

Simwastatyna — czy ma przewagę nad innymi statynami?

Marcin Grabowski, Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Warszawie

STATYNY — NAJSKUTECZNIEJSZE LEKI HIPOLIPEMIZUJĄCE I NIE TYLKO...

Statyny (inhibitory HMG-CoA, inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A) powodują istotne, zależne od dawki zmniejszenie stężeń cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL. Wykazano, że leki z tej grupy skuteczniej zmniejszają stężenie cholesterolu frakcji LDL i są lepiej tolerowane niż kwas nikotynowy, leki hamujące wychwyt zwrotny kwasów żółciowych czy fibraty.

Statyny to leki obniżające endogenną produkcję cholesterolu, które w istotny statystycznie sposób redukują występowanie zdarzeń naczyniowych u osób ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego i zaburzeniami lipidowymi. Jednak korzyści ze stosowania statyn hipolipemizujących obejmują także chorych z grupy podwyższonego ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego bez istotnych zaburzeń lipidowych, co tłumaczy się zdolnością statyn do poprawy funkcji śródbłonna naczyń i właściwościami stabilizującymi blaszkę miażdżycową.

PLEJOTROPOWE DZIAŁANIE STATYN

Procesem zapoczątkowującym rozwój miażdżycy jest dysfunkcja śródbłonna naczyń, powodująca zwiększoną przepuszczalność śródbłonna dla cząstek cholesterolowych i komórek zapalnych gromadzących się w ścianie naczynia. Statyny postrzega się obecnie nie tylko jako leki hipolipemizujące — wpływ tej grupy związków na funkcje śródbłonna, stabilizację blaszki miażdżycowej oraz polepszanie profilu fibrynolitycznego

osocza przyczynił się do poszerzenia kardiologicznych wskazań do ich stosowania. Nie ulega obecnie wątpliwości, że statyny można zaliczyć do podstawowych leków kardiologicznych korzystnie modyfikujących funkcję śródbłonna. Udowodniono to między innymi w standardowych testach z oceną wpływu podawania statyn na zależne od przepływu poszerzenie średnicy tętnicy ramiennej. Simwastatyna zmniejsza nasilenie stresu oksydacyjnego, przepuszczalność uszkodzonej bariery śródbłonkowej, a także poprawia czynność śródbłonna naczyniowego. Efekt ten może tłumaczyć mechanizm przeciwmiażdżycowego działania statyn również w przypadku niepodwyższonych patologicznie wartości cholesterolu frakcji LDL. Równie istotne dla czynności śródbłonna jest prawdopodobne antyoksydacyjne działanie statyn oraz korzystna modyfikacja procesów krzepnięcia — fibrynolizy.

DOWODY W POSTACI BADAŃ KLINICZNYCH

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: *Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)* i *Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin (HPS)*. W badaniu 4S bezsprzecznie dowiedziono zmniejszenia umieralności ogólnej wśród chorych otrzymujących simwastatynę. W badaniu tym pacjenci otrzymywali simwastatynę w dawce 20 mg na dobę, którą zwiększano do dawki 40 mg na 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. W badaniu tym osiągnięto istotne

Adres do korespondencji: dr med. Marcin Grabowski
I Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej
Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny
ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa
e-mail: marcin.grabowski@amwaw.edu.pl

statystycznie 30-procentowe zmniejszenie śmiertelności całkowitej, 34-procentową redukcję częstości incydentów wieńcowych i 37-procentowe zmniejszenie częstości rewaskularyzacji wieńcowych. Zmniejszenie częstości incydentów wieńcowych w badaniu 4S w grupie leczonej aktywnie zaobserwowano zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet — u osób do 60. roku życia, jak i w podeszłym wieku oraz u chorych, których dotyczą inne czynniki ryzyka, takie jak palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze i cukrzyca.

W badaniu HPS uczestniczyło 20 536 chorych w wieku od 40 do 80 lat, cechujących się podwyższonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i stężeniem cholesterolu całkowitego większym lub równym 135 mg/dl. Do badania włączano pacjentów, u których występował co najmniej jeden z następujących czynników: udokumentowana choroba niedokrwienna serca (po zawale serca lub bez zawału), rozpoznana choroba naczyń obwodowych lub mózgowych (chromanie przestankowe, udar mózgu, przejściowy epizod niedokrwienny) lub cukrzyca typu 2. Chorym tym podawano simwastatynę w dawce 40 mg lub placebo. W czasie 5-letniej obserwacji w grupie pacjentów przyjmujących simwastatynę zaobserwowano znamieny spadek liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i zmniejszenie ryzyka wystąpienia poważnych incydentów naczyniowych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Duża liczba przebadanych pacjentów umożliwiła ocenę efektów stosowania simwastatyny u kobiet, u osób powyżej 75. roku życia, u pacjentów z cukrzycą bez jawnej klinicznie choroby układu sercowo-naczyniowego oraz u osób z chorobą naczyń obwodowych. W badaniu HPS udowodniono skuteczność simwastatyny w zapobieganiu zdarzeniom oraz zgonom z przyczyn sercowo-naczyniowych niezależnie od wieku i płci badanych, a przede wszystkim — niezależnie od wyjściowych wartości cholesterolu frakcji LDL. Szczególną korzyść — redukcję liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych dzięki leczeniu simwastatyną — osiągnięto w grupie chorych na cukrzycę. Dotyczyło to 1/4 populacji badania, z czego połowę stanowili pacjenci tylko z cukrzycą, bez rozpoznanej choroby niedokrwiennej serca czy innej choroby naczyniowej. Co więcej, w grupie chorych na cukrzycę leczonych simwastatyną obserwowano opóźnienie pogorszenia funkcji nerek w porównaniu z przyjmującymi placebo.

KRAJOBRAZ PO BADANIU HPS

W piśmiennictwie anglojęzycznym badanie HPS często określa się jako *landmark study*, co w wolnym tłumaczeniu mogłoby odpowiadać polskiemu określeniu „badania przełomowego”, czyli takiego, którego wyniki przełożyły się na zmianę dotychczasowych zaleceń. Przejawiło się to między innymi bardzo szybką reakcją amerykańskiej agencji rejestracji leków i środków żywności *Food and Drugs Administration* (FDA), która w kwietniu 2003 roku (w niecały rok po publikacji wyników badania) zarejestrowała wskazanie do zastosowania simwastatyny „(...) u pacjentów cechujących się wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń wieńcowych z powodu istniejącej choroby wieńcowej, cukrzycy, choroby naczyń obwodowych, udaru mózgu lub innych chorób naczyń mózgowych w celu: obniżenia ryzyka śmiertelności ogólnej, zmniejszenia ryzyka zawału serca niezakończonego zgonem i udaru mózgu, redukcji konieczności wykonania zabiegów rewaskularyzacyjnych”. Porównując aktualne rejestracje dla pozostałych statyn, można zauważyć, że simwastatyna pozostaje jedyną statyną zarejestrowaną przez FDA w celu zmniejszenia śmiertelności całkowitej — w celu „przedłużenia życia”. Podsumowanie wyników wpływu leczenia simwastatyną na obniżenie ryzyka wystąpienia punktów końcowych w badaniu HPS przedstawiono w tabeli 1.

SIMWASTATYNA W PREWENCJI UDARÓW

Obecnie simwastatyna pozostaje również najlepiej przebadaną statyną w prewencji udarów mózgu. Z wyników opublikowanej metaanalizy 65 badań randomizowanych, obejmujących pacjentów z jawną chorobą niedokrwinną serca oraz bez tej choroby, wynika, że statyna o 18% zmniejszając ryzyko udarów niedokrwiniennych

Tabela 1. Podsumowanie wyników wpływu leczenia simwastatyną na zmniejszenie ryzyka wystąpienia punktów końcowych w badaniu *Heart Protection Study* (HPS)

Punkt końcowy	Osiągnięta względna redukcja ryzyka
Śmiertelność całkowita	12%
Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych	17%
Udar niedokrwinienny mózgu	36%
Zgon lub zawał serca, lub udar mózgu, lub potrzeba rewaskularyzacji wieńcowej	24%

mózgu zakończonych lub niezakończonych zgonem. Na ten wynik znacząco wpłynęły pozytywne dane osiągnięte w badaniu HPS, w którym uzyskano znamienne 25-procentową redukcję liczby pierwszych udarów mózgu u chorych leczonych simwastatyną w porównaniu z otrzymującymi placebo. Niższa częstość udarów wynikała ze zmniejszenia liczby udarów niedokrwiennych o 28%. Nie odnotowano istotnych różnic w zakresie częstości udarów krwotocznych.

BEZPIECZEŃSTWO TERAPII

Rejestrację pierwszej statyny w Stanach Zjednoczonych (lowastatyny) datuje się na 1987 rok. W tym samym czasie oficjalnie uznano związek ryzyka choroby wieńcowej i stężenia cholesterolu oraz pojawiły się pierwsze wytyczne dotyczące leczenia. W porównaniu z innymi lekami stosowanymi w kardiologii, statyny stanowią dość młodą grupę terapeutyczną, dlatego istotna jest kontrola bezpieczeństwa terapii. Potencjalne wątpliwości względem odległych kryteriów bezpieczeństwa terapii może w znacznym stopniu zmniejszyć opublikowana przedłużona obserwacja populacji z badania 4S. Po jego zakończeniu pacjentów obserwowano dalej przez 10 lat pod kątem występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz chorób nowotworowych. Co prawda, po zakończeniu badania większość chorych z grupy stosującej placebo rozpoczęła leczenie statyną, jednak nie uzyskano wyrównania rokowania między pacjentami obu grup. W grupie chorych otrzymujących simwastatynę przez 12–14 tygodni, przez kolejne 10 lat obserwowano istotnie statystycznie: 15-procentową redukcję śmiertelności całkowitej, 17-procentowe zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz 24-procentową redukcję śmiertelności z przyczyn wieńcowych. Nie wykazano różnic między grupami w zakresie występowania nowotworów oraz śmiertelności z powodu nowotworów. Bezpieczeństwo stosowania simwastatyny dodatkowo potwierdza fakt, że nie tylko nie wykazano istotnych statystycznie różnic między występowaniem nowotworów, ale nawet zauważalny był pewien trend w kierunku korzyści prewencyjnego działania simwastatyny względem zapadalności na nowotwory w tak długiej perspektywie jej przyjmowania.

Innym badaniem z korzystnymi wynikami była retrospektywna analiza przeprowadzona przez grupę holenderskich onkologów, którzy dokonali analizy danych ponad 20 000 osób przyjmujących simwastatynę przez około 13 lat. Wyniki ich obserwacji wykazały istotne sta-

tystycznie zmniejszenie ryzyka choroby nowotworowej w grupie pacjentów stosujących statynę, szczególnie w odniesieniu do raka prostaty i raka nerek. Co prawda, ze względu na retrospektywny charakter badania wyniki należy interpretować z dużym dystansem, jednak rysuje się tu pewna analogia, jak w przypadku potencjalnego prewencyjnego działania kwasu acetylosalicylowego w odniesieniu do raka jelita grubego.

MOŻLIWOŚCI ZASTOSOWANIA W TERAPII SKOJARZONEJ

Ryzyko niepożądanych reakcji mięśniowych wzrasta istotnie przy stosowaniu większych dawek statyny i/lub leków hamujących metabolizm statyn. Oznacza to zatem, że ryzyko takie zwiększa się w każdym przypadku terapii skojarzonej statyną i fibratem. Problem takiej terapii będzie niewątpliwie narastał w najbliższych dziesięcioleciach z uwagi na coraz częstszą dyslipidemię mieszaną, charakterystyczną dla chorych na cukrzycę z nadciśnieniem tętniczym i otyłością, jednym słowem — dla osób z zespołem metabolicznym. Aktualnie brakuje dużych badań klinicznych oceniających skuteczność, a w szczególności bezpieczeństwo terapii skojarzonej. Jednym z większych badań tego typu było *Simvastatin Plus Fenofibrate for Combined Hyperlipidemia (SAFARI)*, w którym stosowano skojarzenie simwastatyny (20 mg) z fenofibratem (160 mg). Do badania zakwalifikowano 618 osób z hipertriglicydemią i hipercholesterolemią. Po 12-tygodniowym okresie leczenia odnotowano istotne zmniejszenie stężeń triglicerydów i cholesterolu frakcji LDL oraz wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W trakcie badania nie występowały poważne kliniczne działania niepożądane w obu grupach pacjentów, a terapia skojarzona była przez nich dobrze tolerowana.

Z uwagi na fakt, że interakcja fibraty–statyny ma — jak się wydaje — głównie charakter farmakodynamiczny, podwyższone ryzyko miotoksyczności wiąże się w tym wypadku z prostym mechanizmem zwiększania osoczowego stężenia statyn przy jednoczesnym stosowaniu fibratów. Oznacza to, że efekty można prawdopodobnie minimalizować, stosując o wiele mniejsze dawki jednocześnie podawanych leków, a także starannie dobierając fibrat i statynę pod względem ich profilu farmakokinetycznego. W zakresie wyboru statyn, teoretycznie w terapii skojarzonej z fibratem częściej powinno się sięgać po statyny o potencjalnie mniejszym ryzyku miotoksyczności, z uwagi na hydrofilność i inne cechy farmakokinetyczne lub też stosować statyny o krótszym okresie półtrwania (m.in. simwastatynę).

W tym ostatnim modelu godne polecenia — chociaż oparte na teoretycznych rozważaniach i stosunkowo małych doświadczeniach klinicznych — jest na przykład łączne podawanie fenofibratu stosowanego rano i simwastatyny stosowanej wieczorem, po kolacji. Taki dobór leków prawdopodobnie zmniejsza ryzyko istotnych interakcji.

PODSUMOWANIE

Praktyka medyczna zgodna z zasadami *evidence-based medicine* narzuca konieczność stosowania leków i procedur medycznych, których bezpieczeństwo i skuteczność potwierdzono w dużych, randomizowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych programach klinicznych. Próby te powinny oceniać prospektywnie takie mierniki końcowej skuteczności, jak przeżycie i jakość życia. Wszystkie próby kliniczne oparte na miernikach zastępczych (surogaty punktów końcowych, takie jak np. odsetek zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji LDL) mają zdecydowanie mniejszą wartość.

Simwastatyna pozostaje obecnie jedną z najlepiej przebadanych statyn. W sumie w największych badaniach klinicznych przeprowadzonych zgodnie z zasadami *evidence-based medicine* przebadano prawie 40 000 pacjentów (tab. 2). Należy zauważyć, że w większości przypadków pacjenci otrzymywali simwastatynę w najlepiej przebadanej dawce 40 mg i w tej perspektywie należy interpretować korzyści osiągnięte w badaniach klinicznych. Po ogłoszeniu wyników badania HPS simwastatyna pozostaje dotychczas jedyną statyną, w wypadku której zarejestrowano wskazanie zastosowania w celu zmniejszenia śmiertelności całkowitej, a przedłużona 10-letnia obserwacja badania 4S jest najdłuższą opublikowaną do tej pory odległą obserwacją zastosowania statyny. Argumenty te z pewnością przelożyły się na decyzję dopuszczenia w Wielkiej Brytanii od maja 2004 roku sprzedaży simwastatyny w dawce 10 mg bez recepty, czyli jako tak zwanego leku OTC (*over-the-counter*).

PIŚMIENNICTWO

- Filipiak K.J., Opolski G. (red.): Statyny — zarys farmakologii klinicznej. Wyd. Biblioteka Lekarza Praktyka, Warszawa 2001.
- Treasure C.B., Klein J.L., Weintraub W.S. i wsp. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 481–487.

Tabela 2. Liczba pacjentów uczestniczących w największych badaniach klinicznych z zastosowaniem simwastatyny

Akronim badania/ /badana populacja/ /miejsce publikacji	Liczba przebadanych pacjentów
4S Pacjenci z udokumentowaną chorobą wieńcową i z podwyższonym stężeniem cholesterolu <i>Lancet</i> 1994; 344: 1383–1389	4444
CIS Młodzi mężczyźni z udokumentowaną chorobą niedokrwienną serca i hiperlipidemią <i>Eur. Heart J.</i> 1997; 18: 2226–2234	254
ASAP Pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią <i>Lancet</i> 2001; 357: 577–581	325
HPS Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka choroby wieńcowej między 40. a 80 rż. z prawidłowym stężeniem cholesterolu <i>Lancet</i> 2004; 363: 757–767	20 536
SCAT Pacjenci z chorobą niedokrwienną serca i bez zaburzeń lipidowych <i>Circulation</i> 2000; 102: 1748–1754	460
A to Z Pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym <i>JAMA</i> 2004; 292 (11): 1307–1316	4497
IDEAL Pacjenci hospitalizowani z powodu zawału serca lub po przebytych zawałach <i>JAMA</i> 2005; 294 (19): 2437–2445	8888
Suma	39 404

4S — *Scandinavian Simvastatin Survival Study*; CIS — *Coronary Intervention Study*; ASAP — *Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression*; HPS — *Heart Protection Study*; SCAT — *Simvastatin/enalapril Coronary Atherosclerosis Trial*; A to Z — *Aggrastat to Zocor*; IDEAL — *Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid lowering*

- Anderson T.J., Meredith I.T., Yeung A.C. i wsp. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 488–493.
- 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; 2053 (360): 7–22.
- Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757–767.
- Strandberg T.E., Pyorala K., Cook T.J. i wsp. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 2004; 364 (9436): 771–777.
- Grundy S.M., Vega G.L., Yuan Z. i wsp. Effectiveness and Tolerability of Simvastatin Plus Fenofibrate for Combined Hyperlipidemia (The SAFARI Trial). *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 462–468.