

Beata Wożakowska-Kapłon^{1, 2},
Katarzyna Starzyk¹

¹ Kliniczny Oddział Kardiologii,
Świętokrzyskie Centrum Kardiologii,
Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach
² Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu
Jana Kochanowskiego w Kielcach

Statyny — jakie były znaczące wydarzenia ubiegłego roku?

Statins — what were the significant events in 2010?

STRESZCZENIE

Podwyższone stężenie cholesterolu jest uznanym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Głównym efektem działania statyn jest istotne obniżenie stężenia cholesterolu FRAKCJI LDL we krwi. Statyny są skuteczne zarówno w pierwotnej, jak i wtórnej prewencji chorób serca i układu krążenia. Potencjalne korzystne działania statyn wykraczają poza efekt działania hipolipemizującego. Fibraty, ezetymib i kwas nikotynowy powinny być rozważane w skojarzeniu ze statynami u chorych, którzy nie osiągają celów terapeutycznych. Statyny zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniach są skuteczną i bezpieczną terapią. W artykule przedstawiono najnowsze metaanalizy i badania kliniczne, jakie przeprowadzono z udziałem statyn w ubiegłym roku. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2011, tom 2, nr 1, 64–73)

słowa kluczowe: statyny, badania kliniczne, terapia skojarzona

ABSTRACT

An elevated serum cholesterol levels are a known risk factor for the development of cardiovascular disease. The major effect of statins is a marked reduction in LDL-cholesterol levels in the blood. Statins are effective, both in primary and secondary prevention of heart disease and cardiovascular events. Pathogenetic pathways leading to 'biological plausibilities' of the statins favourable effects are multiple. Fibrates, ezetimibe or nicotine acide should be considered in combined therapy with statins. The statins alone and as a part of combined therapy are well tolerated and safe. In the article we discuss the latest results of clinical trials and metaanalyses on statins in the previous year. (*Forum Zaburzen Metabolicznych* 2011, vol. 2, no 1, 64–73)

key words: statin, trials, combined therapy

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon
I Kliniczny Oddział Kardiologii
Świętokrzyskie Centrum Kardiologii
Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach
ul. Grunwaldzka 45
25–736 Kielce
tel.: (41) 367 13 91, 367 13 88
faks: (41) 367 13 96

WSTĘP

Statyny to obecnie jedna z najczęściej stosowanych grup leków na świecie. Wprowadzenie ich w latach 90. XX wieku do terapii hipolipemizującej stanowiło przełom nie tylko w uzyskiwaniu redukcji stężenia cholesterolu, ale przede wszystkim w zmniejszaniu częstości incydentów i zgonów sercowo-naczyniowych. Statyny należą do klasycznych leków hipolipemizujących, a wskazania do ich zastosowania dotyczą pacjentów ze schorzeniami serca i naczyń, z hipercholesterolemią, a także osób z wysokim ryzykiem miażdżycy. Skuteczność tej grupy leków w prewencji zerowego rzędu oraz pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowej tłumaczy się wielokierunkowym, wykraczającym poza metabolizm lipidów, działaniem, takim jak: poprawa czynności śródbłonna, stabilizacja blaszki miażdżycowej, zmniejszenie stresu oksydacyjnego, ograniczenie odczynu zapalnego w ścianie naczyń, a także działaniem przeciwzakrzepowym i profibrynolitycznym. Osiągnięcie celu terapeutycznego, czyli obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 115 mg/dl w prewencji pierwotnej i poniżej 80–100 mg/dl w prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych jest wyznacznikiem skuteczności leczenia statyną i decyduje o wyniesionych z terapii korzyściach [1].

REJESTRACJA NOWYCH WSKAZAŃ DLA ROSUWASTATYNY PRZEZ AGENCJĘ DS. ŻYWNOŚCI I LEKÓW I EUROPEJSKA AGENCJĘ LEKÓW

Początek 2010 roku należał niewątpliwie do rosuwastatyny — najsilniejszej statyny dostępnej obecnie na polskim rynku. Zarejestrowana w 2003 roku jako lek hipolipemizujący stosowany w prewencji wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych u dorosłych, a w 2009 roku zarejestrowana do stosowania w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży, zyskała, na podstawie rekomendacji Komitetu Doradczego ds. Leków Metabolicznych i Endokrynologicz-

nych, 8 lutego 2010 roku, aprobatę Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) dla rozszerzenia wskazań rejestracyjnych w prewencji pierwotnej chorób odmiażdżycowych. Wskazanie to brzmi: prewencja zawału serca, udaru mózgu i potrzeby rewaskularyzacji wieńcowej u mężczyzn ≥ 50 . roku życia i u kobiet ≥ 60 . roku życia, bez choroby wieńcowej, z prawidłowym lipidogramem, ze stężeniem białka C-reaktywnego wysokiej czułości (hsCRP, *high sensitivity C-reactive protein*) ≥ 2 mg/l, w obecności co najmniej jednego czynnika ryzyka (palenie tytoniu obecnie lub w wywiadzie, nadciśnienie tętnicze także w trakcie skutecznej terapii, niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL, obciążający wywiad rodzinny). Dnia 27 kwietnia 2010 roku w 19 krajach Unii Europejskiej, również w Polsce, rosuwastatyna została zatwierdzona do prewencji poważnych incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z wysokim ryzykiem, czyli $\geq 5\%$ w skali ryzyka SCORE lub $> 20\%$ w skali ryzyka *Framingham*. Należy dodać, że Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) nie stawia wymogu oznaczania stężenia hsCRP jako warunku wdrożenia terapii rosuwastatyną w prewencji pierwotnej. *Food and Drug Administration* i *European Medicines Agency* decyzje te podjęły na podstawie opublikowanych w 2008 roku wyników badania *Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER), ukończonego przed czasem z uwagi na ewidentną przewagę grupy aktywnej leczonej rosuwastatyną [2]. U pacjentów bez jawnej choroby układu sercowo-naczyniowego, z prawidłowym lub niskim stężeniem cholesterolu frakcji LDL, lecz z podwyższonym stężeniem CRP, leczonych rosuwastatyną w dawce 20 mg/dobę, uzyskano 44-procentową redukcję pierwotnego punktu końcowego. Pierwotnym punktem końcowym w badaniu były: zawał serca, niestabilna choroba wieńcowa, udar mózgu, konieczność

rewaskularyzacji wieńcowej i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Uzyskano również 20-procentowe zmniejszenie śmiertelności całkowitej w grupie aktywnie leczonej. Tym samym pojawiło się nowe, nielipidowe wskazanie do stosowania statyny jako leku zapobiegającego powikłaniom sercowo-naczyniowym.

STATYNA W SKOJARZENIU — BADANIA KLINICZNE 2010

Ubiegły rok upłynął pod znakiem dużych prób klinicznych dotyczących skojarzonej terapii hipolipemizującej w wybranych populacjach chorych, na przykład w cukrzycy, przewlekłej chorobie nerek itp. Oczekiwania i nadzieje wiązano z połączenia statyny z fibratem, ezetymibem, warespladibem czy anacetrapibem. Czy słusznie?

Celem badania *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Lipid Trial* (ACCORD Lipid) była ocena skojarzonej terapii statyną i fibratem w redukcji incydentów sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2 w porównaniu z monoterapią statyną. Wyniki badania ogłoszono w trakcie wiosennego Kongresu ACC w Atlancie. Do badania włączono 5518 pacjentów z cukrzycą typu 2 i stężeniem hemoglobiny glikowanej $\geq 7,5\%$, w wieku 40–79 lat z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub w wieku 55–79 lat ze stwierdzonymi zmianami miażdżycowymi, albuminurią, przerostem lewej komory lub dwoma czynnikami ryzyka (nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, otyłość, palenie tytoniu), stężeniem cholesterolu frakcji LDL 60–180 mg/dl, cholesterolu frakcji HDL < 55 (kobiety) lub < 50 mg/dl (mężczyźni), triglicerydów < 750 mg/dl (< 400 mg/dl u leczonych preparatami hipolipemizującymi). Grupę leczoną terapią skojarzoną, otrzymującą simwastatynę (20–40 mg) z fenofibratem (160 mg), porównywano z grupą otrzymującą simwastatynę i placebo. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował zgon z przyczyn sercowych, zawał i udar. Na drugorzędowy złożony

punkt końcowy składały się zgon z przyczyn sercowych, zawał, udar, rewaskularyzacja lub leczenie szpitalne z powodu niewydolności serca, a na punkt złożony obejmujący incydenty wieńcowe składały się: zgon w przebiegu choroby wieńcowej, zawał lub niestabilna dławica piersiowa.

Pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił z podobną częstością w obu grupach, a w podgrupie kobiet stwierdzono go nawet częściej w grupie leczonej fenofibratem (9,1% v. 6,7% chorych; $p = 0,01$) niż w grupie placebo. Fenofibrat stosowany razem z simwastatyną nie zmniejszył liczby zgonów, zawałów i udarów w porównaniu z leczeniem samą simwastatyną. Wyniki badania nie potwierdziły spodziewanych korzyści z terapii łączonej fenofibrat/simwastatyna w zmniejszeniu ryzyka sercowo-naczyniowego u większości chorych z wysokim ryzykiem i z cukrzycą typu 2.

Dopiero po wyodrębnieniu podgrupy prezentującej aterogenną dyslipidemię (dla której przyjęto kryteria: triglicerydy ≥ 204 mg/dl, cholesterol frakcji HDL ≤ 34 mg/dl) wykazano 31-procentową redukcję głównego punktu końcowego w tej wybranej populacji chorych. Aterogenna dyslipidemia, którą charakteryzuje triada lipidowa (triglicerydy ≥ 150 mg/dl, cholesterol frakcji HDL ≤ 40 mg/dl u mężczyzn, HDL ≤ 46 mg/dl u kobiet oraz obecność małych, gęstych cząsteczek LDL), jest charakterystycznym zaburzeniem gospodarki lipidowej w przebiegu cukrzycy i zespołu metabolicznego, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem epizodów sercowo-naczyniowych i stanowi czynnik ryzyka rezydualnego po optymalnym leczeniu hipercholesterolemii. U chorych z aterogenną dyslipidemią terapię rozpoczyna się zawsze statyną dla osiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL, a monoterapię fibratem jedynie w przypadkach kiedy cholesterol frakcji LDL ma wartość docelową. Dodanie u tych chorych do terapii statyną fibratu lub kwasu nikotynowego ma na celu zmniejszenie ryzyka rezydualnego u tych chorych, zwią-

►► U chorych z aterogenną dyslipidemią terapię rozpoczyna się zawsze statyną dla osiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL, a monoterapię fibratem jedynie w przypadkach kiedy cholesterol frakcji LDL ma wartość docelową ◀◀

zanego z niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL i hipertriglicydemią [2, 3].

Podczas listopadowego kongresu *American Society of Nephrology* (ASN) zaprezentowano wyniki badania *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP). Mimo że bezpieczeństwo i skuteczność działania hipolipemizującego terapii simwastatyna + ezety-mib została już wykazana we wcześniejszych obserwacjach klinicznych, badanie SHARP jest unikatowe, ponieważ zostało przeprowadzone w grupie 9438 chorych na przewlekłą chorobę nerek [4]. Jest to szczególnie zagrożona chorobami sercowo-naczyniowymi populacja pacjentów, u której cele i schematy terapii hipolipemizującej nie były dotychczas jasno sprecyzowane. Badaniem SHARP objęto różne grupy chorych, u których wykazano zmniejszenie czynności wydaliniczej nerek o co najmniej 50%, a obserwowane korzyści obniżenia stężenia cholesterolu były podobne we wszystkich podgrupach badanych chorych. Wcześniejsze badania wykazały korzyści z obniżenia stężenia cholesterolu głównie w grupie chorych we wczesnych stadiach przewlekłej choroby nerek, natomiast wyniki badania SHARP wykazały korzyści takiego leczenia dla większości chorych z przewlekłą chorobą nerek, w tym również w trakcie przewlekłego leczenia nerkoza-stępczego. Roczna terapia skojarzona ezety-mibem (10 mg) z simwastatyną (20 mg) powodowała obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o średnio 43 mg/dl w porównaniu z 30 mg/dl przy monoterapii simwastatyną (20 mg). U chorych, którzy przyjmowali ezety-mib w połączeniu z simwastatyną przez średnio 4 lata, odnotowano o 17% mniej zawałów serca, udarów mózgu i liczby zabiegów rewaskularyzacji tętnic wieńcowych w porównaniu z grupą placebo. Wyniki badania SHARP stanowią długo wyczekiwany dowód na redukcję twardych punktów końcowych w populacji poddanej terapii z udziałem ezety-mibu. Dowodzą również znakomitej tolerancji i bezpieczeństwa dawki 20 mg simwastatyny i 10 mg ezety-mibu

u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Taka łączona terapia może być szczególnie korzystna dla pacjentów z chorobami nerek, ponieważ jest pozbawiona skutków ubocznych, które mogą wystąpić przy stosowaniu dużych dawek statyn. W badaniach nie potwierdzono wcześniejszych obaw związanych z potencjalnym negatywnym kancerogennym oddziaływaniem ezety-mibu, nie wykazano także zwiększonej częstości działań niepożądanych ze strony wątroby lub mięśni. Na każde 1000 pacjentów z chorobą nerek, którzy przez 5 lat otrzymywali leki obniżające stężenie cholesterolu, około 30–40 mogłoby uniknąć poważnych zdarzeń naczyniowych, a korzyści byłyby jeszcze większe u tych osób, u których oprócz choroby nerek występują także choroby układu krążenia [4].

Lekami łączącymi cechy działania hipolipemizującego i przeciwzapalnego mogą się okazać inhibitory wydzielniczej fosfolipazy A2 (sPLA2), która ma działanie prozapalne, promiażdżycowe, destabilizuje blaszkę i jest czynnikiem rokowniczym powikłań krążeniowych. Warespladib to nowy selektywny inhibitor fosfolipazy A2 obniżający stężenie sPLA2 o ponad 90%, cholesterolu frakcji LDL o 12–18% i CRP o 20–40% u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. W badaniu *Fewer Recurrent Acute coronary events with Near-term Cardiovascular Inflammation Suppression* (FRANCIS) oceniono bezpieczeństwo i skuteczność działania warespladibu w dawce 500 mg w porównaniu z placebo, w terapii wspomagającej atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie u 625 chorych z ostrym zespołem wieńcowym. Warespladib skutecznie obniżał stężenie cholesterolu frakcji LDL i markerów zapalnych u chorych z ostrym zespołem wieńcowym dodatkowo leczonych atorwastatyną w dawce 80 mg dziennie. Nie obserwowano natomiast różnic w liczbie zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie leczonej warespladibem w porównaniu z grupą placebo [5].

Działania zmierzające do podwyższenia stężenia cholesterolu frakcji HDL są waż-

► Roczna terapia skojarzona ezety-mibem (10 mg) z simwastatyną (20 mg) powodowała obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o średnio 43 mg/dl w porównaniu z 30 mg/dl przy monoterapii simwastatyną (20 mg) ◀◀

nym elementem wielokierunkowej korekcji zaburzeń lipidowych. Wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL można osiągnąć przez zahamowanie aktywności białka przenoszącego estry cholesterolu (CETP, *cholesterol ester transfer protein*). Hamowanie CETP prowadzi między innymi do zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji LDL. Torcetrapib, pierwszy lek blokujący CETP, zwiększał ryzyko zgonu i zdarzeń sercowo-naczyniowych, co wynikało ze wzrostu ciśnienia tętniczego, wzrostu stężenia aldosteronu i modyfikacji stężenia elektrolitów w surowicy. Anacetrapib jest lekiem doustnym, selektywnie blokującym CETP, z akceptowalnymi objawami ubocznymi obserwowanymi u zdrowych ochotników i u chorych z hiperlipidemią.

W badaniu *Details of the Determining the Efficacy and Tolerability of CETP Inhibition with Anacetrapib* (DEFINE) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 100 mg anacetrapibu v. placebo u 1623 najczęściej leczonych statyną pacjentów z chorobą wieńcową lub z wysokim ryzykiem jej rozwoju ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL w zakresie 50–100 mg/dl, cholesterolu frakcji HDL < 60 mg/dl i triglicerydów \leq 400 mg/dl [6]. Po 24 tygodniach leczenia stężenie cholesterolu frakcji LDL było istotnie statystycznie niższe w grupie leczonej anacetrapibem (o 44,5%) w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 4,8%), stężenie cholesterolu frakcji HDL wzrosło o 152,8% w grupie leczonej anacetrapibem i o 14,7% w grupie placebo. Podobnie obserwowano istotny statystycznie spadek stężenia apolipoproteiny B, wzrost stężenia apolipoproteiny A1 i zmniejszenie stężenia cholesterolu nie-HDL. Różnice między grupami utrzymywały się przez cały okres badania i po 76 tygodniach leczenia były porównywalne z wynikami uzyskanymi po 24 tygodniach. Nie wykazano różnic w stężeniu CRP między grupami [6]. Stosowanie leku przerywano w przypadku utrzymywania się stężenia cholesterolu frakcji LDL

< 25 mg/dl. Korzystny efekt związany z obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL i wzrostem stężenia cholesterolu frakcji HDL w czasie leczenia anacetrapibem nie wiązał się z nasileniem działań niepożądanych w ciągu 76 tygodni obserwacji. Nie stwierdzono także zwiększonego ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Złożony punkt: zgon sercowy, zawał, leczenie szpitalne z powodu dławicy piersiowej lub udar stwierdzono u 16 chorych (2,0%) w grupie leczonej i u 21 chorych (2,6%) w grupie placebo.

STATYNY 2010 — STANDARDY, REJESTRY, METAANALIZY

Metaanaliza obejmująca 26 badań, dotycząca 170 tysięcy pacjentów leczonych statynami, zasługuje na szczególną uwagę [7]. Uwzględniono w niej 5 prób klinicznych porównujących intensywną v. standardową terapię statynami (40 tys. uczestników, 15-procentowe obniżenie liczby poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie leczonej intensywnie) oraz 21 prób klinicznych porównujących leczenie statynami z grupą kontrolną (130 tys. uczestników). Zmniejszenie śmiertelności całkowitej, związanej przede wszystkim ze zmniejszeniem liczby zgonów wieńcowych, w przeliczeniu na redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL o 1,0 mmol/l wynosiło 10% i było podobne we wszystkich 26 badaniach. Nawet u osób z niskimi wyjściowo stężeniami cholesterolu frakcji LDL nie obserwowano niekorzystnego wpływu intensywnego leczenia na wzrost ryzyka wystąpienia nowotworów, udarów krwotocznych oraz innych powikłań naczyniowych. Uzyskane wyniki wskazują, że bardziej intensywne obniżanie stężenia cholesterolu frakcji LDL pozwala bezpiecznie zmniejszać liczbę zawałów serca i udarów niedokrwiennych, redukując ich liczbę o około 1/5 w przeliczeniu na każdy 1,0 mmol/l spadku stężenia cholesterolu frakcji LDL. Wyniki metaanalizy potwierdzają konstatację, że „im niżej, tym lepiej”, a także „im dłużej, tym lepiej”. Dane te potwier-

dzają opinię ekspertów, że zasadne i bezpieczne jest obniżanie stężenia cholesterolu frakcji LDL do wartości 50 mg/dl. Stanowi to argument za stosowaniem silniejszych statyn i w większych dawkach (20 mg rosuwastatyny, 40–80 mg atorwastatyny) i nie stanowi wytłumaczenia dla zaniechania podawania statyn przy prawidłowych wyjściowo wartościach cholesterolu frakcji LDL u osób ze schorzeniami serca i naczyń.

Niestety, praktyka dalece odbiega od obowiązujących standardów. W Polsce zalecaną przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne wartość cholesterolu frakcji LDL poniżej 80 mg/dl osiąga jedynie 5% chorych po ostrych zespołach wieńcowych. Ciekawy rejestr poświęcony temu zagadnieniu publikuje Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. W pracy: „Badanie 3ST-POL: stosowanie statyn w Polsce na tle wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego” przedstawiono niekzepiący obraz rzeczywistości [8]. Wśród 49 950 pacjentów (choroba wieńcowa i/lub zawał serca u 67% osób, udar mózgu u 10%, cukrzyca u 33%) ze wskazaniami do terapii hipolipemizującej jedynie 20% osiągnęło obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 115 mg/dl, a stężenie cholesterolu całkowitego poniżej 190 mg/dl uzyskała 1/6 całej kohorty. Średnia dobową dawką statyny przyjmowana w profilaktyce wtórnej u polskiego pacjenta to 21 mg simwastatyny lub 24 mg atorwastatyny. Przyjmowanie statyny przed upływem 3 miesięcy od jej wdrożenia zakończyło 25% pacjentów i jedynie 15% kontynuowało ją powyżej 3 lat [8]. Okazuje się, że polscy pacjenci są leczeni zbyt małymi dawkami leku i za krótko.

Statyny w prewencji pierwotnej nie zmniejszają ryzyka zgonu, jak wynika z metaanalizy 11 badań klinicznych obejmującej łącznie ponad 65 000 osób bez choroby sercowo-naczyniowej. Nie powinno to budzić rozczarowania, ponieważ u osób z niskim ryzykiem w prewencji pierwotnej terapia statyną zmniejsza ryzyko zawału serca, a nie wydłuża życie [9].

Szerokim echem odbiła się metaanaliza autorów szkockich, sugerująca zwiększone ryzyko cukrzycy przy przewlekłym stosowaniu statyn [10]. Do metaanalizy włączono ponad 91 000 pacjentów z 13 badań. Podczas trwającej średnio 4 lata obserwacji cukrzyca ujawniła się u 2226 pacjentów leczonych statyną i 2052 otrzymujących placebo. Przyjmowanie statyn wiązało się z 9-procentowym (istotnym statystycznie) wzrostem ryzyka wystąpienia cukrzycy. Dawało to jeden dodatkowy przypadek cukrzycy na 255 pacjentów przyjmujących statyny przez 4 lata. Mimo że publikacja wywołała żywy odzew i dyskusje, nie powinna wpływać na zmianę dotychczasowego modelu postępowania u pacjentów ze średnim lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Autorzy badania podkreślają, że praktyka kliniczna powinna pozostać niezmienną, ponieważ niepodważalne korzyści związane ze stosowaniem statyn, takie jak: zmniejszenie zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów i udarów niezakńczonych zgonów, rewaskularyzacji wieńcowej, przewyższają znacznie ewentualne ryzyko wystąpienia cukrzycy i jej konsekwencji [11].

W sytuacji kiedy podawanie statyn wywołuje objawy miopatii manifestujące się bólami mięśniowymi i wzrostem kinazy kreatyninowej (szacuje się, że zdarza się to nawet u co 10. osoby leczonej statynami), sugeruje się kolejno rozważenie fluwastatyny, małych dawek atorwastatyny lub rosuwastatyny, a w ostateczności podanie ezetymibu lub żywic jonowymiennych [10].

STATYNY U CHORYCH Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW

W 2010 roku opublikowano nowe europejskie zalecenia dla chorych z migotaniem przedsionków [12]. Statyny zostały wymienione obok inhibitorów konwertazy angiotensyny i antagonistów receptorów dla angiotensyny II jako *up stream therapy* zapobiegająca przebudowie przedsionków i lecząca chorobę podstawową. Leki te wraz z antagonistami aldosteronu oraz wielonienasyconymi kwasami tłuszcz-

►► W Polsce zalecaną przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne wartość cholesterolu frakcji LDL poniżej 80 mg/dl osiąga jedynie 5% chorych po ostrych zespołach wieńcowych ◀◀

▶ Statyny przez swój szeroki zakres działań mogą odgrywać rolę zarówno w prewencji pierwotnej arytmii, jak i wtórnej ◀◀

czowymi (PUFA, *polyunsaturated fatty acids*) stanowią uzupełniającą formę leczenia arytmii lekami nieantyarytmicznymi. W dokumencie podkreślono, że statyny przez swój szeroki zakres działań mogą odgrywać rolę zarówno w prewencji pierwotnej arytmii (modyfikując czynniki ryzyka) oraz wtórnej (m.in. oddziałując na remodeling przedsionków). Wyniki dotychczasowych badań nie pozwalają na jednoznaczne określenie roli statyn w prewencji pierwotnej migotania przedsionków po zabiegach kardiochirurgicznych. Korzystne działanie statyn u chorych z migotaniem przedsionków może się wiązać z ich wielokierunkowym pozalipidowym wpływem na zmniejszanie aktywności stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego, poprawę funkcji śródbłonna, zapobieganie aktywacji neurohormonalnej, oddziaływanie na płynność błon komórkowych (przez zmiany zawartości cholesterolu) i przewodnictwo kanałów błon komórkowych, a także regulację uwalniania metaloproteinaz oddziałujących na strukturalne zmiany w przedsionkach prowadzące do ich remodelingu, takich jak włóknienie i powiększanie się [13]. We francuskim rejestrze FAST-MI (*French registry of Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction*) zastosowanie dużej dawki atorwastatyny w pierwszych godzinach ostrego zespołu wieńcowego prowadziło do redukcji migotania przedsionków w okresie okołozawałowym aż o 60% [14]. W analizie Santangeli i wsp. [15] dotyczącej wpływu statyn na występowanie migotania przedsionków u 552 pacjentów z wszczepionym stymulatorem serca, korzystny ich wpływ zaobserwowano w tych próbach, w których przeważali pacjenci z chorobą węzła zatokowego.

Grupę istotnie zagrożoną wystąpieniem migotania przedsionków stanowią pacjenci po operacjach kardiochirurgicznych. Migotanie przedsionków występuje aż u 27–40% pacjentów poddawanych operacjom kardiochirurgicznym, zwykle w ciągu pierwszych 3 dni po operacji [12]. W badaniu *Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia*

After cardiac surgery (ARMYDA-3), przeprowadzonym 5 lat temu, wykazano korzyści, jakie wiązały się z redukcją występowania migotania przedsionków w okresie pooperacyjnym dzięki podawaniu 40 mg atorwastatyny 7 dni przez zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego [16]. Wyniki te nie zawsze znajdowały potwierdzenie w późniejszych obserwacjach. Niemniej jednak rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zalecają rozważenie statyn po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (z operacją zastawek bądź bez niej) w celu zapobiegania nowym epizodom migotania przedsionków w prewencji pierwotnej (IIa/B) [12]. Leczenie statyną można wdrożyć u pacjentów: z nadciśnieniem tętniczym (szczególnie w obecności przerostu mięśnia lewej komory serca) (IIa/B), z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (IIa/A), z organiczną chorobą serca, a szczególnie z jego niewydolnością (IIb/B), aby zapobiec nowym epizodom migotania przedsionków. Podkreślono, że na podstawie dostępnych obecnie badań brakuje wskazań do stosowania tej grupy leków, w prewencji pierwotnej migotania przedsionków, u pacjentów bez choroby układu sercowo-naczyniowego (zalecenia klasy III/C).

STATYNY W PREWENCJI I LECZENIU KOMOROWYCH ZABURZEŃ RYTMU

W metaanalizie Jacoba i wsp. [17], podsumowującej wyniki badań z lat 1980–2009, wykazano, że terapia statyną u pacjentów z wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem prowadziła do 45-procentowej redukcji występowania częstoskurczów komorowych i migotania komór oraz z 54-procentową redukcją (VT/VF) u pacjentów z niedokrwinnym uszkodzeniem mięśnia sercowego. Na podstawie metaanalizy Wanahity i wsp. [18], dotyczącej 9 prospektywnych badań z lat 1985–2010, obejmujących 150 953 pacjentów, dowiedziono, że statyny zmniejszają

szają częstość występowania groźnych komorowych zaburzeń rytmu serca o 31%.

STATYNY W PREWENCJI POWIKŁAŃ OKOŁOZABIEGOWYCH

Stosowanie statyn u pacjentów poddawanych koronarografii i zabiegom rewaskularyzacji otrzymało wysoką klasę zaleceń w rekomendacjach z 2010 roku dotyczących zasad postępowania u pacjentów poddawanych rewaskularyzacji [19]. Statyny powinno się zalecać (zgodnie ze wskazaniami wynikającymi z choroby podstawowej) u pacjentów, którzy wymagają podczas zabiegów hemodynamicznych podania kontrastu w celu prewencji nefropatii kontrastowej [19]. Leki te są również wskazane w długotrwałej terapii pacjentów przed leczeniem interwencyjnym i po nim, w obecności choroby innego łożyska naczyniowego, na przykład tętnic kończyn dolnych. Potwierdzono, że optymalną wartością docelową stężenia cholesterolu frakcji LDL u większości pacjentów jest stężenie < 100 mg/dl (2,5 mmol/l). Rekomendacje powyższe otrzymały najwyższą klasę zaleceń I/A. U pacjentów z wysokim ryzykiem należy osiągnąć stężenie < 70 mg/dl (< 2,0 mmol/l), I/B. Metaanaliza Winchestera i wsp. [20], obejmująca 4805 pacjentów poddawanych interwencji wieńcowej, wykazała nie tylko redukcję ryzyka wystąpienia migotania przedsionków dzięki zastosowaniu statyn, ale też okołozabiegowego zawału serca.

W obserwacyjnym, nierandomizowanym badaniu obejmującym 1674 chorych poddawanych zabiegom na aorcie, stosowanie statyn wiązało się ze zmniejszeniem śmiertelności u chorych z dysfunkcją wielonarządową lub powikłaniami po zabiegu [21].

STATYNY W NIEWYDOLNOŚCI SERCA

Rola statyn u chorych z niewydolnością serca nie jest do końca ustalona. Metaanalizy opublikowane w 2010 roku, subanalizy badań *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S), *Treating to New Targets* (TNT), *Multicenter Automatic Defibrillation Implan-*

tion Trial (MADIT-2), *DEFibrillators in Non-Ischemic cardiomyopathy Treatment Evaluation* (DEFINITE) i doniesienia ostatnich lat wskazują, że stosowanie statyn powoduje zmniejszenie częstości hospitalizacji i może zmniejszać śmiertelność sercowo-naczyniową u pacjentów z niewydolnością serca [22]. Nie wszystkie jednak próby kliniczne dostarczają tak korzystnych spostrzeżeń na temat roli statyn u chorych z niewydolnością serca, na przykład *COntrolled ROsuvastatin multiNAtional Trial in Heart Failure* (CORONA) czy *Gruppo Italiano Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico Heart Failure* (GISSI-HF).

Znalazło to wyraz w zaleceniach dotyczących niewydolności serca Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2008 roku [statyna powinna być rekomendowana (poziom zaleceń IIb — można rozważyć stosowanie)] i Amerykańskich Towarzystw Kardiologicznych z 2009 roku, które nie wymieniają statyn jako leku rekomendowanego do leczenia niewydolności serca [23]. Oczekuje się na pełne wyniki rejestru chorych z niewydolnością serca prowadzonego w krajach europejskich *ESC Heart Failure Survey* (2009–2010) i na uaktualnione zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [24].

STATYNY W PREWENCJI ZACHOROWAŃ NA NOWOTWORY I W LECZENIU CHOROÓB ONKOLOGICZNYCH

Obawy dotyczące kancerogenego wpływu statyn nie potwierdziły się, natomiast pojawiają się dane na temat potencjalnych korzyści ze stosowania statyn u pacjentów z chorobą nowotworową. W metaanalizie francusko-kanadyjskiej, obejmującej 95 984 osób z 11 randomizowanych badań, oszacowano prewencyjny wpływ statyn w raku jelita grubego. Stwierdzono tendencję (nieistotną statystycznie) do zmniejszenia częstości zachorowania na raka u pacjentów przyjmujących statynę. Po dołączeniu do analizy 21 badań ob-

►► Statyny powinno się zalecać u pacjentów, którzy wymagają podczas zabiegów hemodynamicznych podania kontrastu w celu prewencji nefropatii kontrastowej ◀◀

serwacyjnych stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie zachorowania na rak jelita grubego o 9% pod wpływem statyny [25].

Inne nowotwory, w przypadku których wystąpienia stosowanie statyn mogłoby stanowić działanie protekcyjne lub zwolnić proces ekspansji nowotworu, to: rak żołądka, płuc, czerniak, rak nerki, piersi oraz prostaty. W ubiegłym roku ukazały się wyniki prac doświadczalnych i obserwacyjnych, które nie są jednoznaczne i nie można na ich podstawie rekomendować statyn w profilaktyce zachorowania na te nowotwory [26–30].

PODSUMOWANIE

Statyny nadal zajmują niezagrożoną pierwszoplanową pozycję w terapii zaburzeń lipidowych oraz profilaktyce pierwotnej i wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych. Leki te działają wielokierunkowo, niemniej główny efekt ich działania, poprawa rokowania, wiąże się z obniżeniem stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL. Statyny powinni otrzymywać pacjenci w prewencji pierwotnej i wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych. Należy pamiętać, że korzyści ze stosowania statyn mogą także odnieść wybrani pacjenci z migotaniem przedsionków, groźnymi komorowymi zaburzeniami rytmu, osoby poddawane operacjom kardiochirurgicznym i naczyniowym, a także pacjenci z czynnikami ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych.

Wykrywanie i leczenie zaburzeń lipidowych w Polsce jest niewystarczające, nie są osiąganymi cele terapeutyczne u chorych z wysokim ryzykiem, statyny są podawane w zbyt małych dawkach i zbyt krótko. Terapia skojarzona, powszechna w leczeniu hipotensyjnym czy przeciwcukrzycowym, w leczeniu hipolipemizującym toruje sobie drogę i wydaje się, że będzie coraz popularniejsza. Co prawda wyniki badań klinicznych dotyczących skojarzonej terapii hipolipemizującej w 2010 roku nie dostarczyły jednoznacznych dowodów na jej przewagę nad monoterapią statyną w re-

dukcji twardych punktów końcowych, ale dostarczyły dowodów na jej bezpieczeństwo i skuteczność w osiągnięciu celów terapii.

Poszukiwany jest najlepszy „partner” do skojarzenia ze statyną i poszukiwania te będą zapewne kontynuowane w kolejnych latach, podobnie jak identyfikacja populacji, które z takiej terapii odniosą największe korzyści. W leczeniu hipolipemizującym rozpoczęła się już era preparatów złożonych (statyna + fibrat, statyna + ezetymib, statyna + kwas nikotynowy). Należy mieć nadzieję, że leki te będą dostępne również dla polskich chorych.

W grudniu 2010 roku powstał w Sopocie, sygnowany przez grono ekspertów, dokument: „Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — Deklaracja Sopotcka”, wypełniająca lukę i uaktualniająca stan wiedzy na temat terapii zaburzeń lipidowych. Zwięzła forma, prosty przekaz i praktyczne treści, jakie zawiera dokument, czynią go przydatnym przede wszystkim dla lekarzy praktyków. Oczekiwana w 2010 roku publikacja europejskich zaleceń dotyczących leczenia hipolipemizującego została odroczone do 2012 roku.

PIŚMIENNICTWO

1. Kritharides L. Reducing low-density lipoprotein cholesterol — treating to target and meeting new European goals. *Eur. Heart J. Suppl.* 2004; 6 (supl. A): A12–A18.
2. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A., JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2195–207.
3. ACCORD Study Group, Ginsberg H.N., Elam M.B., Lovato L.C. i wsp. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1563–1574.
4. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am. Heart J.* 2010; 160: 785–794.
5. Rosenson R.S., Hislop C., Elliott M. i wsp. Effects of varespladib methyl on biomarkers and major cardiovascular events in acute coronary syndrome patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 1079–1088.
6. Cannon C.P., Shah S., Dansky H.M. i wsp., the DEFINE Investigators. Safety of anacetrapib in

- patients with or at high risk for coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 2406–2415.
7. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.
 8. Śliż D., Mamcarz A., Filipiak K.J. i wsp. Badanie 3ST-POL: stosowanie statyn w Polsce na tle wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Pol. Arch. Med. Wew.* 2010; 128: 328–333.
 9. Ray K.K., Seshasai S.R., Erqou S. i wsp. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention. A meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65 229 participants. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170: 1024–1031.
 10. Eckel R.H. Approach to the patient who is intolerant of statin therapy. *J. Clin. Endocrinol. & Met.* 2010; 95: 2015–2022.
 11. Sattar N., Preiss D., Murray H.M. i wsp. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–742.
 12. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2369–2429.
 13. Savelieva I., Kourliouros A., Camm J. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance. *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.* 2010; 381: 207–219.
 14. Danchin N., Fauchier L., Marijon E. Impact of early statin therapy on development of atrial fibrillation at the acute stage of myocardial infarction: data from the FAST-MI register. *Heart* 2010; 96: 1809–1814.
 15. Santangeli P., Ferrante G., Pelargonio G. i wsp. Usefulness of statins in preventing atrial fibrillation in patients with permanent pacemaker: a systematic review. *Europace* 2010; 12: 649–654.
 16. Patti G., Chello M., Candura D. i wsp. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006; 114: 1455–1461.
 17. Jacob S., Manickam P., Rathod A. i wsp. Statin therapy significantly reduces risk of ventricular tachyarrhythmias in patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Am. J. Ther.* 2010; Oct 22 [Epub ahead of print].
 18. Wanahita N., Chen J., Bangalore S. i wsp. Statin therapy on ventricular tachyarrhythmias: a meta-analysis. *Am. J. Ther.* 2010; Aug 17 [Epub ahead of print].
 19. Wijns W., Kohl P., Danchin N. i wsp. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2501–2555.
 20. Winchester D.E., Wen X., Xie L. i wsp. Evidence of pre-procedural statin therapy a meta-analysis of randomized trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 1099–1109.
 21. Le Manach Y., Ibanez E.C., Bertrand M. i wsp. Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiology* 2011; 114: 98–104.
 22. Lardizabal J.A., Deedwania P.C. Benefits of statin therapy and compliance in high risk cardiovascular patients. *Vasc. Health Risk Manag.* 2010; 6: 843–853.
 23. 2009 Writing Group to Review New Evidence and Update the 2005 Guideline for the Management of Patients with Chronic Heart Failure Writing on behalf of the 2005 Heart Failure Writing Committee. 2009 Focused update: accf/aha guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119: 1977–2016.
 24. Maggioni A.P., Dahlström U., Filippatos G. i wsp. EURObservational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur. J. Heart Fail.* 2010; 12: 1076–1084.
 25. Bardou M., Barkun A., Martel M. Effect of statin therapy on colorectal cancer. *Gut* 2010; 59: 1572–1585.
 26. Hippisley-Cox J., Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QRResearch database. *BMJ* 2010; 340: c2197.
 27. Fowke J.H., Motley S.S., Barocas D.A. i wsp. The associations between statin use and prostate cancer screening, prostate size, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (PIN), and prostate cancer. *Cancer Causes Control* 2011; 22 (3): 417–426.
 28. Breaux R.H., Karnes R.J., Jacobson D.J. i wsp. The association between statin use and the diagnosis of prostate cancer in a population based cohort. *J. Urol.* 2010; 184: 494–299.
 29. Suissa S., Dellaniello S., Vahey S., Renoux C. Time-window Bias in Case-control Studies: Statins and Lung Cancer. *Epidemiology* 2011; 22 (2): 228–231.
 30. Bonovas S., Nikolopoulos G., Filioussi K. i wsp. Can statin therapy reduce the risk of melanoma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Epidemiol.* 2010; 25: 29–35.