej, tym lepiej. To zaowocowało między innymi poszukiwaniem statyn, które charakteryzowały się coraz większą siłą działania [1].

Lipidowe i pozalipidowe czynniki ryzyka

Związek struktury profilu lipidowego osocza z ryzykiem sercowo-naczyniowym w świetle współczesnej wiedzy nie budzi wątpliwości. W wielu badaniach, w tym *Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) Screens* [2], udokumentowano wprost proporcjonalną, niemal liniową zależność śmiertelności z powodu choroby niedokrwiennej serca oraz stężenia cholesterolu w osoczu. W etiopatogenezie miażdżycy najistotniejszą rolę odgrywają: frakcja lipoprotein LDL, szczególnie tak zwane małe, gęste LDL, a także podwyższone stężenia triglicerydów. Stężenia lipoprotein frakcji LDL przekraczające 115 mg/dl dotyczą ponad 60% dorosłych Polaków. Zmiana stylu życia — przede wszystkim regularna aktywność fizyczna oraz modyfikacja diety — mają korzystne, jednak ograniczone działanie w zakresie normalizacji stężeń poszczególnych frakcji lipoprotein osocza. Większość chorych z dyslipidemią wymaga leczenia farmakologicznego. We współczesnym piśmiennictwie szczególnie szeroko podkreśla się pozahipolipemizujące, to znaczy plejotropowe działanie statyn. Na podstawie aktualnej wiedzy stwierdzono, że plejotropowe właściwości statyn wyjaśniają większe oraz wcześniejsze korzyści płynące z ich stosowania, niejednokrotnie niewspółmierne do stopnia obniżenia stężeń cholesterolu. Dotychczas opisano wiele mechanizmów działania statyn, w tym między innymi hamowanie wzrostu i migracji komórek mięśni gładkich, poprawę funkcji śródbłonna naczyniowego, hamowanie funkcji makrofagów, działanie przeciwzapalne, wpływ na koagulację i fibrylizację oraz funkcję płytek krwi. Wszystkie powyższe działania są odpowiedzialne za hamowanie powstawania blaszki miażdżycowej. Oprócz bezpośredniego działania hipolipe-

micznego szczególnie szeroko udokumentowano przeciwzapalną komponentę działania statyn. W licznych doświadczeniach udowodniono zmniejszenie przez te leki stężeń markerów zapalenia, czyli interleukiny IL-6, IL-8, IL-12, czynnika martwicy nowotworów TNF- α (*tumor necrosis factor α*), cyklooksygenazy 2 oraz wielu innych, w tym również molekuł adhezji. Przeciwzapalne działanie statyn w warunkach laboratoryjnych kontrolowano za pomocą wahań stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) oraz interleukin w osoczu. W analizie porównawczej 132 chorych obciążonych hiperlipidemią oraz przyjmujących simwastatynę lub atorwastatynę wykazano redukcję stężeń IL-6, TNF- α oraz rozpuszczalnej międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej-1 (sICAM 1, *soluble intercellular vascular adhesion molecule*) w obu grupach. Plejotropowy efekt określany wpływem na cytokiny prozapalne oraz aktywację śródbłonna występował wcześniej w grupie otrzymującej simwastatynę w porównaniu z atorwastatyną. Mechanizmem tym można tłumaczyć wczesne korzyści płynące z zastosowania statyn w przebiegu ostrego zespołu wieńcowych [3]. Do pozalipidowych działań statyn należy również działanie antyarytmiczne czy hipotensyjne. Na podstawie metaanalizy 20 badań klinicznych wykazano istotną statystycznie redukcję ciśnienia skurczowego w grupach przyjmujących preparat statyny. Obserwowano również trend w kierunku niższych wartości ciśnienia rozkurczowego w tej grupie pacjentów [4]. Efekt hipotensyjny statyn przypisuje się zdolności do indukcji syntezy tlenu azotu przez śródbłonek naczyniowy, (opisywanej w wielu badaniach doświadczalnych), jak również wpływowi na wydzielanie i krążenie endoteliny 1 [5].

Leczenie hiperlipidemii w różnych stanach klinicznych

Atorwastatyna — ostre zespoły wieńcowe

W przełomowym badaniu *Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL)* oceniano korzyści płynące z intensywnego leczenia hipolipemizującego (atorwastatyna w dawce 80 mg/d.) rozpoczynanego w 2.–4. dobie (średnio 63 godziny) od wystąpienia niestabilnej dławicy u osób, które nie były leczone inwazyjnie [6]. Kryteriami wykluczenia były: stężenie cholesterolu całkowitego > 270 mg/dl, zabieg na naczyniach wieńcowych do 6. miesięcy przed randomizacją lub jakikolwiek inny zabieg chirurgiczny do 3 miesięcy przed badaniem, jednoczesne stosowanie innych leków hipolipemizujących oraz ewentualnie stosowanie leków wchodzących w interakcję

z atorwastatyną (możliwość miopatii lub rabdomiolizy). Badanie to cały czas pozostaje jedynym prospektywnym programem klinicznym dotyczącym wczesnego stosowania statyn w ostrych zespołach wieńcowych. Do badania MIRACL włączono chorych niezależnie od stężenia cholesterolu frakcji LDL, z wyjątkiem jego bardzo wysokich wartości. Z tego powodu średnie stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosiło 125 mg/dl i było niższe w stosunku do innych przeprowadzanych badań statynowych. Podczas obserwacji, która trwała 16 tygodni, stosowanie atorwastatyny nie zmniejszyło istotnie częstości występowania zgonu i zawału serca, które w obydwu badanych grupach wynosiły nieco powyżej 10%. Leczenie to miało natomiast korzystny wpływ na występowanie zaostrzeń objawów niedokrwienych mięśnia sercowego wymagających hospitalizacji — zmniejszała częstość takich zdarzeń o 26% ($p < 0,02$). Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy (4 punkty pierwszorzędowe) osiągnął po 16 tygodniach terapii 16-procentowe zmniejszenie w grupie aktywnie leczonej atorwastatyną ($p = 0,048$). Żaden inny z „twardych punktów końcowych” z grupy pierwszorzędowych — poza zmniejszeniem objawowego niedokrwienia — nie osiągnął istotności statystycznej (zgon, zawał serca niezakończony zgonem, nagle zatrzymanie krążenia). W badaniu MIRACL uzyskano ponadto zmniejszenie udarów mózgowych (po 16 tyg. leczenia). W zakresie działań niepożądanych zaobserwowano, że w grupie aktywnie leczonej zmiennie częściej występowały nieprawidłowe wartości enzymatycznych testów wątrobowych (2,5% *v.* 0,6% w grupie placebo, $p < 0,001$). Trzech pacjentów spośród 38 z podwyższonymi stężeniami aminotransferaz wątrobowych w grupie przyjmującej atorwastatynę w dawce 80 mg/d. przyjęto do szpitala z rozpoznaniem zapalenia wątroby — objawy ustąpiły po odstawieniu leku, nie odnotowano natomiast przypadków miopatii [6]. Podsumowując, należy stwierdzić, że wczesne, intensywne leczenie hipolipemizujące pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (niestabilna choroba wieńcowa, zawał serca typu non-Q) za pomocą atorwastatyny w dawce 80 mg/d. istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko ponownego niedokrwienia mięśnia sercowego w 16-tygodniowej obserwacji zarówno w grupie z niskim, jak i prawidłowym stężeniem cholesterolu frakcji LDL.

Innym badaniem potwierdzającym rolę silnego obniżania cholesterolu przez atorwastatynę w ostrych zespołach wieńcowych jest badanie *Pravastatin Or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy* (PROVE-IT) [7]. W badaniu tym porównano leczenie prawastatyną w dawce 40 mg/d. (leczenie stan-

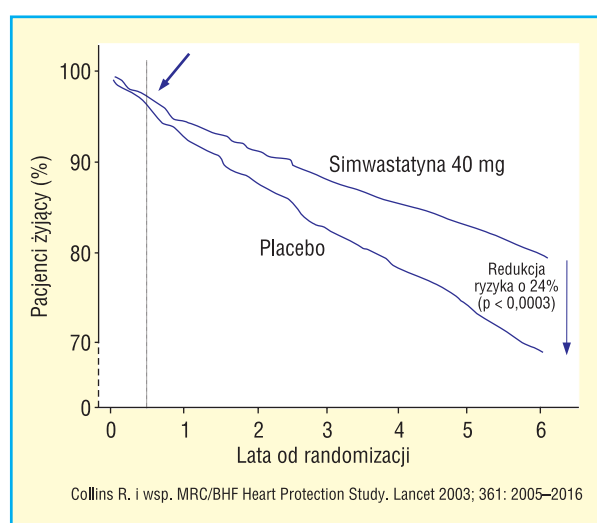
dardowe) z 80 mg atorwastatyny (terapia intensywnej) u pacjentów, których hospitalizowano z powodu zawału serca, z uniesieniem lub bez odcinka ST albo z powodu niestabilnej dławicy piersiowej w ciągu 10 dni przed randomizacją. Do badania włączono 4162 chorych, którzy oprócz statyny otrzymywali standardowe leczenie, w tym kwas acetylosalicylowy, klopidogrel i jeśli wymagała tego sytuacja — warfarynę. Pacjentów randomizowano w podwójnie ślepej próbie do grupy otrzymującej leczenie standardowe (prawastatyna w dawce 40 mg, $n = 2063$) lub intensywne (atorwastatyna 80 mg, $n = 2099$). W grupie leczonej intensywnie stężenie cholesterolu frakcji LDL zmniejszyło się o 49%, osiągając średnie stężenie 62 mg/dl (1,6 mmol/l) w czasie obserwacji, w porównaniu z 21-procentową redukcją w grupie leczonej standardowo, w której średnie stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosiło 95 mg/dl (2,46 mmol/l). Częstość występowania złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego (obejmującego: śmiertelność z wszystkich przyczyn, zawał serca i udokumentowaną niestabilną chorobę wieńcową wymagającą hospitalizacji oraz wystąpienie udaru mózgu) oceniana po 2 latach wynosiła 26,3% w grupie leczenia standardowego w porównaniu z 22,4% w intensywnej grupie terapeutycznej (16% na korzyść atorwastatyny, $p = 0,005$). Również odnotowano korzyść ze zmniejszenia częstości występowania zgonów z jakiegokolwiek przyczyny, zawału serca niezakończony zgonem lub pilnych rewaskularyzacji, w grupie leczonej aktywnie atorwastatyną (16,7% *v.* 12,9%, co oznacza zmniejszenie ryzyka o 25%, $p = 0,0004$). W badaniu PROVE-IT wykazano, że u pacjentów hospitalizowanych z powodu wystąpienia incydentu ostrego zespołu wieńcowego należy szybko i intensywnie obniżyć stężenie cholesterolu frakcji LDL do wartości < 70 mg/dl (tab. 1).

Simwastatyna — stabilna choroba wieńcowa, czyli prewencja wtórna

W badaniu *Heart Protection Study* (HPS), którym objęto 20 536 pacjentów, udowodniono, że 5-letnie stosowanie simwastatyny zmniejszyło ryzyko zgonu i poważnych incydentów naczyniowych (ryc. 1). Do tych ostatnich korzyści zaliczono zmniejszenie ryzyka poważnego incydentu wieńcowego, udaru mózgu i innych poważnych incydentów naczyniowych. Dodatkowo stwierdzono, że korzyści wynikające ze stosowania simwastatyny nie zależały od wyjściowych stężeń cholesterolu frakcji LDL [8]. Niezależnie od tego, czy wyjściowe stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosiło 130 mg/dl czy 90 mg/dl, to obniżenie go odpowiednio do 100 mg/dl i 60 mg/dl dawało istotne korzyści kliniczne.

Tabela 1. PROVE IT-TIMI-22: główne punkty końcowe badania [7]

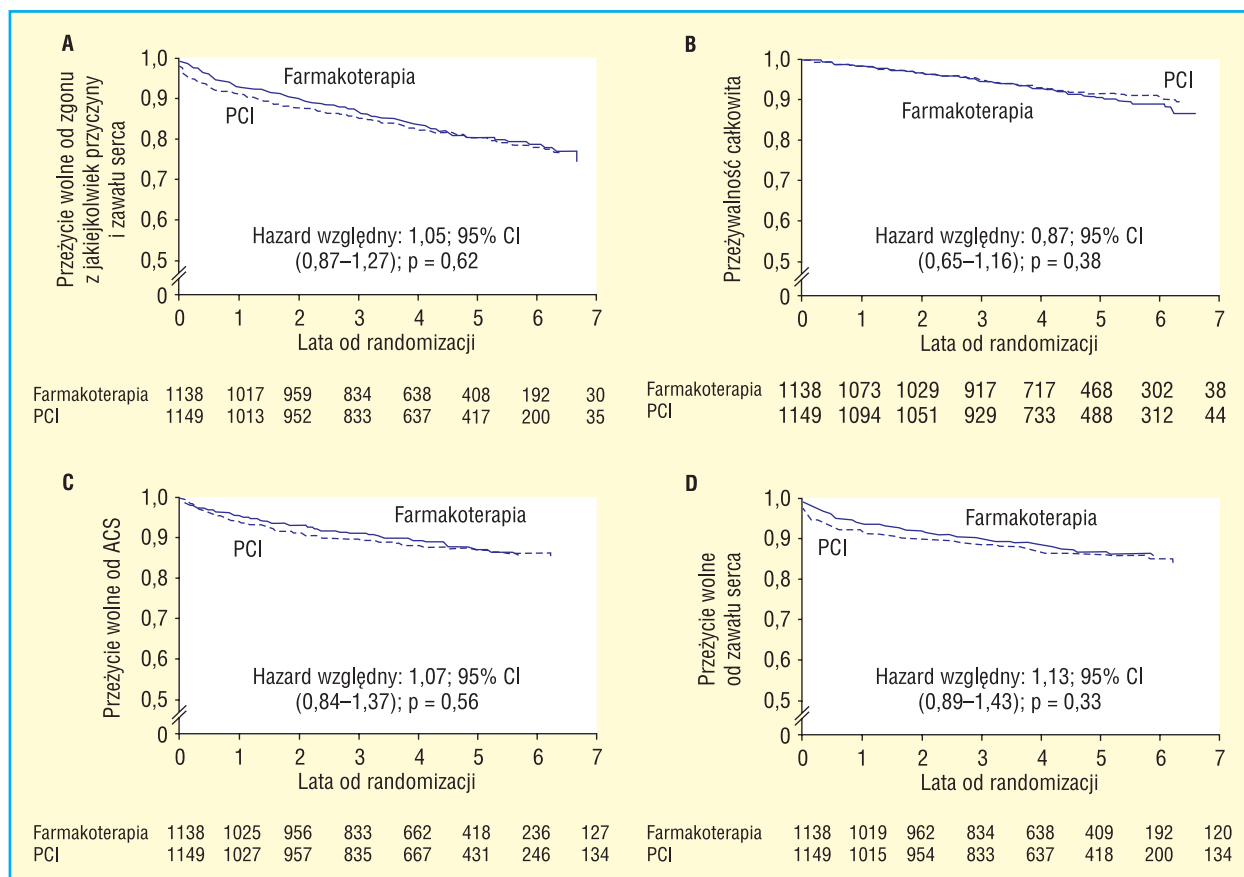
Punkt końcowy	Zmniejszenie ryzyka (%)	Zdarzenia trwające 2 lata (%)	
		Grupa	
		Intensywna	Standardowa
Śmiertelność	28	2,2	3,2
Śmierć z powodu choroby wieńcowej	30	1,1	1,4
Zawał serca	13	6,6	7,4
Zgon lub zawał	18	8,3	10,0
Rewaskularyzacja \geq 30 dni po randomizacji	14	16,3	18,8
Niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji	29	3,8	5,1

**Rycina 1.** Redukcja ryzyka poważnych incydentów naczyniowych w badaniu HPS u chorych stosujących simwastatynę w dawce 40 mg [8]

W badaniu *Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation* (COURAGE) przeprowadzonym w 2007 roku wykazano, jak ważne jest podawanie statyn chorym ze stabilną chorobą niedokrwienną serca [9]. W czasie kilkuletniej obserwacji (ok. 5 lat) nie odnotowano różnicy w częstości występowania głównego punktu końcowego. Najważniejszym punktem, podobnie jak w innych badaniach z zakresu medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence-based medicine*) był zgon z jakiegokolwiek przyczyny, czyli śmiertelność całkowita oraz zawał serca niezakończony zgonem. W badaniu COURAGE wykazano w oczywisty sposób, że podstawą leczenia jest intensywna, dobrze zaplanowana, przeprowadzona i systematycznie kontrolowana farmakoterapia. W badaniu tym bowiem porównano dwie grupy pacjentów: grupę leczoną angiopla-

styką wieńcową (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*), przy równoczesnym stosowaniu optymalnej farmakoterapii, z grupą leczoną tylko farmakologicznie. Warunkiem powodzenia terapii było rygorystyczne przestrzeganie terapii, czyli wszystkich zaleceń farmakologicznych i niefarmakologicznych. Zabieg angioplastyki był jedną z możliwych opcji terapeutycznych stosowanych w czasie intensywnego leczenia farmakologicznego. W badaniu tym wykazano, że intensywna optymalna farmakoterapia jest tak samo skuteczna jak angioplastyka wieńcowa w stabilnej chorobie wieńcowej (ryc. 2). W 2010 roku ukazało się kolejne badanie oparte na powyższym, tak zwane COURAGE-II, którego celem było sprawdzenie wpływu stosowanej terapii na modyfikację czynników ryzyka. Należy przypomnieć, że w badanych grupach oryginalnego badania, pochodzącego z 2007 roku, wszyscy pacjenci zmienili swój tryb życia i zastosowali się do podstawowego wymogu leczenia niefarmakologicznego. Poza tym dodatkowo edukowano ich w zakresie prozdrowotnego trybu życia, ale także w rozpoznawaniu objawów zaostrzeń choroby niedokrwiennej serca i również działań niepożądanych leków. Niezwykle ważną rzeczą była również edukacja lekarzy prowadzących tych chorych. Dzięki temu powstał najlepszy pod względem spójności protokół badawczy, nadal unikatowy w skali światowej.

Badanie COURAGE-II [10] przeprowadzono w celu sprawdzenia wpływu długotrwałego leczenia na redukcję czynników ryzyka. W związku z tym, podobnie jak wcześniej, zanalizowano dwie grupy: intensywnie leczoną farmakologicznie oraz grupę po wykonaniu angioplastyki wieńcowej. Oceniano wpływ leczenia na zmianę stylu życia pacjentów leczonych inwazyjnie i nieinwazyjnie. Obserwowano grupę 2287 pacjentów. Na początku badania grupy nie różniły się istotnie pod względem występowania czynników ryzyka. Stwierdzono, że zmniejsz-



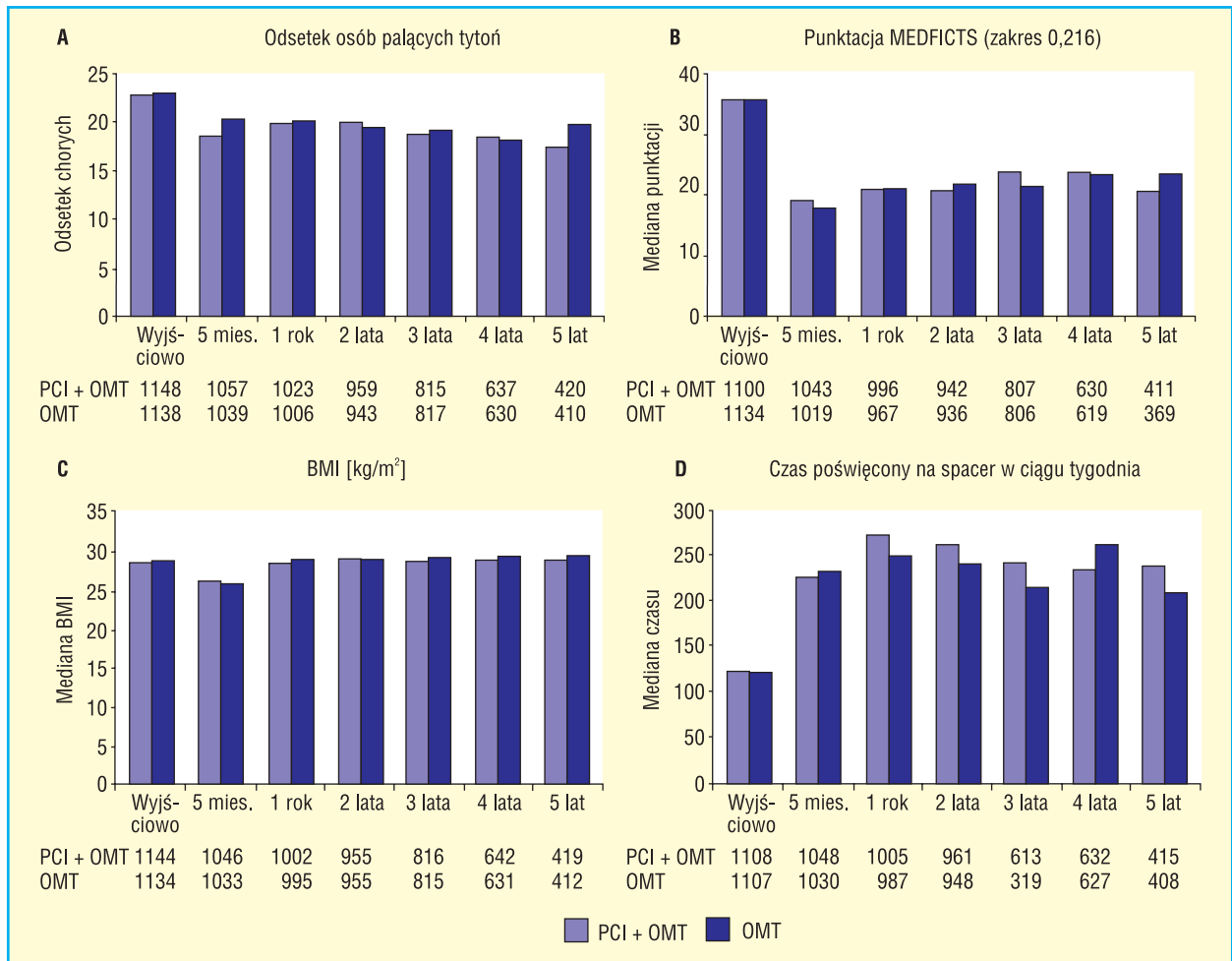
Rycina 2. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące punktów końcowych porównujące leczenie farmakologiczne (simwastatyna lub simwastatyna + ezetimib) z inwazyjnym PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przezskórna angioplastyka wieńcowa, ACS (*acute coronary syndrome*) — ostry zespół wieńcowy [9]

szła się liczba osób palących tytoń (z 23% do 19%) oraz osób, które zmniejszyły zapotrzebowanie kaloryczne o ponad 7% (zwiększono przyjmowanie wolnych kwasów tłuszczowych). Zwiększyła się także liczba pacjentów, którzy przyjmowali kwasy omega-3 [z 46% do 80% (p < 0,001)] (ryc. 3). Ponadto zwiększyła się aktywność fizyczna pacjentów. Okazało się, że 66% pacjentów (istotny statystycznie wzrost z 58%) (p < 0,001) zwiększyło swoją aktywność fizyczną o ponad 160 minut na tydzień. Stwierdzono, że wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) wzrósł z 28,8 do 29,3 przy p < 0,001. W porównaniu z badaniem wyjściowym bardziej intensyfikowano farmakoterapię i leczenie przeciwplatekcyjne zwiększyło się o 9% (z 87% do 96%), przyjmowanie beta-adrenolityków o 16% (wzrost z 69% do 85%), przyjmowanie blokerów układu RAA zwiększyło się bardzo znacznie o 26% (z 46% do 72%), a statyn najbardziej — o 29% (z 64% do 93%). W analizie parametrów hemodynamicznych u chorych stwierdzono obniżenie skurczowego ciś-

nienia tętniczego średnio ze 131 ± 0,49 mm Hg do 123 ± 0,88 mm Hg. Również obniżyło się istotnie statystycznie stężenie cholesterolu frakcji LDL ze 101 ± 0,83 mg/dl do 72 ± 0,88 mg/dl. Autorzy uznali więc, że prewencja wtórna w obydwu grupach pacjentów prowadzona zarówno przez lekarzy, jak i pielęgniarki powodowała znaczącą poprawę czynników ryzyka. Oznacza to, że optymalna farmakoterapia, która wynikła z badania COURAGE, stanowi współcześnie efektywny i bardzo skuteczny model prewencji wtórnej wśród pacjentów z przewlekłą chorobą niedokrwienną serca [10].

Rosuwastatyna — czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca, czyli prewencja pierwotna

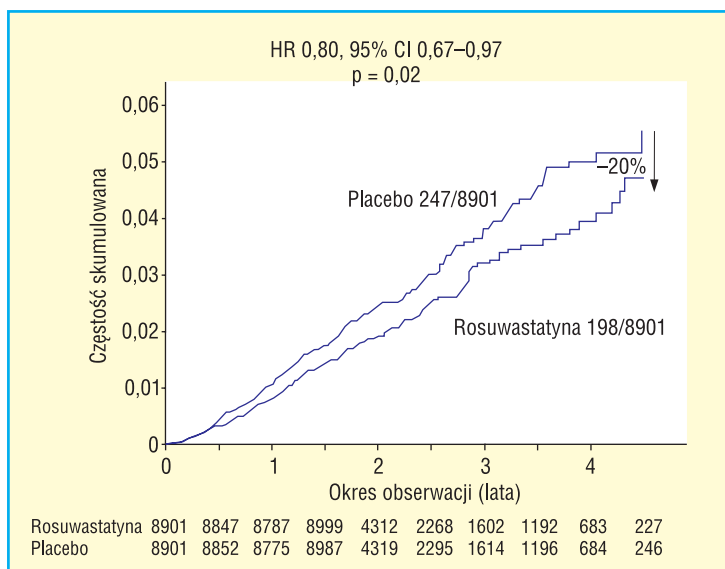
Jednym z przełomowych badań klinicznych dotyczących rosuwastatyny jest badanie *Justification for the Use of statins of Primare prevention: an Intervention Trial Evaluation Rosuvastatin* (JUPITER) [11]. Tym razem badacze postanowili stwierdzić, jak



Rycina 3. Zmiany czynników ryzyka w obydwu grupach badanych stosujących terapię kontynuowaną z badania COURAGE (simwastatyna lub simwastatyna + ezetimib) [10]; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszłokoronarna angioplastyka wieńcowa, OMT (*optimal medical treatment*) — optymalne leczenie farmakologiczne

stosowanie rosuvastatyny wpływa na ryzyko układu sercowo-naczyniowego przez wykazanie jej wpływu na stężenia CRP. Wiadomo bowiem, że CRP, wpływając na stan zapalny, bierze czynny udział w patogenezie schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Stanowi nie tylko wskaźnik zapalenia, ale jest także niezależnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej. Badanie JUPITER przeprowadzono w celu uzyskania odpowiedzi na pytanie, czy zastosowanie rosuvastatyny w populacji osób z prawidłowym stężeniem cholesterolu frakcji LDL i podwyższonym stężeniem CRP wpływa na ryzyko sercowo-naczyniowe. Do badania włączono 17 802 osób w wieku wynoszącym średnio 66 lat (dla mężczyzn > 50 lat dla kobiet > 60 lat). Osoby te randomizowano do grupy przyjmującej rosuvastatynę (8901 osób) w dawce 20 mg/d. oraz do grupy otrzymującej placebo (8901 osób), którzy nie mieli chorób sercowo-naczyniowych w wywiadzie, a u których

stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosiło < 130 mg/dl, natomiast stężenie CRP > 2 mg/l. Do badania nie zakwalifikowano osób z cukrzycą, źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym i wywiadem w kierunku nowotworów w okresie poprzedzającym 5-letni okres przed rozpoczęciem badania, a także niedoczynnością tarczycy. Za pierwotny punkt końcowy, który był złożony, przyjęto zawał serca, udar mózgu, hospitalizację z powodu ostrego zespołu wieńcowego, konieczność przeprowadzenia rewaskularyzacji wieńcowej oraz zgony sercowo-naczyniowe. Wyniki badania wykazały, że w grupie otrzymującej rosuvastatynę po 12 miesiącach uzyskano spadek stężenia cholesterolu frakcji LDL o 50% w stosunku do wyjściowego (średnie stężenie cholesterolu frakcji LDL 55 mg/dl) i redukcję stężenia CRP o 37% w porównaniu z wartościami wyjściowymi ($p < 0,001$). Natomiast leczenie rosuvastatyną nie wpływało na stężenie choleste-



Rycina 4. Redukcja śmiertelności ogólnej w badanej grupie pacjentów [11]

lu frakcji HDL. Pierwotny punkt końcowy wystąpił w grupie przyjmującej rosuwastatynę u 142 osób, natomiast w grupie otrzymującej placebo u 251, co wiązało się z 44-procentową redukcją w grupie leczonej aktywnie ($p < 0,00001$). Leczenie rosuwastatyną spowodowało istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka zawału serca ($p < 0,0002$), udaru mózgu ($p < 0,003$), rewaskularyzacji lub ostrego zespołu wieńcowego ($p < 0,00001$). Natomiast redukowało również złożony punkt końcowy zawierający zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub zgon sercowo-naczyniowy o 47% ($p < 0,00001$). Ponadto istotnie statystycznie nastąpiła redukcja śmiertelności całkowitej o 20% (ryc. 4). W badaniu tym wykazano, że grupa przyjmująca rosuwastatynę i grupa otrzymująca placebo nie różniły się istotnie poza częstością występowania poważnych działań niepożądanych — miopatia (19 chorych w grupie przyjmującej rosuwastatynę i 9 chorych w grupie otrzymującej placebo, $p = 0,82$). Rozpatrując wyniki badania JUPITER, trudno ocenić, co było ważniejszym efektem — działania hipolipemizujące czy przeciwzapalne — i co odpowiada w największym stopniu za korzyści. Wskazuje to na to, że nie można jednoznacznie rozdzielić efektu obniżania stężenia cholesterolu frakcji LDL od obniżania stężenia CRP. Na podstawie tego badania można stwierdzić, że ocena ryzyka sercowo-naczyniowego powinna uwzględniać wartości stężenia hs-CRP, a wskazania do profilaktycznego leczenia statyną pewnie będą poszerzone na populację o podwyższonym stężeniu tej cytokiny pozapalnej.

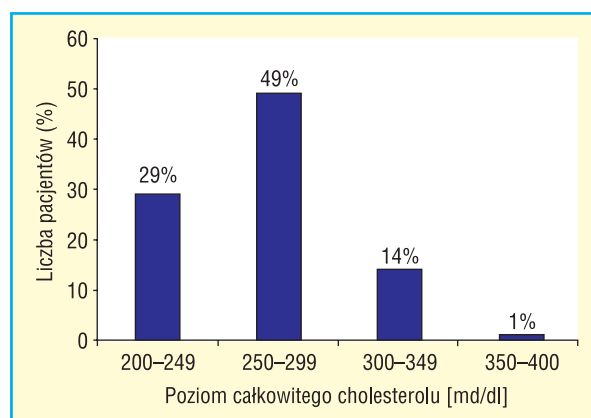
Zastosowanie simwastatyny w praktyce klinicznej

W Polsce przeprowadzono między innymi badania: Standard Podstawowej Opieki Kardiologicznej (SPOK) i Standard Terapii i Opieki Kardiologicznej (STOK), które określały skuteczność leczenia pacjentów za pomocą statyn. W badaniach tych potwierdzono, że obniżanie stężenia cholesterolu frakcji LDL zgodnie z zaleceniami kardiologicznych towarzystw naukowych jest niewystarczające. W powyższych badaniach docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL osiągnięto jedynie u 13% badanych pacjentów. Obecnie uważa się, że głównymi przyczynami takiej sytuacji są stosowanie statyn w zbyt małych dawkach, a także niedostateczna skuteczność monoterapii. Stężenie cholesterolu frakcji LDL obniża się przez podanie dawki początkowej, ale nie zawsze jest to od razu obniżenie wystarczające. Jaką więc dawkę początkową stosują polscy lekarze?

Jednym z większych badań oceniających stosowanie simwastatyny u pacjentów w poradniach Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ) i Specjalistycznych Poradniach Kardiologicznych było Ogólnopolskie Badanie Opinii o Simwastatynie (OBOS) [12]. Pierwszą grupę stanowili lekarze POZ. Program w tej grupie lekarzy trwał od stycznia 2005 do grudnia 2005 roku (OBOS-P). Z kolei w drugiej grupie lekarzy, obejmującej specjalistów z zakresu chorób wewnętrznych oraz kardiologii, program trwał od maja 2005 roku i kończył się w grudniu 2005 (OBOS-K). Badaniem objęto 212 884 pacjentów, których oceniało 8953 lekarzy. Celem szczegóło-

wym programu OBOS-P była ocena zgodności postępowania z wytycznymi europejskich oraz światowych towarzystw kardiologicznych. W badaniu oceniano stopień realizacji zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących prewencji pierwotnej i wtórnej powikłań sercowo-naczyniowych w zakresie modyfikacji stylu życia i farmakoterapii w odniesieniu do charakterystyki lekarzy i charakterystyki leczonych chorych. Badanie miało charakter ankietowy i odbywało się w poradniach ogólnej podstawowej opieki zdrowotnej. W programie brali udział lekarze POZ, którzy wyrazili zgodę na badanie i wprowadzali dane dotyczące pacjentów z czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca lub z wysokim 10-letnim ryzykiem zgonu sercowo-naczyniowego według *EuroSCORE-European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* (EUROSCORE). W ramach tego badania uzyskano 177 059 ankiet wypełnionych przez 7559 lekarzy. Pacjenci byli w średnim wieku 65 ± 28 lat, 51% to mężczyźni. Na podstawie analizy danych okazało się, że u 89% pacjentów stwierdzono podwyższone (> 200 mg/dl) stężenie cholesterolu całkowitego. Występowanie kolejnych czynników ryzyka kształtowało się następująco: nadciśnienie tętnicze (wartości progowe uznano na podstawie ESC i Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego za $RR > 140/90$ mm Hg) — 74%, cukrzyca — 29%, palenie tytoniu — 38%; wiek: mężczyźni ≥ 45 lat, kobiety ≥ 55 lat — 68%, otyłość brzuszna — 42%, choroba niedokrwienno serca wśród najbliższych krewnych — 32%, inne — 3%. Okazało się, że podwyższone wartości cholesterolu występowały z następującą częstością: cholesterol o wartości 200–249 mg/dl w 29% przypadków, 250–299 mg/dl w 49%, 300–349 mg/dl w 14%, 350–400 mg/dl w 1% przypadków. Dane pochodzące z tej części analizy przedstawiono na rycinie 5.

Celem kolejnego ramienia (OBOS-K) była ocena częstości stosowania simwastatyny w dawce 40 mg przez lekarzy specjalistów z zakresu kardiologii i chorób wewnętrznych. Ponadto próbowano ocenić korzyści terapeutyczne płynące ze stosowania takiej dawki simwastatyny. Badanie, podobnie jak poprzednie, miało charakter ankietowy i toczyło się w drugiej połowie 2005 roku. W programie brali udział lekarze specjaliści oraz lekarze z oddziałów internistycznych z całej Polski, którzy w swojej praktyce stosowali leki zalecane w prewencji wtórnej. Na podstawie odpowiednio przygotowanych ankiet wprowadzali oni dane dotyczące stosowania statyn u pacjentów w prewencji wtórnej choroby niedokrwiennej serca oraz u pacjentów z hipercholesterolemią. W sumie uzyskano 35 825 ankiet wy-

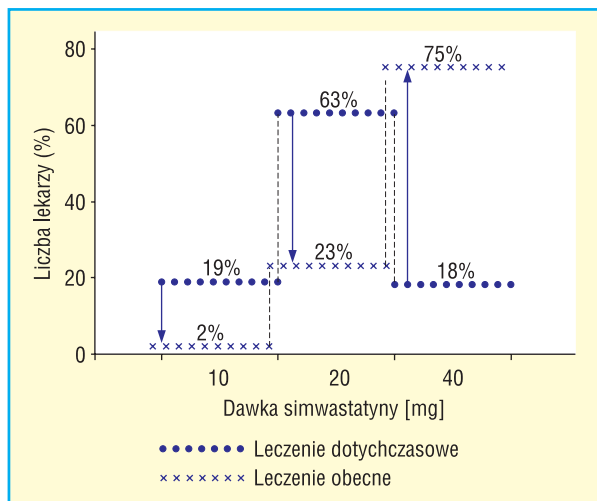


Rycina 5. Rozkład stężenia całkowitego cholesterolu w badaniu OBOS-P [12]

pełnionych przez 1394 lekarzy. Pacjenci włączeni do analizy mieli 36–88 lat, 57% to byli mężczyźni.

W początkowej fazie badania lekarze stosowali simwastatynę w dawce 10 mg u 19 chorych, simwastatynę w dawce 20 mg u 63%, simwastatynę w dawce 40 mg u 18%. Ponadto stosowali atorwastatynę w dawce 10 mg u 13%, atorwastatynę w dawce 20 mg u 6%, lowastatynę w dawce 20 mg u 8%, lowastatynę w dawce 40 mg u 2%. W badaniu przeanalizowano również stężenie cholesterolu frakcji LDL. Aż u 58% pacjentów stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosiło < 130 mg/dl, u 25% < 110 mg/dl, u 15% < 100 mg/dl i u 2% < 70 mg/dl. W końcowej fazie badania, kiedy lekarze mogli zmieniać dawki statyn, okazało się, że większość z nich tak zrobiła (ryc. 6). Zatem simwastatynę w dawce 10 mg stosowało 2% lekarzy, simwastatynę w dawce 20 mg 23% i aż 75% lekarzy specjalistów stosowało simwastatynę w dawce 40 mg. Zmianę stosowanych zakresów dawek simwastatyny przedstawiono na rycinie 6.

Na podstawie analizy tego wykresu można stwierdzić, że procent stosowanych małych dawek simwastatyny, czyli 10 i 20 mg, zmalał pod wpływem badania. W pierwszej grupie dla dawki 10 mg z 19% dawka zmalała tylko do poziomu 2%, natomiast dla dawki większej z 63% do 23%. Stało się to kosztem dawki największej, czyli 40 mg, która wzrosła z 18% aż do 75%. Specjaliści w wyborze odpowiedniej dawki kierowali się przede wszystkim wyjściowym stężeniem cholesterolu frakcji LDL w surowicy, stanem klinicznym pacjenta (chory z objawową miażdżycą tętnic, chory z czynnikami ryzyka miażdżycy tętnic), zalecanymi docelowymi stężeniami cholesterolu frakcji LDL w surowicy (35% badanych), 26% kierowało się także stężeniem cholesterolu całkowitego, 17% — tylko zalecany-



Rycina 6. Zmiana stosowanych dawek w końcowej fazie badania w ramieniu OBOS-K [12]

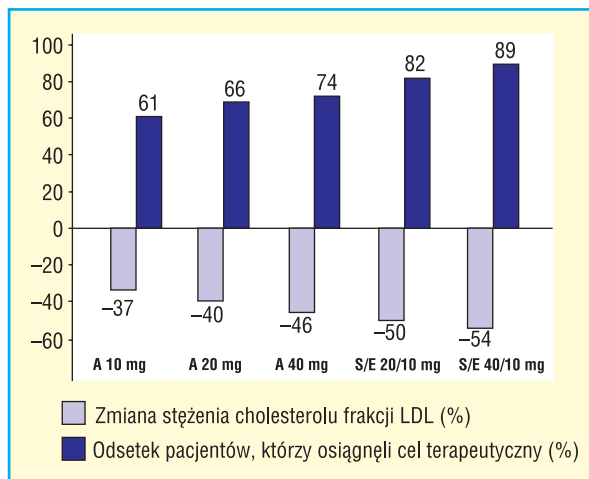
mi docelowymi stężeniami cholesterolu frakcji LDL w surowicy, a 13% stosowało dawkę standardową u wszystkich chorych.

Analizując wszystkie dostępne dane w zakresie obydwu badań, należy stwierdzić, że częstość występowania poszczególnych czynników ryzyka, mimo pracy wielu epidemiologów, pozostaje cały czas na tym samym poziomie. Zauważalna jest tendencja do spadku liczby osób palących tytoń przy wzroście, niestety, odsetka osób z zaburzeniami lipidowymi. Dlatego problem hiperlipidemii jest bardzo istotny. Z tego względu istnieją restrykcyjne zalecenia dotyczące obniżania stężenia cholesterolu frakcji LDL. W dużych badaniach klinicznych udowodniono, że obniżenie cholesterolu do średnich wartości poniżej 70–80 mg/dl wiąże się z zahamowaniem progresji miażdżycy w tętnicy wieńcowej, czego nie obserwowano w grupie ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL około 110 mg/dl. Jeśli jednak, mimo usilnych starań, pacjent nie może osiągnąć wartości docelowej dla cholesterolu frakcji LDL, należy zastosować terapię łączoną.

Zastosowanie terapii skojarzonej

Skojarzenie statyny i ezetimibu

W praktyce klinicznej częste są przypadki, gdy nie można uzyskać docelowych wartości cholesterolu frakcji LDL, stosując maksymalną dawkę statyny. Rozwiązaniem w takich przypadkach mogłoby być równoległe zastosowanie innego preparatu



Rycina 7. Wpływ atorwastatyny i simwastatyny zastosowanych w terapii skojarzonej na stężenie cholesterolu frakcji LDL i osiągnięcie celów terapeutycznych w badaniu *Lipid-altering efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia and metabolic syndrome* (VYMET), S/E — simwastatyna/ezetimib [9] [13]

obniżającego stężenie cholesterolu, ale działającego na podstawie odmiennego mechanizmu metabolicznego. Takim lekiem może być ezetimib, inhibitor jelitowej absorpcji cholesterolu pokarmowego [13]. W 2010 roku ukazały się wyniki skojarzonego stosowania statyny i ezetimibu u chorych z hipercholesterolemią i cukrzycą. Bardini i wsp. [14] przedstawili wyniki 6-tygodniowej terapii skojarzonej przy użyciu ezetimibu w dawce 10 mg i simwastatyny w dawce 20 mg w porównaniu z simwastatyną w dawce 40 mg. Uzyskali wyraźniejszą redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL (–32,2% v. 20,8%, $p < 0,01$) i cholesterolu całkowitego (–20,6% v. –13,2%, $p < 0,01$) z podobną dobrą tolerancją terapii jak w obydwu grupach. Dobre wyniki takiego modelu terapii skojarzonej stały się podstawą opracowania złożonego preparatu ezetimib/simwastatyna w jednej tabletkie (EZE/SIMVA), który zastosowano w grupie ponad 1500 osób z pierwotną hipercholesterolemią (w Polsce dostępna jako produkt nierefundowany). Rezultaty w postaci obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL, jak pokazało z kolei badanie VYMET, uzyskane w ciągu 12 tygodni terapii przy użyciu różnych dawek preparatu, były wyraźnie korzystniejsze niż przy stosowaniu samej simwastatyny lub ezetimibu, przy takiej samej tolerancji preparatu (ryc. 7).

Podsumowanie

Podsumowując zasady stosowania odpowiednich statyn we współczesnej kardiologii, należy stwierdzić, że w ostrych zespołach wieńcowych lekiem pierwszego wyboru najczęściej jest atorwastatyna w dawce 80 mg. W tej grupie chorych przeprowadzono najwięcej badań dotyczących atorwastatyny, a najlepsze korzyści osiągnięto w badaniach MIRACL i PROVE-IT. Simwastatynę należy wybierać w prewencji wtórnej, a więc u chorych ze stabilną chorobą niedokrwienną serca. Wynika to z jej wysokiej skuteczności potwierdzonej w przełomowych badaniach — *Scandinavian Simvastatin Survival Study Group* (4S), HPS i COURAGE. Należy pamiętać, że optymalna dawka, dająca najlepszy stosunek skuteczności do bezpieczeństwa, to 40 mg. Po przeprowadzeniu badania JUPITER stwierdzono, że w leczeniu chorych z czynnikami ryzyka (prewencja pierwotna), najwłaściwsze wydaje się stosowanie rosuwastatyny w dawce 20 mg. Coraz bardziej restrykcyjne zalecenia zmuszają bowiem lekarzy do obniżenia cholesterolu do średnich wartości poniżej 70–80 mg/dl i mniej. Najnowsze doniesienia sugerują, że optymalne stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosi nawet 50–70 mg/dl. Dlatego też stwierdzenie profesora O’Keefe *Lower is better and physiological normal* cały czas jest aktualne [15]. Aby to jednak uzyskać, należy stosować odpowiednie dawki statyn. Tylko przyjmowanie właściwej dawki, zapewniającej dodatkowo silniejszy efekt plejotropowy, zapewnia osiągnięcie twardych punktów końcowych i istotnie obniża śmiertelność. Dlatego należy przyjmować te same dawki leków, które stosowano w badaniach. Jeśli dawka będzie odbiegać od stosowanych we wspomnianych badaniach, lekarz nie przyczyni się do uzyskania takich samych efektów, jakie osiągnęli badacze w odpowiednich kontrolowanych i randomizowanych badaniach. Powinna zatem obowiązywać zasada, że jeśli lekarz pragnie osiągnąć takie same efekty, jak w badaniu, musi stosować takie same dawki leku, jak w przeprowadzonym badaniu. Niestety, odstępstwa od tej zasady długo nie będzie. Właśnie o takie postępowanie terapeutyczne apelują obecnie wszystkie Towarzystwa Kardiologiczne na świecie, nakazując swoim członkom zachowanie w czasie leczenia zasad zgodnych z EBM.

Piśmiennictwo

1. Kozłowski D. Miejsce statyn we współczesnej kardiologii. *Folia Cardiol. Exc.* 2008; 3: 55–61.
2. Neaton J.D., Wenworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152: 56–64.
3. Marketou M.E., Zacharis E.A., Nikitovic D. i wsp. Early effects of simvastatin versus atorvastatin on oxidative stress and proinflammatory cytokines in hyperlipidemic subjects. *Angiology* 2006; 57: 211–218.
4. Strazzullo P., Kerry M.S., Barbato A. i wsp. Do statins reduce blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2007; 49: 792–798.
5. Hernandez-Perera O., Perez Sala D., Navarro-Antolin J. i wsp. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin on the expression of endothelial nitric oxide synthase i vascular endothelial cells. *J. Clin. Invest.* 1998; 101: 2711–2719.
6. Schwartz G., Olsson A., Ezekowitz M. i wsp. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes (MIRACL). *JAMA* 2001; 285: 1711–1718.
7. Cannon C., Braunwald E., McCabe C. i wsp. Comparison of Intensive and Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes (PROVE IT-TIMI 22). *New Engl. J. Med.* 2004; 350: 1459–1504.
8. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
9. Kereiakes D.J., Teirstein P.S., Sarembock I.J. i wsp. The truth and consequences of the COURAGE trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 1598–1603.
10. Maron D., Boden W.E., O’Rourke R.A. i wsp. Intensive multifactorial intervention for stable coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 1348–1358.
11. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. i wsp. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2195–2207.
12. Kozłowski D. Analiza badań ankietowych oceniających stopień realizacji zaleceń prewencyjnych wśród lekarzy podstawowej i specjalistycznej opieki zdrowotnej. *Geriatr. Pol.* 2006; 2: 99–104.
13. Reckless J., Henery P., Pomykal T. Lipid-altering efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin versus atorvastatin in patients with hipercholesterolemia and metabolic syndrome (from the VYMET study). *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62: 539–554.
14. Bardini G., Giorda C.B., Pontiroli A.E., Le Grazie C., Rotella C.M. Ezetimibe + simvastatin versus doubling the dose of simvastatin in high cardiovascular risk/diabetics: a multicenter, randomized trial (the LEAD study). *Cardiovasc. Diabet.* 2010; 9: 20, 2–8.
15. Banach M., Filipiak J.K., Opolski K. Aktualny stan wiedzy na temat statyn. *Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań* 2008.