

Statyny 25 lat w kardiologii prewencyjnej

Statins 25 years in preventive cardiology

Barbara Cybulska^{1,2}, Longina Kłosiewicz-Latoszek^{1,3}

¹Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa

²Szkoła Zdrowia Publicznego, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

³Zakład Medycyny Zapobiegawczej i Higieny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

WSTĘP

Mija 25 lat odkąd pierwsza statyna, jaką była lowastatyna, weszła do terapii zmniejszającej stężenie cholesterolu. Później doszły kolejne, tj. simwastatyna, prawastatyna, fluwastatyna, atorwastatyna oraz niedawno rosuwastatyna i pitawastatyna. Leki te okazały się nie tylko bardzo skuteczne w redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL (LDL-C), ale przede wszystkim zrewolucjonizowały profilaktykę chorób sercowo-naczyniowych. Okazało się bowiem, że spełniają wszystkie wymagania medycyny opartej na faktach — od redukcji epizodów wieńcowych i udarów mózgu, aż do zmniejszania zgonów wieńcowych i zgonów ogółem. Ten ostatni najtwardszy dowód korzyści zaobserwowano w 4 randomizowanych badaniach klinicznych pod akronomami 4S [1], HPS [2], LIPID [3] i JUPITER [4]. W pierwszych dwóch stosowano simwastatynę, w trzecim prawastatynę, a w czwartym rosuwastatynę. Badania 4S i LIPID były próbami klinicznymi prewencji wtórnej, HPS — prewencji pierwotnej dużego ryzyka i prewencji wtórnej, a JUPITER — prewencji pierwotnej u osób z małym stężeniem LDL-C i zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CPR). Trzeba dodać, że w grupach kontrolnych wszystkich 4 badań stosowano placebo.

Podjęliśmy się napisania tego artykułu także dlatego, że jako lipidolożki uczestniczyliśmy w badaniach przedrejestracyjnych lowastatyny w Polsce [5, 6]. Otworzyły one drogę pierwszej statynie do stosowania u polskich pacjentów, która zresztą jak się później okazało w badaniu AFCAPS/TextCAPS, była skuteczna w zmniejszaniu ryzyka (prewencja pierwotna) u pacjentów z dużym stężeniem LDL-C (śr. 192 mg/dl) [7].

Nie sposób nie wspomnieć we wstępie o pierwszym randomizowanym badaniu klinicznym ze statyną (simwastatyna 20–40 mg/d.), jakim było *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S), które w historii prób klinicznych z tymi lekami zostało uznane za przełomowe [1]. Znakomite wyniki 4S nie powtórzyły się już nigdy. Dlaczego tak się stało? Ta próba

kliniczna dotyczyła pacjentów z bardzo dużym ryzykiem. Byli to chorzy po zawale serca (79%) lub z dławicą piersiową ze stosunkowo wysokim średnim stężeniem LDL-C, tj. 188 mg/dl, których leczenie odbiegało daleko od aktualnych standardów postępowania. Grupa interwencyjna była kontrolowana placebo, a nie jak to jest od dłuższego czasu wymagane ze względów etycznych, słabszą statyną lub tą samą, ale w mniejszej dawce. W rezultacie obserwowano po 5,4 roku (mediana) w grupie przyjmujących statynę, w porównaniu z grupą placebo, nie tylko redukcję głównych epizodów wieńcowych o 34% (95% CI 25–41; $p < 0,00001$), ale także zgonów wieńcowych o 42% (95% CI 27–54) i ich kosztem zgonów ogółem o 30% (95% CI 15–42; $p = 0,0003$).

WPLYW STATYN NA LIPIDY

Statyny są lekami silnie redukującymi stężenie LDL-C w mechanizmie hamowania syntezy cholesterolu w wątrobie. Zmniejszenie wewnątrzkomórkowej puli cholesterolu powoduje nasilenie aktywności receptorów LDL na hepatocytach i tym samym klirensu lipoprotein zawierających apolipoproteinę B. Należą do nich LDL, IDL (lipoproteiny o pośredniej gęstości), remnanty VLDL i VLDL. Ponadto leki te wywierają umiarkowany wpływ na sekrecję VLDL z wątroby (zmniejszenie) oraz ekspresję apolipoproteiny AI (zwiększenie) i sekrecję HDL (zwiększenie).

W Polsce aktualnie stosuje się 3 statyny. Są to, wg kolejności pojawienia się na rynku farmaceutycznym, simwastatyna, atorwastatyna i rosuwastatyna. W znanym porównawczym badaniu STELLAR oceniano ich skuteczność w redukcji stężenia LDL-C i triglicerydów (TG) oraz zwiększania cholesterolu frakcji HDL (HDL-C), w zależności od dawki [8]. Simwastatyna, atorwastatyna i rosuwastatyna po 6 tygodniach stosowania w dawce 10 mg/d. zmniejszały stężenie LDL-C odpowiednio o 28,3%, 36,8% i 45,8%, 20 mg/d. — o 35%, 42,6% i 52,4%, a 40 mg/d — o 38,8%, 47,8% i 55%. W dawce

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Barbara Cybulska, Instytut Żywności i Żywienia, ul. Powsińska 61/63, 02–903 Warszawa, e-mail: barbara.cybulska@wp.pl

Praca wpłynęła: 26.05.2011 r. Zaakceptowana do druku: 02.06.2011 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

80 mg/d. występują simwastatyna i atorwastatyna. Skuteczność hipolipemizująca tej dawki, w stosunku do LDL-C, wynosi dla simwastatyny 45,8%, a dla atorwastatyny 51,1%.

Najsłabsza pod względem redukcji TG jest simwastatyna, natomiast atorwastatyna i rosuvastatyna mają podobny efekt hipolipemizujący. W dawce 10 mg/d. atorwastatyna powoduje spadek stężenia TG średnio o 20%, a rosuvastatyna o 19,8%, w dawce 20 mg/d. — odpowiednio o 22,6% i 23,7%, a w dawce 40 mg/d. — o 26,8% i 26,1%. Przyjmowanie 80 mg atorwastatyny na dzień powoduje redukcję TG prawie o 30% (28,2%).

Najsilniej stężenie HDL-C zwiększa rosuvastatyna. W dawkach 10 mg, 20 mg i 40 mg na dzień średnio odpowiednio o 7,7%, 9,5% i 9,6%. Atorwastatyna wraz ze wzrostem dawki powoduje spadek stężenia tego lipidu.

W niedawno opublikowanym badaniu pod akronimem VOYAGER porównano skuteczność rosuvastatyny, atorwastatyny i simwastatyny w osiąganiu stężenia LDL-C < 100 mg/dl i < 70 mg/dl, w zależności od dawki i wyjściowego stężenia tego lipidu, tj. < 130 mg/dl, 130–160 mg/dl i \geq 160 mg/dl [9]. Co oczywiste największy odsetek pacjentów osiągał cele terapeutyczne w następstwie przyjmowania rosuvastatyny, a najmniejszy w następstwie leczenia simwastatyną. Im silniejsza była statyna i im mniejsze były wyjściowe stężenia LDL-C, tym łatwiej było uzyskać docelową wartość LDL-C i odwrotnie — im słabsza statyna i im większa wyjściowa wartość LDL-C, tym trudniej.

STATYNY A RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE

Z badań klinicznych ze statynami wynika, że im mniejsze stężenie LDL-C osiągnięto, tym mniejsze było ryzyko epizodów sercowo-naczyniowych. Wcześniejsza obserwacja z badania PROVE IT-TIMI 22, wskazująca wyraźnie na tę zależność wśród uczestników jednej próby klinicznej [10], została ostatnio potwierdzona w metaanalizie 26 randomizowanych prób klinicznych prewencji wtórnej i pierwotnej ze statynami, w których uczestniczyło 170 000 pacjentów [11]. Jest to kolejna metaanaliza grupy badaczy *Cholesterol Treatment Trialists* (CTT). Poprzednia została opublikowana w 2005 r. i dotyczyła 14 randomizowanych badań klinicznych z udziałem 90 656 osób [12].

W aktualnej metaanalizie osobno przedstawiono wyniki dla 5 prób klinicznych ($n = 39\ 612$ pacjentów), w których porównano intensywną terapię statynami z umiarkowanym leczeniem i osobno wyniki 21 badań ($n = 126\ 526$ pacjentów) porównujących skuteczność kliniczną statyn z inną interwencją (w 16 badaniach osoby w grupach kontrolnych przyjmowały placebo) [11]. Ponadto przeanalizowano wyniki obu rodzajów badań łącznie.

Bardziej intensywna terapia, w porównaniu z umiarkowaną, spowodowała dodatkowy spadek LDL-C o 0,51 mmol/l, co wiązało się ze znamiennej redukcją ryzyka głównych zdarzeń sercowo-naczyniowych o 15% (95% CI 11–18). Obejmują one istotną redukcję zgonu wieńcowego i zawału serca bez zgonu łącznie,

rewaskularyzacji wieńcowej i udaru mózgu. W przeliczeniu na 1 mmol spadku stężenia LDL-C ryzyko epizodu sercowo-naczyniowego było mniejsze o 28% (95% CI 22–34; $p < 0,0001$). We wspomnianych 21 badaniach ze statynami (statyna v. kontrola) redukcja występowania epizodów sercowo-naczyniowych, w stosunku do zmniejszenia LDL-C o 1 mmol/l, była podobna i wynosiła 21% (95% CI 19–23; $p < 0,0001$).

Na szczególnie podkreślenie zasługuje obserwacja braku zależności redukcji ryzyka od wyjściowego stężenia LDL-C. Dotyczyło to obu metaanaliz, wielkość redukcji zagrożenia epizodem sercowo-naczyniowym była proporcjonalna do spadku LDL-C. Korzyść kliniczną odnieśli również pacjenci z wyjściowym stężeniem tego lipidu < 2,0 mmol/l. To odkrycie wspiera pogląd, że głównym mechanizmem prewencyjnego działania statyn jest zmniejszenie stężenia LDL-C i potwierdza jego kluczową rolę jako bezpośredniego czynnika ryzyka.

We wszystkich 26 badaniach łącznie było o 10% mniej zgonów ogółem, głównie kosztem redukcji zgonów wieńcowych o 20% i z innych przyczyn sercowych o 11%. Wyniki te są znamienne i odnoszą się do zmniejszenia LDL-C o 1 mmol/l. Obserwowano również o 16% mniej udarów mózgu (95% CI 11–21; $p < 0,0001$).

Co ważne, ze względu na bezpieczeństwo terapii, nie było niekorzystnego wpływu na ryzyko zgonu z powodu nowotworu lub z innych przyczyn pozanaczyniowych. W odniesieniu do występowania rhabdomiolizy, to u osób intensywnie leczonych statynami odnotowano 14 przypadków, a wśród leczonych umiarkowanie — 6 przypadków, natomiast w 21 badaniach ze standardową terapią powikłanie to wystąpiło u 14 pacjentów, a w grupach kontrolnych u 9. W metaanalizie CTT nie oceniano występowania takich działań niepożądanych, jak miopatia, nowe przypadki cukrzycy i dysfunkcja wątroby.

Podsumowując, ostatnia metaanaliza CTT wykazała: duże korzyści kliniczne z osiągnięcia małego stężenia LDL-C i bezpieczeństwo terapii w zakresie ocenianych parametrów. Potwierdzono hipotezę, że ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych maleje proporcjonalnie do redukcji stężenia LDL-C, bez wartości progowej, poniżej której ryzyko dalej się nie zmniejsza. Terapia okazała się bezpieczna w zakresie ocenianych parametrów, tj. występowania nowotworów i rhabdomiolizy. Dzięki silnym statynom, takim jak rosuvastatyna i atorwastatyna, możliwe jest dzisiaj osiągnięcie małego stężenia LDL-C u większości pacjentów z grupy dużego ryzyka.

Mimo przekonujących wyników w zakresie dodatkowych korzyści klinicznych z osiągania małych (coraz mniejszych) stężeń LDL-C i bezpieczeństwa zarówno samej terapii statynami, jak i takich stężeń, nadal istnieje problem granicy zmniejszania stężenia LDL-C.

Odpowiedź na to próbują znaleźć badacze JUPITER w pracy pod znamienym tytułem „*Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low density lipoprotein cholesterol < 50 mg/dl with rosuvastatin*” [13]. Jak wia-

domo, JUPITER było próbą kliniczną, w której stosowano rosuwastatynę w dawce 20 mg/d. lub placebo u 17 802 zdrowych osób ze stężeniem hs-CRP \geq 2 mg/l i LDL-C $<$ 130 mg/dl. W okresie 2 lat obserwacji (mediana) wskaźniki występowania głównego punktu końcowego (zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar mózgu, rewaskularyzacja tętnic, niestabilna dławica piersiowa łącznie) wynosiły odpowiednio dla grupy placebo (n = 8150), pacjentów leczonych rosuwastatyną, którzy osiągnęli średnie stężenie LDL-C 70 mg/dl ($>$ 50 mg/dl; n = 4000) i tych, którzy osiągnęli stężenie tego lipidu 44 mg/dl ($<$ 50 mg/dl; n = 4154) — 1,18; 0,86 i 0,44 na 100 osobo-lat.

Występowanie działań niepożądanych było podobne w grupach rosuwastatyny i placebo. Częstość mialgii, osłabienia mięśni i miopatii nie różniła się znamienne między pacjentami leczonymi rosuwastatyną, którzy osiągnęli LDL-C $<$ 50 mg/dl i tymi z LDL-C $>$ 50 mg/dl. Nie było także różnicy między grupami rosuwastatyny i placebo pod względem występowania objawów psychiatrycznych, męczliwości, neuropatii obwodowej, nowotworów, hematurii, proteinurii i niewydolności nerek. Hematurię obserwowano znamienne częściej u pacjentów leczonych rosuwastatyną, którzy osiągnęli LDL-C $<$ 50 mg/dl, w porównaniu z placebo, natomiast przypadków depresji i raka jelita grubego było znamienne mniej. Krwotoczny udar mózgu rozpoznano u 8 osób w grupie placebo i u 5 w grupie rosuwastatyny, w tym u 4 osób, które osiągnęły LDL-C $>$ 50 mg/dl i u 1 z LDL-C $<$ 50 mg/dl.

Podsumowując, przedstawiona analiza badaczy JUPITER pokazuje większą korzyść kliniczną z uzyskania, w wyniku terapii statyną, stężenia LDL-C $<$ 50 mg/dl niż LDL-C $>$ 50 mg/dl. Ponadto okazało się to bezpieczne. Jednak autorzy słusznie nie odważyli się na propozycję docelowego stężenia tego lipidu $<$ 50 mg/dl. Jest to dopiero pierwsza obserwacja, wprawdzie u dużej liczby osób, jednak ograniczona w czasie do 2 lat.

Z badania TNT wynika zaś inna praktycznie ważna obserwacja, że intensywne leczenie, w porównaniu z umiarkowanym (atorwastatyna 80 mg/d. v. atorwastatyna 10 mg/d.), u osób ze stabilną chorobą wieńcową hamuje występowanie kolejnych zawałów serca [14]. Redukcja ryzyka pierwszego zawału wynosiła 19%, drugiego 21%, trzeciego 24% i czwartego 28%. Różnice są istotne statystycznie. Spostrzeżenie to potwierdziło się, w stosunku do występowania epizodów sercowo-naczyniowych, w badaniu IDEAL, w którym porównano skuteczność kliniczną atorwastatyny w dawce 80 mg/d. z simwastatyną w dawce 20–40 mg/d. [15]. Wyniki obu badań TNT i IDEAL wskazują, że chorzy, u których występują liczne zdarzenia sercowo-naczyniowe, odnoszą ciągłą korzyść z długoterminowej intensywnej terapii hipolipemizującej.

WPLYW STATYN NA MIAŻDŻYCE TĘTNIC WIEŃCOWYCH

Zależność zmniejszenia ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych, w tym wieńcowych, od osiągniętego stężenia LDL-C i wielkości jego redukcji (%), w następstwie przyjmowania statyn,

koresponduje z zależnością zahamowania progresji miażdżycy tętnic wieńcowych i wystąpienia regresji, również od wielkości korzystnych zmian tego lipidu (osiągnięty LDL-C i % redukcji). Dowodów na to dostarczyła analiza wyników 6 badań z wykorzystaniem angiografii wieńcowej, w której oceniono zachowanie się zwężenia tętnicy wieńcowej (% zmian/rok) pod wpływem statyn [16]. W analizie uwzględniono badania: PLAC I, CCAIT, MARS, LCAS, MASS i ASTEROID, w których odpowiednio stosowano prawastatynę, lowastatynę, simwastatynę, fluwastatynę i rosuwastatynę. W 5 pierwszych próbach zaobserwowano zahamowanie progresji miażdżycy proporcjonalnie do osiągniętego stężenia LDL-C i jego zmiany (%), a w ostatnim regresję. W ASTEROID redukcji wyjściowego stężenia LDL-C o 53,2%, pod wpływem rosuwastatyny w dawce 40 mg/d., i osiągnięciu średniego stężenia tego lipidu 60,8 mg/dl towarzyszyła po 2 latach terapii regresja miażdżycy (zmniejszenie średnicy zwężenia 0,7%/rok) [17]. W badaniu tym oceniano również objętość blaszki miażdżycowej za pomocą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS). Dwuletnie leczenie rosuwastatyną spowodowało zmniejszenie średniej jej procentowej objętości o 1% [18]. W ASTEROID ze względów etycznych nie było grupy placebo.

Trzeba również dodać, że we wszystkich 6 badaniach korzystny wpływ na zachowanie się miażdżycy u osób leczonych statynami miała nie tylko zmiana stężenia LDL-C, ale także zmiana stężenia HDL-C, tzn. jego wzrost, wyrażony osiągniętą wartością i zwiększenie w procentach.

Ostatnio porównano wpływ intensywnej terapii atorwastatyną w dawce 80 mg/d. lub rosuwastatyną w dawce 40 mg/d. na miażdżycę tętnic wieńcowych (IVUS) u 1039 pacjentów z chorobą wieńcową [19]. Po 104 tygodniach stwierdzono, że w grupie stosującej rosuwastatynę, w porównaniu z leczonymi atorwastatyną, stężenie LDL-C było mniejsze, a stężenie HDL-C większe. Nie stwierdzono znamiennych różnic w stopniu regresji miażdżycy [główny punkt końcowy: procent objętości blaszki (PAV)]. Stwierdzono większy wpływ rosuwastatyny na dodatkowy punkt końcowy, czyli całkowitą objętość blaszki (TAV). Oba leki powodowały regresję zmian miażdżycowych u większości pacjentów, czyli u 68,5% w grupie leczonej rosuwastatyną i u 63,2% stosujących atorwastatynę, biorąc pod uwagę PAV (p = 0,07) oraz odpowiednio 71,3% i 64,7 dla TAV (p = 0,02). Ponadto rzadko występowały działania niepożądane. Należy podkreślić, że korzystny wpływ na miażdżycę tętnic wieńcowych miało także stężenie HDL-C osiągnięte w wyniku leczenia statynami i jego zmiana odsetkowa.

WPLYW STATYN PRZED ZABIEGIEM REWASKULARYZACYJNYM NA RYZYKO OKOŁOZABIEGOWEGO ZAWAŁU SERCA

Obciążenie dużą dawką atorwastatyny przed przezskórną interwencją wieńcową (PCI) chroni pacjentów przed okołozabiegowym zawałem serca. Dotyczy to zarówno osób nieleczonych uprzednio statyną (badania ARMYDA) [20], ARMYDA-ACS) [21], jak i leczonych (ARMYDA-RECEPTURE) [22].

W badaniu ARMYDA [20] uczestniczyli pacjenci z dławicą piersiową stabilną, w ARMYDA-ACS [21] z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) bez uniesienia ST, a w ARMYDA-RECAPTURE [22] zarówno z dławicą piersiową stabilną, jak i z ACS. W pierwszej próbie klinicznej stosowano atorwastatynę w dawce 40 mg/d. przez 7 dni przed zabiegiem, a w drugiej i w trzeciej — atorwastatynę 80 mg jednorazowo 12 h przed PCI i 40 mg 2 h przed zabiegiem. Po zabiegu wszyscy byli leczeni tym lekiem w dawce 40 mg/d.

W ARMYDA u 5% pacjentów z grupy statyny w ciągu 30 dni wystąpił zawał serca, a w grupie placebo u 18% pacjentów (OR 0,19; 95% CI 0,05–0,57). Ponadto u osób przyjmujących statynę stężenie markerów uszkodzenia mięśnia sercowego (kinaza kreatyny-MB, troponina-I, mioglobina), powyżej górnej granicy prawidłowego poziomu, obserwowano rzadziej niż u chorych przyjmujących placebo. W ARMYDA-ACS głównym punktem końcowym było występowanie epizodów sercowych (zgon, zawał serca lub niezaplanowana rewaskularyzacja) w ciągu 30 dni po zabiegu. W tym okresie taki epizod wystąpił u 5% pacjentów z grupy atorwastatyny i 17% pacjentów z grupy placebo (OR 0,12; 95% CI 0,05–0,50). Wskaźniki dla wystąpienia zawału serca wynosiły odpowiednio 5% i 15%. Również w tej próbie klinicznej pozabiegowy wzrost kinazy kreatyny-MB i troponiny-I był znacznie mniejszy w grupie atorwastatyny niż w grupie placebo. W ARMYDA-RECAPTURE punkt końcowy był taki sam jak w ARMYDA-ACS. Badaniem objęto pacjentów z chorobą wieńcową stabilną (53%) i z ACS (47%), którzy przed PCI byli przewlekle leczeni statyną. Łącznie w obu tych grupach 3,7% chorych z ramienia atorwastatyny i 9,4% z ramienia placebo doznało epizodu sercowego. W tej różnicy największy udział miała redukcja okołozabiegowego zawału serca. Dalsza analiza wyników wykazała znamienne korzyść u pacjentów z ACS (OR 0,18; 95% CI 0,10–0,83) i niezamienne u osób z chorobą wieńcową stabilną (OR 0,74; 95% CI 0,20–2,9).

Badanie ARMYDA-CAMs miało na celu ocenę mechanizmów kardioprotekcyjnego działania atorwastatyny [23]. Chociaż nie są one do końca jasne, to wyniki wskazują na ochronne działanie leku na ścianę tętnicy (hamowanie aktywacji komórek progenitorowych śródbłonna z następowym zwiększeniem ich ilości w krążeniu). Jest to efekt plejotropowy statyny, wyrażony działaniem przeciwpalnym dużej dawki leku podanego 2-krotnie w bolusach przed zabiegiem, w związku z tym bez wpływu na lipidy.

Niedawno opublikowano metaanalizę 21 randomizowanych badań klinicznych z udziałem 4805 pacjentów, w których oceniano zastosowanie statyny średnio 1–7 dni przed zabiegiem rewaskularyzacyjnym [pomostowanie aortalno-wieńcове (CABG), PCI lub chirurgiczna rewaskularyzacja innych tętnic niż wieńcове] na ryzyko wystąpienia okołozabiegowego zawału serca [24]. W badaniach stosowano różne statyny w różnych dawkach. Do metaanalizy włączono również badania ARMYDA, ARMYDA-ACS, ARMYDA-RECAPTURE.

U pacjentów przyjmujących statynę przed procedurami rewaskularyzacyjnymi stwierdzono o 43% (95% CI 30–54; $p < 0,0001$) mniej okołozabiegowych zawałów serca w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie PCI zawał serca wystąpił u 7,5% leczonych statyną i u 13,3% w grupie kontrolnej ($p < 0,0001$). W grupie CABG różnica była niezmienna (1,4% v. 2,9%; $p = 0,40$). Z kolei u pacjentów poddanych chirurgicznej rewaskularyzacji tętnic pozasercowych zaobserwowano znamienne mniej okołoperacyjnych zawałów serca (3,5% v. 7,6%; $p = 0,004$) u przyjmujących statynę niż u niestosujących tego leku.

Trzeba dodać, że statyny użyte przed CABG zmniejszyły wystąpienie pozabiegowego migotania przedsionków (RR 0,54; 95% CI 0,43–0,68; $p < 0,0001$).

Podsumowując, autorzy napisali „Przedproceduralne zastosowanie terapii statyną powinno stać się ważną strategią, o wzrastającym znaczeniu, w celu poprawy bezpieczeństwa inwazyjnych zabiegów”. Z kolei komentator metaanalizy dr Kim A. Eagle na postawione przez siebie pytanie „czy statyny należy stosować rutynowo u pacjentów poddawanych zabiegom na tętnicach wieńcowych?” odpowiedział, że „tak” oraz że „(...) przyszedł czas, aby rozważyć nowe wskazanie dla starego przyjaciela” [25].

STATYNY W NIEWYDOLNOŚCI SERCA

Problem wpływu statyn na ryzyko u pacjentów z niewydolnością serca (HF) nurtował badaczy od dawna. Nierandomizowane badania ze statynami sugerowały, że ich stosowanie u osób z HF przynosi korzyści, a kilka małych obserwacji prospektywnych wykazało, że statyny poprawiają funkcję lewej komory i stan kliniczny pacjentów z niedokrwinną i nie niedokrwinną HF. Także metaanaliza 13 badań (11 retrospektywnych i 2 prospektywne), w których znalazło się 30 107 osób z HF wykazała znamienne redukcję zgonów ogółem o 26% (95% CI 20–32) u przyjmujących statynę w porównaniu z placebo [26]. Wynik był podobny u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwinną i nie niedokrwinną.

Jednak najcenniejsze są wyniki dużych randomizowanych badań klinicznych. Zatem w celu oceny skuteczności tych leków w HF podjęto niemal jednocześnie 2 badania z rosuvastatyną w tej samej dawce 10 mg/d. — CORONA i GISSI-HF, których wyniki niedawno opublikowano [27, 28]. Jednak wypadły one negatywnie. Okazało się bowiem, że stosowanie statyn w tej chorobie nie przynosi korzyści klinicznych w postaci redukcji głównych punktów końcowych.

Oba badania różniły kryteria doboru pacjentów i punktów końcowych. W badaniu CORONA uczestniczyli pacjenci > 60. rż. ($n = 5011$; mediana obserwacji 32,8 miesiąca) ze skurczową niewydolnością serca (klasa NYHA II–IV) o etiologii niedokrwiennej [27], a w GISSI-HF > 18. rż. ($n = 4574$; mediana obserwacji 3,9 roku), zarówno z niedokrwinną (40%), jak i z nie niedokrwinną HF (klasa II–IV) [28]. Głównym punktem końcowym w pierwszym z tych badań była ocena wpływu rosuvastatyny na zgony sercowo-naczynio-

we, zawał serca bez zgonu i udar mózgu bez zgonu łącznie, natomiast w drugim badaniu były 2 główne punkty końcowe, tj. czas do zgonu i czas do zgonu razem z hospitalizacją z przyczyn sercowo-naczyniowych. Zatem badanie CORONA koncentrowało się na epizodach niedokrwiennych, a GISSI-HF na epizodach związanych z niewydolnością serca.

W badaniu CORONA redukcja głównego punktu końcowego wynosiła, w porównaniu z placebo, tylko 8% i była niezamienna (95% CI 0,83–1,02). Leczenie rosuwastatyną nie wpływało na zgony z jakiegokolwiek przyczyny (HR 0,95; 95% CI 0,86–1,05) ani na jakiegokolwiek epizody wieńcowe (HR 0,92; 95% CI 0,82–1,04), mimo redukcji stężenia LDL-C z 137 mg/dl do 76 mg/dl (–43,8%) (wynik po 3 miesiącach terapii). Zaobserwowano znamienne mniej hospitalizacji z jakiegokolwiek powodu (włączając przyczyny sercowo-naczyniowe i HF). Ponadto analiza wyników *post hoc* wykazała mniej ostrych epizodów niedokrwiennych w postaci zawału serca i udaru mózgu razem.

W badaniu GISSI-HF nie było różnicy w zakresie zgonów między pacjentami przyjmującymi rosuwastatynę i stosującymi placebo (HR 1,00; 95% CI 0,898–1,222) oraz różnicy dotyczącej zgonów łącznie z przyjęciami do szpitala (HR 1,01; 95% CI 0,908–1,112). Rosuwastatyna nie wpływała istotnie na występowanie zawałów serca ze zgonem i bez zgonu (HR 1,23; 95% CI 0,89–1,70) oraz udarów mózgu ze zgonem i bez zgonu (HR 0,89; 95% CI 0,63–1,26). Autorzy podali także informację, że na końcu badania 35% pacjentów losowo włączonych do grupy rosuwastatyny i 36% chorych randomizowanych do grupy placebo nie przyjmowało tych leków z różnych przyczyn.

Uwzględniając uzyskane wyniki, warto przytoczyć wniosek autorów badania, które mają znaczenie praktyczne „(...) wyniki nie kwestionują stosowania statyn we wszystkich chorobach, w których są one zalecone. Jednak należy odradzać przepisywanie rosuwastatyny i przypuszczalnie jakiegokolwiek statyny pacjentom z niewydolnością serca”.

Z powodu braku dużych badań z innymi statynami niż rosuwastatyna nie wiadomo jednak, czy wszystkie leki z tej grupy tak samo nie przynoszą korzyści. Nie ma też ostatecznej odpowiedzi na pytanie, czy dotyczy to zarówno niewydolności skurczowej, jak i rozkurczowej. Póki co w rekomendacjach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego na temat diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej HF eksperci napisali „U starszych pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca i dysfunkcją skurczową z powodu choroby wieńcowej można rozważyć leczenie statyną w celu redukcji hospitalizacji” (klasa rekomendacji IIb, poziom dowodu B) [29]. Zalecenie to opiera się na wyniku badania CORONA. Eksperci nie znali jeszcze rezultatów GISSI-HF, które opublikowano wprawdzie również w 2008 r., ale później niż rekomendacje europejskie. Z kolei eksperci amerykańscy (*American College of Cardiology Foundation*) w znowelizowanych zaleceniach na temat diagnostyki i postępowania w HF u osób dorosłych z 2009 r. w ogóle nie odnieśli się do statyn [30].

STATYNY W STARSZYM WIEKU

Wyniki badań klinicznych wypadają korzystnie u osób starszych. W metaanalizie CTT badań ze statynami w podgrupie osób w wieku ≥ 75 lat zmniejszenie stężenia LDL-C o 1 mmol/l wiązało się z redukcją występowania epizodów sercowo-naczyniowych o 18% (95% CI 7–28) w ciągu 5 lat [12]. Wyniki kolejnej metaanalizy badań ze statynami, które objęły 51 351 osób w wieku ≥ 60 lat (prewencja pierwotna i wtórna), wykazały mniej zawałów serca ze zgonem i bez zgonu o 26% (95% CI 22–30), zgonów wieńcowych o 23% (95% CI 15–29) i zgonów ogółem o 15% (95% CI 7–22) u leczonych statynami w porównaniu z grupą kontrolną [31]. Statyny znamienne redukują zatem zgony ogółem i zgony z powodu choroby niedokrwiennej serca oraz ryzyko zawału serca. Autorzy napisali, że „powinny być zatem proponowane starszym pacjentom z dużym ryzykiem”. Jest także trzecia metaanaliza 9 prób klinicznych prewencji wtórnej ze statynami z udziałem 19 569 pacjentów w wieku 62–82 lata [32]. U przyjmujących statynę wystąpiło mniej o 26% (95% CI 11–40) zawałów serca bez zgonu, o 30% (95% CI 17–47) zgonów wieńcowych i o 15% (95% CI: 11–35) zgonów ogółem niż w grupie kontrolnej. Brakuje wyników badań u osób w bardzo podeszłym wieku (≥ 80 lat), z wyjątkiem szwedzkiego rejestru RIKS-HIA dotyczącego pacjentów przyjętych do ośrodków intensywnej opieki kardiologicznej z powodu zawału, którzy po opuszczeniu szpitala byli leczeni lub nie byli leczeni statynami [33]. Mediana obserwacji do wystąpienia punktów końcowych wynosiła 296 dni (maks. 5 lat). Okazało się, że zgony z powodu ostrego zawału serca, zgony sercowo-naczyniowe i zgony ogółem występowały znamienne rzadziej u pacjentów przyjmujących statyny w porównaniu z osobami niestosującymi tych leków. Tych ostatnich było mniej o 45% (RR 0,59; 95% CI 0,51–0,59).

PODSUMOWANIE

Statyny słusznie zajmują dobrze ugruntowane miejsce w kardiologii prewencyjnej. Są lekami skutecznie redukującymi występowanie zawału serca (pierwszego i kolejnych), zgonów wieńcowych i zgonów ogółem, co oznacza przedłużenie życia. Zmniejszenie ryzyka jest wprost proporcjonalne do obniżenia stężenia LDL. Korzyści kliniczne odnoszą pacjenci z chorobą niedokrwinną serca (stabilna choroba wieńcowa, ACS, pacjenci, u których przed PCI zastosowano statynę), osoby bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej, ale z dużym ryzykiem, mężczyźni i kobiety, młodszy i starsi, chorzy na cukrzycę i pacjenci po udarze niedokrwinnym mózgu (także prewencja kolejnego udaru). Statyny w diabetologii, statyny w neurologii i statyny w nefrologii to tematy na inne publikacje. Może tylko warto wspomnieć, że leki te u chorych na cukrzycę zmniejszają ryzyko wystąpienia epizodu sercowo-naczyniowego [34], ale mogą być (rzadko) przyczyną wystąpienia cukrzycy [35].

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet*, 1994, 344: 1383–1389.
- 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.
- The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*, 1998; 339: 1349–1357.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2008; 359: 2195–2207.
- Sznajd G, Idzior-Waluś B, Rywik S et al. Lovastatin w leczeniu hipercholesterolemii. I. Efektywność leczenia lovastatinem hiperlipoproteinemii pierwotnej. *Prz Lek*, 1991; 48: 595–602.
- Sznajd J, Idzior-Waluś B, Szostak WB, et al. Lovastatin w leczeniu hipercholesterolemii. II. Czynniki wpływające na efektywność leczenia. *Prz Lek*, 1991; 48: 745–749.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*, 1998; 279: 1615–1622
- Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. Comparison of efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin across doses (STELLAR) trial. *Am J Cardiol*, 2003; 92: 152–160.
- Nicholls SJ, Brundrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of atorvastatin versus rosuvastatin versus simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol*, 2010; 105: 69–76.
- Viviott SD, Cannon CP, Morrow DA et al. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and achieving very low density lipoprotein with intensive statin therapy. A PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 1411–1416.
- Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2011; 376: 1670–1681.
- Beigent C, Keech A, Kearney PM et al.; for the Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins (published corrections appear in *Lancet*, 2005; 366: 1358 and *Lancet*, 2008; 371: 2084). *Lancet*, 2005; 366: 1267–1278.
- Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J et al. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol < 50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 1666–1675.
- La Rosa JC, Deedwania PC, Shepherd J et al. Comparison of 80 versus 10 mg atorvastatin on occurrence of cardiovascular events after first event (from Treating to New Targets (TNT) Trial). *Am J Cardiol*, 2010; 105: 283–287.
- Tikkanen MJ, Szarek M, Fayyad R et al. IDEAL Investigators. Total cardiovascular disease burden – comparing intensive with moderate statin therapy: insights from IDEAL trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 2353–2357.
- Nicholls SJ Rosuvastatin and progression of atherosclerosis. *Exp Rev Cardiol Ther*, 2008; 6: 925–933.
- Ballantyne CM, Raichlen JS, Nicholls SJ et al. Effect of rosuvastatin therapy on coronary angiography, a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular-derived coronary atheroma burden. *Circulation*, 2008; 117: 2458–2466.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*, 2006; 295: 1556–1565.
- Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ et al. Effect of the intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*, 2011; 365: 2078–2087
- Pasceri V, Patti G, Nusca A et al. Randomised trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation*, 2004; 110: 674–678.
- Patti G, Pasceri V, Colonna G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention. Results of the ARMYDA-ACS randomised trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 1272–1278.
- Sciascio G, Patti G, Pasceri V et al. 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) randomised trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 558–565.
- Patti G, Chello M, Pasceri V et al. Protection from procedural myocardial injury by atorvastatin is associated with lower levels of adhesion molecules after percutaneous coronary intervention: results from the ARMYDA-CAMs (Atorvastatin for reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-Cell Adhesion Molecules) substudy. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 1560–1566.
- Winchester DE, Wen X, Xie L, Bavry AA Evidence of pre-procedural statin therapy: a meta-analysis of randomised trials. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 1099–1109.
- Eagle KA. Statins before coronary procedures. A new indication for an old friend. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 1010–1012.
- Ramasubbu K, Estep J, White DL et al. Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 5: 415–426.
- Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2248–2261.
- GISSI-HF investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet*, 2008; 372: 1231–1239.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *EJHF*, 2008; 10: 933–989.
- 2009 Focused update: ACCF/AHA guidelines for diagnosis and management of heart failure in adults. *Circulation*, 2009; 119: 1977–2016.
- Roberts CGP, Guallar E, Rodriguez A. Efficacy and safety of statin monotherapy in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2007; 62: 879–887.
- Afilalo J, Duque G, Steele R et al. Statins for secondary prevention in elderly patients. A hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 37–45.
- Gransbo K, Melander O, Wallentin L et al. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1362–1369.
- Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*, 2008; 371: 117–125.
- Sampson UK, Linton MF, Fazio S. Are statins diabetogenic. *Curr Opin Cardiol*, 2011; 26: 342–347.