

Statyny — standard terapii XXI wieku. Jak wybrać optymalną dawkę?

Statins — therapy standard of XXI century.
How to chose optimal dose?

STRESZCZENIE

Jednoznacznie udowodniono znaczenie cholesterolu frakcji LDL w rozwoju zmian miażdżycowych. Zgodnie z obowiązującymi standardami cholesterol frakcji LDL stanowi podstawowy cel terapii zaburzeń lipidowych, w tym również u chorych z zespołem metabolicznym, otyłością i cukrzycą, mimo że dominuje u nich profil o charakterze aterogennej dyslipidemii.

Statyny to leki, które zrewolucjonizowały terapię zaburzeń lipidowych. W największym stopniu obniżają stężenie cholesterolu frakcji LDL. Szczególnie silna pozycja simwastatyny w tej grupie leków wynika ze spektakularnych dowodów pochodzących z dużych badań klinicznych. Leczenie tą statyną zmniejsza częstość występowania głównych incydentów sercowo-naczyniowych, a także śmiertelności zarówno w prewencji wtórnej, jak i pierwotnej. Niezmiernie istotna w codziennej praktyce klinicznej jest kwestia wyboru optymalnej dawki statyny. Gwarancją uzyskania korzyści klinicznych, podobnych do tych uzyskanych w badaniach, jest zastosowanie takiej samej dawki leku. W przypadku simwastatyny uniwersalna dawka u większości pacjentów zakwalifikowanych do leczenia statynami powinna wynosić 40 mg. U chorych z grupy bardzo wysokiego ryzyka, w ramach indywidualizacji terapii, należy rozważyć dawkę 80 mg.

Mocna pozycja simwastatyny wynika również z faktu jej wysokiego profilu bezpieczeństwa, który potwierdzono na podstawie obserwacji w dużych grupach pacjentów. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych 2010, tom 1, nr 3, 131–140*)

słowa kluczowe: cholesterol frakcji LDL, statyny, zespół metaboliczny, cukrzyca

ABSTRACT

The role of LDL cholesterol in the atherosclerosis progression is well documented. According to present guidelines LDL is the primary aim in the treatment of dyslipidemia including also patients with metabolic syndrome, obesity and type 2 diabetes, although atherogenic profile of lipids is most common for this patients.

**Paweł Bogdański,
Danuta Pupek-Musialik**

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia
Tętniczego Uniwersytetu Medycznego
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
Pracownia Diagnostyki, Edukacji
i Leczenia Otyłości

Adres do korespondencji:

dr n. med. Paweł Bogdański
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia
Tętniczego UM im. K. Marcinkowskiego
u. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
tel.: (61) 854 93 77, faks: (61) 847 85 29

Copyright © 2010 Via Medica
ISSN 2081–2450

Statins are the most potent drugs for the LDL concentration decrease. Especially strong position of simvastatin in this group of drugs comes from spectacular results of big clinical trials. Treatment with simvastatin leads to decrease of main cardiovascular incidences and mortality both in the secondary and primary prevention.

The choice of the optimal dose of statin is very important in clinical practice. The guarantee of clinical benefits similar to those obtained in clinical trials is the use of similar doses of drugs. For simvastatin is the dose of 40 mg. In patients with a very high risk 80 mg should be considered. (*Forum Zaburzen Metabolicznych* 2010, vol. 1, no 3, 131–140)

key words: LDL cholesterol, statins, metabolic syndrome, diabetes mellitus

WSTĘP

Choroby układu sercowo-naczyniowego to jeden z najbardziej istotnych problemów zdrowotnych współczesnego społeczeństwa. Ich znaczne rozpowszechnienie oraz wysokie bezpośrednie i pośrednie koszty związane z leczeniem powodują, że niezmiennie znajdują się one w centrum zintensyfikowanych działań medycznych krajów rozwiniętych. Ciągłe poszukuje się optymalnych form terapii, które hamują rozwój zmian miażdżycowych, uznanych za „cichego mordercę XXI wieku” [1].

Miażdżycy jest formą przewlekłego zapalenia wywołanego złożonymi interakcjami między zmodyfikowanymi lipoproteinami, makrofagami pochodzącymi z monocytów, składowymi wrodzonej i nabytej odporności oraz prawidłowymi komórkami ściany tętnicy. Proces ten doprowadza ostatecznie do rozwoju złożonych zmian, czyli blaszek wystających do światła tętnicy, powodujących zaburzenia przepływu krwi i objawy kliniczne. Ponadto na podatnych na uraz obszarach blaszek mogą się tworzyć pęknięcia lub nadżerki, które prowadzą do zakrzepicy wewnątrz naczynia, powodując ostre powikłania kliniczne w postaci zawału serca i udaru mózgu.

Kluczową rolę zarówno w zapoczątkowaniu, jak i progresji miażdżycy oraz w wystąpieniu jej konsekwencji klinicznych, takich

jak: zawał serca, udar mózgu, choroba tętnic obwodowych i niewydolność serca, odgrywa cholesterol. Chociaż określono liczne czynniki genetyczne i środowiskowe, które modulują powstawanie zmian miażdżycowych u zwierząt, miażdżycy nie pojawia się w tych modelach, jeśli stężenie cholesterolu nie jest znacznie podwyższone.

Hipercholesterolemia jest również warunkiem rozwoju miażdżycy u ludzi, ale zmiany powstają zwykle przez wiele lat, a próg stężenia cholesterolu w osoczu, który musi zostać przekroczony, aby się rozwinęła istotna klinicznie choroba, jest niższy niż w modelach zwierzęcych. Miażdżycopochodne incydenty kliniczne występują rzadko u osób z utrzymującym się przez całe życie bardzo małym stężeniem cholesterolu w osoczu [2].

Najwięcej jednoznacznych dowodów na proaterogenne właściwości przedstawiono dla podwyższonych stężeń cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoproteins*), określając ten typ dyslipidemii jako hipercholesterolemię. Aktualne koncepcje sugerują, że większe stężenie LDL w osoczu prowadzi do wzmożonego transportu do błony wewnętrznej ściany tętnicy, gdzie LDL wiąże się z proteoglikanami, co znacznie wydłuża czas pozostawania LDL w tym miejscu. Sprawia to, że LDL stają się podatne na wiele modyfikacji obejmujących utlenianie, modyfikację

enzymatyczną, glikację nieenzymatyczną, agregację i tworzenie kompleksów immunologicznych — prowadzi to do wzmożonego wychwytu przez makrofagi, powstania komórek piankowatych i inicjowania kaskady zdarzeń prowadzących do progresji zmiany miażdżycowej.

W badaniach populacyjnych wykazano, że u ponad 1/3 Polaków stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosiło 135 mg/dl lub więcej [3].

STATYNY — LEKI Z WYBORU W LECZENIU HIPERCHOLESTEROLEMII

Statyny są jednym z największych osiągnięć farmakoterapii kardiologicznej ostatnich 25 lat. Szybko zyskały one miano „nowej aspiryny”, co podkreśla ich ogromny wpływ na zmniejszenie śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. Statyny w sposób kompetycyjny i odwracalny hamują reduktazę HMG-CoA (3-hydroksy-3-metyloglutaryloko-enzymu A) — kluczowego enzymu biorącego udział w syntezie cholesterolu. Zmniejszenie biosyntezy cholesterolu w komórce wątrobowej prowadzi do spadku wolnego cholesterolu w komórce i wtórnego wzrostu aktywności receptorów LDL biorących udział w katabolizmie cząsteczek LDL i remnantów VLDL (*very-low-density lipoproteins*) z krążenia. Komórki pokrywają swoje zapotrzebowanie na cholesterol, niezbędny do syntezy hormonów steroidowych czy błon komórkowych, przez zwiększone usuwanie cholesterolu frakcji LDL z osocza. Statyny zmniejszają także produkcję VLDL i sekrecję lipoprotein zawierających apoB (*lipoproteina B*). Główny efekt tej grupy leków w terapii dyslipidemii polega na zmniejszeniu liczby cząsteczek LDL. U niektórych pacjentów obserwowano ponadto zmniejszenie stężenia triglicerydów, którym zwykle towarzyszyło zwiększenie rozmiaru cząstek LDL. Statyny powodują zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 30–60% poziomu wyjściowego, zmniejszenie stężenia triglicerydów o 20–45% i zwiększenie cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoproteins*) o 5–15%.

W badaniach na zwierzętach i u ludzi nad żywieniowymi i farmakologicznymi interwencjami zmniejszającymi stężenie cholesterolu frakcji LDL efekt w postaci stabilizacji i cofania się miażdżycy był proporcjonalny do osiągniętego obniżenia stężenia cholesterolu, co potwierdza słuszność twierdzenia, że **im mniejsze stężenie cholesterolu, tym lepiej**, zwłaszcza u osób z rozwiniętą chorobą niedokrwinną serca. Teoretycznie w celu maksymalnej prewencji miażdżycy wszyscy ludzie powinni utrzymywać „noworodkowe” stężenia cholesterolu frakcji LDL wynoszące około 50 mg/dl, a u osób z chorobą niedokrwinną powinno się dążyć do uzyskania podobnie małego stężenia za pomocą leczenia. Dotychczas nie ustalono dolnej granicy bezpiecznego i skutecznego obniżenia stężenia cholesterolu.

Ostatecznie nie wyjaśniono mechanizmu korzystnego działania statyn w chorobach sercowo-naczyniowych. Poza działaniem hipolipemizującym uwzględnia się wiele działań wykraczających poza redukcję stężenia cholesterolu — tak zwanych plejotropowych.

Istnieją dowody wskazujące, że stosowanie statyn może prowadzić do zmian jakościowych w strukturze blaszki miażdżycowej, dzięki którym staje się ona mniej podatna na destabilizację. W badaniach eksperymentalnych oraz w modelach klinicznych wykazano, że statyny poprawiają funkcję śródbłonna, wpływając między innymi na metabolizm tlenu azotu, wykazują właściwości przeciwzapalne, zwiększają gęstość kapilar w tkance mięśniowej, stymulują angiogenezę (m.in. przez mobilizację angioblastycznych komórek macierzystych szpiku), hamują patologiczny przerost mięśnia sercowego i jego przebudowę, zmniejszają aktywność metaloproteinaz macierzy w mięśniu sercowym, zmniejszają aktywację układu renina–angiotensyna–aldosteron oraz częściowo normalizują zaburzoną równowagę między układami współczulnym i przywspółczulnym [4–7].

► Statyny szybko zyskały miano „nowej aspiryny”, co podkreśla ich ogromny wpływ na zmniejszenie śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego ◄◄

WYNIKI BADAŃ Z SIMWASTATYNA — DOWODY, KTÓRE ZMIENIŁY STANDARDY TERAPEUTYCZNE

Simwastatyna obok lowastatyny i prawastatyny jest jedną z pierwszych statyn wprowadzonych do powszechnego użycia.

Skuteczność simwastatyny jednoznacznie potwierdzono w badaniach klinicznych, między innymi w *Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4S)* i *Heart Protection Study (HPS)*, które stanowią „kamienie milowe” w rozwoju farmakoterapii hipolipemizującej, co jednocześnie w szczególności sposobem wyróżnia simwastatynę w grupie statyn.

Celem badania 4S była ocena wpływu długotrwałej terapii simwastatyną na zmniejszenie śmiertelności całkowitej i liczby epizodów wieńcowych u pacjentów po zawale serca oraz z chorobą wieńcową z wyjściowymi stężeniami cholesterolu całkowitego 5,5–8,0 mmol/l [8]. Zaprojektowano je jako próbę z randomizacją, podwójnie ślepą próbą kontrolowaną placebo. Badanie 4S spełniało wszystkie wymogi medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence based medicine*). Włączono do niego 4444 chorych w wieku 35–70 lat z rozpoznąną chorobą wieńcową, spośród których 62% stanowili chorzy po zawale serca.

Ponad 5-letni okres terapii simwastatyną spowodował redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL średnio o 35%. Uzyskano niezwykle korzystne efekty kliniczne:

- 30-procentową redukcję śmiertelności ogólnej w grupie leczonej simwastatyną;
- 42-procentową redukcję śmiertelności wieńcowej;
- 34-procentową redukcję głównych incydentów wieńcowych (zawały serca niezakończone zgonem i zgony z przyczyn wieńcowych).

Korzyści, które obserwowano wśród chorych leczonych simwastatyną, nie zależały od płci, wieku, dotyczyły pacjentów poddawanych zabiegowi rewaskularyzacji wieńcowej oraz pacjentów z cukrzycą.

Przełomowe znaczenie badania 4S wynika z faktu, że była to pierwsza próba kliniczna, w której w prewencji wtórnej choroby wieńcowej ponad wszelką wątpliwość wykazano, że długotrwałe stosowanie statyn (simwastatyny) wydłuża pacjentom życie. Korzyści obserwowano już po okresie rocznej terapii i zwiększały się w czasie prowadzonej obserwacji. Wykazano, że wystarczyło stosować simwastatynę zaledwie u 12 pacjentów, aby uratować życie jednemu choremu. Niezwykle przekonująca siła dowodów badania 4S spowodowała, że zakończono erę badań w prewencji wtórnej kontrolowanych placebo. Od czasów badania 4S wszystkie inne w prewencji wtórnej pacjentów z hiperlipidemią muszą być kontrolowane za pomocą aktywnego leczenia.

Założeniem badania HPS była weryfikacja hipotezy, że obniżanie stężenia cholesterolu frakcji LDL, niezależnie od jego wyjściowej wartości, przynosi korzyści pacjentom z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [9]. Badanie to przeprowadzono w grupie osób, u których stężenia cholesterolu frakcji LDL były względnie niskie (116 mg/dl).

Podstawowym celem badania była ocena odległych korzyści stosowania simwastatyny niezależnie od wyjściowego stężenia cholesterolu, w różnych grupach pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, z rozpoznąną lub nierozpoznąną chorobą wieńcową. Ostatecznie w badaniu wzięło udział ponad 20 000 pacjentów w wieku 40–80 lat, którzy charakteryzowali się:

- zwiększonym 5-letnim ryzykiem zgonu wieńcowego z powodu:
 - cukrzycy lub leczonego nadciśnienia tętniczego;
 - choroby naczyń mózgowych lub obwodowych;
 - przebytego zawału serca lub innej postaci choroby wieńcowej;
- stężeniem cholesterolu całkowitego $\geq 3,5$ mmol/l;

►► Niezwykle przekonująca siła dowodów badania 4S spowodowała, że zakończono erę badań w prewencji wtórnej kontrolowanych placebo ◀◀

— niestosowaniem statyny przed włączeniem do badania.

Po 5 latach obserwacji w grupie chorych otrzymujących statynę obserwowano redukcję cholesterolu frakcji LDL o 29%. Skuteczna terapia simwastatyną zmniejszyła:

- śmiertelność ogólną o 13%;
- częstość występowania zawałów serca niezakończonych zgonem o 37%;
- częstość występowania wszystkich udarów mózgu o 25%;
- częstość wszystkich rewaskularyzacji o 25%.

Stosowanie simwastatyny po raz kolejny okazało się skuteczne w przedłużeniu życia pacjentom. Należy podkreślić, że obserwowane korzyści wynikające ze stosowania simwastatyny zaczęły być istotne już po roku leczenia i stawały się coraz większe w miarę długości terapii. Obniżanie cholesterolu za pomocą simwastatyny w dawce 40 mg/dobę przyniosło korzyści wszystkim pacjentom z wysokim ryzykiem — niezależnie od wyjściowego stężenia LDL, cholesterolu całkowitego, płci, wieku, wyjściowych obciążeń i przyjmowanych leków. Simwastatyna okazała się równie skuteczna w redukcji incydentów wieńcowych zarówno z wysokim, jak i niskim wyjściowym stężeniem LDL. Leczenie oparte na zastosowaniu simwastatyny u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w ciągu 5 lat zapobiegło 70–100 głównym incydentom sercowo-naczyniowym na każde 1000 aktywnie leczonych osób.

Wyniki badania HPS stanowiły istotny przełom w sposobie postępowania wśród chorych z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, co przełożyło się na modyfikację standardów terapeutycznych.

Kliniczne implikacje wynikające z badania HPS dotyczą przede wszystkim identyfikacji grup pacjentów, dla których terapia simwastatyną przynosi wymierne korzyści. Należą do nich:

- pacjenci z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, włączając chorych na cukrzycę, chorobę na-

czyń obwodowych i chorobę naczyń mózgowych;

- wszyscy pacjenci z wysokim ryzykiem zawału serca lub udaru, a nie tylko osoby z wysokim stężeniem cholesterolu.

Wyniki badania HPS potwierdzono w późniejszych metaanalizach. W przeglądzie systematycznym z metaanalizą 10 badań z randomizacją Brugts i wsp. zadali pytanie, czy u osób obciążonych czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, ale bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej, stosowanie statyn zmniejsza ryzyko zgonu oraz poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i naczyniowo-mózgowych [10]. Analizą objęto ponad 70 000 chorych, z których połowa otrzymywała statynę, a połowa placebo, dietę lub zwykłą opiekę. Po średnio 4 latach obserwacji w grupie przyjmującej statynę stwierdzono mniejsze ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, poważnych zdarzeń wieńcowych, poważnych zdarzeń naczyniowo-mózgowych, zawału serca niezakończonego zgonem i rewaskularyzacji wieńcowej w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki te były niezależne od wieku, płci i współwystępowania cukrzycy.

MIEJSCE STATYN W LECZENIU ATEROGENNEJ DYSLIPIDEMII

Ostatnio wiele uwagi zwraca się na zasady postępowania u chorych z aterogenną dyslipidemią. Do charakterystycznych cech **aterogennej dyslipidemii** należy triada zaburzeń lipidowych: zwiększenie stężenia triglicerydów (TG [*triglycerides*] \geq 150 mg/dl; 1,7 mmol/l), zmniejszenie stężenia cholesterolu lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL $<$ 40 mg/dl; 1,0 mmol/l) i obecność w osoczu zwiększonej liczby małych gęstych cząstek cholesterolu frakcji LDL. Wynika to z faktu, że rozpowszechnienie chorób, w których najczęściej rozpoznaje się aterogenną dyslipidemię, czyli otyłość, zespół metaboliczny i cukrzycę typu 2, dotyczy coraz większej populacji.

►► Simwastatyna okazała się równie skuteczna w redukcji incydentów wieńcowych zarówno z wysokim, jak i niskim wyjściowym stężeniem LDL ◀◀

► W badaniu NATPOL PLUS wykazano, że co drugi dorosły Polak ma nadwagę lub jest otyły ◄◄

► Zgodnie z zaleceniami IFD podstawowym warunkiem rozpoznania zespołu metabolicznego jest stwierdzenie otyłości centralnej ◄◄

W ciągu ostatnich dwóch dekad w większości rozwiniętych krajów świata obserwuje się stały i znaczny wzrost częstości występowania zarówno nadwagi, jak i otyłości, które w niektórych krajach europejskich dotyczą ponad 70% populacji. Otyłość to także problem znacznej części polskiego społeczeństwa. W badaniu Nadciśnienie Tętnicze w Polsce Plus Zaburzenia Lipidowe (NATPOL PLUS) wykazano, że co drugi dorosły Polak ma nadwagę lub jest otyły. Wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) powyżej 25 kg/m² stwierdzono u 53% badanych respondentów, u 58% mężczyzn i 48% kobiet [11]. Gwałtowny wzrost częstości występowania otyłości jest bezpośrednią przyczyną niekorzystnych tendencji dotyczących rozpowszechnienia zespołu metabolicznego. W populacji Stanów Zjednoczonych powyżej 20. roku życia zespół metaboliczny dotyczy ponad 47 milionów obywateli. W Polsce częstość jego występowania wynosi 20% z niewielką przewagą kobiet (22%) nad mężczyznami (18%) (18–94 rż.) [12]. Należy dodać, że liczby te nie odnoszą się do najnowszych, bardziej restrykcyjnych — przynajmniej dla Europejczyków — wytycznych rozpoznawania zespołu metabolicznego [13].

Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami *International Diabetes Federation* (IFD) [13] podstawowym warunkiem rozpoznania zespołu metabolicznego jest stwierdzenie otyłości centralnej (zdefiniowanej jako obwód w talii ≥ 94 cm u Europejczyków i ≥ 80 cm u Europejki).

Ponadto powinno się stwierdzić 2 z 4 następujących czynników:

- zwiększone stężenie TG — powyżej 150 mg/dl, lub leczenie tego zaburzenia lipidowego;
- zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji HDL — poniżej 40 mg/dl u mężczyzn i poniżej 50 mg/dl u kobiet, lub leczenie tego zaburzenia lipidowego;
- podwyższone ciśnienie tętnicze — skurczowe co najmniej 130 mm Hg lub roz-

kurczowe co najmniej 85 mm Hg, lub leczenie rozpoznanego wcześniej nadciśnienia tętniczego;

- zwiększenie stężenia glukozy na czczo ≥ 100 mg/dl lub wcześniej rozpoznana cukrzyca typu 2.

Wzrasta również liczba osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, w tym z cukrzycą typu 2. W 1994 roku liczba chorych na cukrzycę na świecie wynosiła 110 mln, w 2000 roku już 171 mln (2,8% populacji ogólnej). Prognozy na 2025 rok przewidują wzrost tej liczby do 333 mln (5,0–7,6% populacji ogólnej). Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych do 2050 roku chorobowość zwiększy się o ponad 165% [14]. Liczba chorych na cukrzycę typu 2 w Polsce wynosi około 2 milionów, a pacjentów z nieprawidłową glikemią na czczo lub z upośledzoną tolerancją glukozy jest około 2-krotnie większa.

Świadomość zwiększonego narażenia na występowanie aterogennej dyslipidemii wśród otyłych osób z zespołem metabolicznym oraz cukrzycą typu 2 powoduje konieczność przeprowadzenia odpowiednich badań w tych grupach chorych oraz wdrożenia optymalnej terapii.

Podstawowym celem terapii zaburzeń lipidowych w wymienionych grupach pacjentów w świetle obowiązujących standardów terapeutycznych jest zapobieganie wystąpieniu choroby niedokrwiennej serca i innych chorób układu krążenia na tle miażdżycy poprzez zmniejszenie stężenia aterogennych LDL. Leczenie podwyższonego stężenia TG staje się głównym celem terapii chorych, u których przekracza ono 500 mg/dl. W tej sytuacji terapię należy rozpocząć fibratami.

Szczególne pozycja cholesterolu frakcji LDL, jako pierwszorzędownego celu terapii, wynika z dowodów uzyskanych w licznych badaniach od molekularnych po populacyjne, które jednoznacznie wskazują, że zwiększone stężenie cholesterolu frakcji LDL jest głównym predykatorem choroby niedokrwie-

nej serca, także u osób z zespołem metabolicznym lub cukrzycą. W badaniu *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) obejmujących chorych na cukrzycę typu 2 stężenie cholesterolu frakcji LDL było najsilniejszym czynnikiem pozwalającym przewidzieć ryzyko sercowo-naczyniowe [15]. Dane z kilku innych badań sugerują, że zwiększone stężenie cholesterolu frakcji LDL może mieć nawet więcej niekorzystnych następstw u osób z insulinoopornością i cukrzycą w porównaniu z osobami bez insulinooporności lub cukrzycy [16].

Zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami chorych na cukrzycę zalicza się do grupy z dużym ryzykiem niezależnie od występowania innych czynników zwiększających je. U większości chorych **wdrożenie statyny stanowi podstawę terapii** w celu osiągnięcia docelowych wartości cholesterolu frakcji LDL. Pozycję statyn w tej grupie chorych istotnie wzmacnia niedawno opublikowana metaanaliza, której celem była próba udzielenia odpowiedzi, czy u chorych na cukrzycę statyny skutecznie zmniejszają ryzyko poważnych incydentów sercowo-naczyniowych oraz czy korzyści zależą od typu cukrzycy, profilu lipidowego osocza lub innych czynników ryzyka [17]. Analizą objęto blisko 17 000 chorych na cukrzycę, u których przez co najmniej 2 lata stosowano statynę w grupie eksperymentalnej, w porównaniu z grupą kontrolną, która otrzymywała placebo, zwykłą opiekę, statynę w małej dawce albo nie otrzymywała żadnego leczenia hipolipemizującego. Po okresie obserwacji wynoszącym średnio 4,3 roku stwierdzono u osób leczonych statyną, w przeliczeniu na redukcję stężenia cholesterolu o 1 mmol/l, mniejsze ryzyko zgonu z przyczyn naczyniowych, poważnych incydentów naczyniowych, poważnych incydentów wieńcowych, rewaskularyzacji wieńcowej i udaru mózgu. Zmniejszenie ryzyka poważnych incydentów naczyniowych w przeliczeniu na stopień redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL było niezależne od takich czynników,

jak: typ cukrzycy, wiek, płeć, wyjściowe stężenie parametrów gospodarki lipidowej, wartości ciśnienia tętniczego, BMI, palenie tytoniu, czynność nerek (GFR, *glomerular filtration rate*). Po upływie 5 lat leczenie statyną zapobiegło wystąpieniu poważnych incydentów naczyniowych u 42 chorych na cukrzycę na każde 1000 leczonych. Według autorów **zastosowanie statyny należy rozważyć u wszystkich chorych na cukrzycę obciążonych wystarczająco dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych.**

Należy jednoznacznie podkreślić, że chociaż w cukrzycy, zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, należy kontrolować wszystkie zaburzenia lipidowe, to **najważniejszym jest osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL.** Takie podejście wynika z dobrze udokumentowanej korzyści klinicznej z redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL do niskiego poziomu dzięki leczeniu statynami.

Podstawowym celem leczenia dyslipidemii u chorych na cukrzycę w świetle obowiązujących rekomendacji jest zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL do wartości poniżej 100 mg/dl. U pacjentów obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, takich jak osoby z cukrzycą i chorobą niedokrwinną serca, opcją terapeutyczną jest stężenie docelowe LDL poniżej 70 mg/dl.

U chorych na cukrzycę powyżej 40. roku życia zaleca się zmniejszenie stężenia LDL o 30–40% poziomu wyjściowego za pomocą statyn. U pacjentów poniżej 40. roku życia, ale z ryzykiem sercowo-naczyniowym zwiększonym z powodu innych czynników ryzyka, którzy nie uzyskali docelowych stężeń lipidów za pomocą modyfikacji stylu życia, właściwe jest włączenie leczenia farmakologicznego.

Opcja leczenia chorych na cukrzycę i choroby układu krążenia stanowi mniejsze docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL wynoszące mniej niż 70 mg/dl, które uzyskuje się za pomocą dużych dawek statyn.

►► Podstawowym celem leczenia dyslipidemii u chorych na cukrzycę jest zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL do wartości poniżej 100 mg/dl. U pacjentów obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym opcją terapeutyczną jest stężenie docelowe LDL poniżej 70 mg/dl ◀◀

▶▶ Obecnie statyny stanowią element standardowego leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego ◀◀

U chorych z zespołem metabolicznym, podobnie jak w cukrzycy, mimo że zaburzenia gospodarki lipidowej wyrażają się przede wszystkim zwiększeniem stężenia triglicerydów i zmniejszeniem stężenia cholesterolu frakcji HDL, **najważniejszym celem terapii hipolipemizującej w tej grupie chorych pozostaje redukcja stężeń cholesterolu frakcji LDL**. W świetle aktualnych zaleceń, aby ustalić docelowe wartości stężeń cholesterolu oraz ewentualne wskazania do rozpoczęcia leczenia statyną u pacjenta z zespołem metabolicznym, należy — podobnie jak u innych osób — ocenić całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe za pomocą karty ryzyka SCORE (*systematic coronary risk evaluation*). U osób, u których 10-letnie ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego przekracza 5%, należy początkowo zalecić zmianę trybu życia, a po 3 miesiącach takiego postępowania ponownie ocenić ryzyko sercowo-naczyniowe i oznaczyć lipidogram. Jeżeli ryzyko sercowo-naczyniowe utrzymuje się powyżej 5% nawet pomimo obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego do 190 mg/dl, a cholesterolu frakcji LDL do 115 mg/dl, należy dążyć do jeszcze większej redukcji stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL — odpowiednio do poniżej 175 mg/dl (lub nawet mniej niż 155 mg/dl, jeśli to możliwe) i do mniej niż 100 mg/dl (lub nawet < 80 mg/dl, jeśli to możliwe). **W większości wypadków wymaga to rozpoczęcia leczenia statyną** [18].

JAK WYBRAĆ OPTIMALNĄ Dawkę STATYNY?

Od czasu wprowadzenia statyn do farmakoterapii w latach 80. XX wieku ich miejsce w leczeniu oraz wskazania do ich stosowania istotnie się zmieniły. Obecnie statyny mają ugruntowaną pozycję we współczesnej kardiologii; stanowią element standardowego leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego. Wykazano jednoznacznie, że ich stosowanie

zmniejsza śmiertelność oraz ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób z czynnikami ryzyka oraz u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Korzyści ze stosowania statyn we wspomnianych grupach są widoczne już po 1–2 latach od rozpoczęcia leczenia. Ważne pytanie kliniczne dotyczy wyboru optymalnej dawki statyny w określonych sytuacjach klinicznych — **zarówno skutecznej, jak i bezpiecznej**.

Zgodnie z rekomendacjami zarówno europejskimi, jak i amerykańskimi głównym celem leczenia zaburzeń lipidowych jest redukcja cholesterolu frakcji LDL. Docelowe wartości terapeutyczne powinno się ustalić indywidualnie i wynikają one z kalkulacji ryzyka wieńcowego lub sercowo-naczyniowego w ciągu zdefiniowanego czasu. Większość systemów opiera się na danych z badania *Framingham*. Ostatnio w ramach projektu SCORE opracowano tabele 10-letniego ryzyka śmiertelnych incydentów sercowo-naczyniowych dla krajów europejskich [19]. Należy podkreślić, że korzyści wynikające z leczenia statynami, wyrażone między innymi spadkiem incydentów sercowo-naczyniowych, są tym większe, im większe zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL i im dłuższy okres leczenia. Wymaga to stosowania odpowiednio dużych dawek statyn. Korzyści, które stwierdzono w badaniu 4S i HPS, wyrażone redukcją śmiertelności oraz głównych incydentów sercowo-naczyniowych, uzyskano, stosując dawki 20–40 mg w badaniu 4S i 40 mg w badaniu HPS. Obniżenie cholesterolu frakcji LDL, które uzyskano i utrzymano w czasie za pomocą stosowania tych dawek, było gwarancją skutecznej ochrony układu sercowo-naczyniowego, a przez to życia i zdrowia pacjentów. Odniesienie w tym zakresie do codziennej praktyki wydaje się oczywiste. Na podstawie coraz większej liczby dowodów rozważa się, aby u szczególnie zagrożonych pacjentów stosować simwastatynę

w dawce 80 mg. W metaanalizie 6 dużych badań klinicznych, w których porównywano stosowanie statyn w dużej dawce dobowej (m.in. simwastatyna w dawce 80 mg) ze stosowaniem ich w średnich dawkach, wykazano, że u wszystkich pacjentów z chorobą niedokrwienną serca intensywna terapia statyną zmniejsza między innymi częstość poważnych incydentów sercowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, ostry zespół wieńcowy, udar mózgu) oraz częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca [20].

W dużych randomizowanych badaniach klinicznych udowodniono skuteczność simwastatyny zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej chorób układu krążenia. Redukcję częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych pod wpływem tej statyny obserwowano jednak również u chorych z prawidłowymi stężeniami cholesterolu frakcji LDL. Wskazuje to pośrednio na fakt, że korzystne działanie tych leków na układ sercowo-naczyniowy wykracza poza efekt hipolipemizujący. Istnieją dowody wskazujące, że efekt plejotropowy jest odmienny dla różnych statyn, a jego siła wiąże się ze stosowaną dawką. Gwarancją uzyskania satysfakcjonujących efektów pozalipidowych, które przekładają się na wymierne korzyści kliniczne, jest stosowanie dawek statyn, dla których korzyści te udowodniono w dużych badaniach klinicznych. W przypadku simwastatyny optymalna dawka wynosi 40 mg.

DUŻA DAWKA A BEZPIECZEŃSTWO TERAPII

W przypadku stosowania większych dawek statyn ważny jest wybór statyny o dobrze udokumentowanym profilu bezpieczeństwa.

Simwastatyna jest jedną z najlepiej przebadanych — pod kątem bezpieczeństwa lekowego — statyn. Najczęstsze działania niepożądane simwastatyny, podobnie jak innych leków z tej grupy, dotyczą dolegliwości w obrębie przewodu pokarmowego.

Simwastatyna odznacza się bardzo dobrym profilem tolerancji. W badaniu 4S u 4444 włączonych do niego chorych odnotowano identyczną 6-procentową częstość działań niepożądanych zmuszających do zakończenia udziału w programie badawczym, zarówno w grupie aktywnie leczonej, jak i w grupie przyjmującej placebo. Przypadki rhabdmiolizy, wzrostu stężenia kinazy kreatynowej 10-krotnie powyżej górnej normy wartości prawidłowych oraz wzrostu stężenia aminotransferaz 3-krotnie powyżej górnej normy wartości prawidłowych również nie różniły się istotnie statystycznie między grupą leczoną simwastatyną a grupą otrzymującą placebo.

Ponadto w badaniu HPS, w którym uczestniczyło ponad 20 000 chorych, potwierdzono duże bezpieczeństwo terapii simwastatyną:

- nie stwierdzono różnic w częstości przerwania terapii z powodu działań niepożądanych między grupą otrzymującą simwastatynę i grupą stosującą placebo (4,8% v. 5,1%);
- roczny wzrost ryzyka miopatii, definiowany jako 10-krotne przekroczenie górnej granicy normy dla kinazy fosfokreatynowej, nie był wyższy niż 0,01%;
- między grupami leczonymi statyną a grupą otrzymującą placebo nie stwierdzono żadnych istotnych różnic w odniesieniu do wzrostu stężeń transaminaz (0,4% v. 0,3%).

PODSUMOWANIE

Dobrze udokumentowano znaczenie zaburzeń lipidowych w patogenezie miażdżycy. Ich częstość występowania w polskiej populacji jest ciągle wysoka.

Podstawowe znaczenie ma wdrożenie korzystnych wyników badań klinicznych (oraz rekomendacji opartych na tych badaniach) do codziennej praktyki klinicznej.

Wystandardyzowany pomiar parametrów gospodarki lipidowej oraz ocena globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego stanowią

►► Simwastatyna jest jedną z najlepiej przebadanych — pod kątem bezpieczeństwa lekowego — statyn ◀◀

podstawę do rozważenia dalszego sposobu postępowania terapeutycznego.

Duże dawki simwastatyny — zwłaszcza 40-miligramowa przebadana w największej próbie klinicznej HPS — pozostają najbardziej uniwersalnymi.

U wszystkich chorych charakteryzujących się bardzo dużym ryzykiem w celu jeszcze większej prewencji zawałów serca i innych zdarzeń związanych z destabilizacją blaszki miażdżycowej warto rozważyć w ramach indywidualizacji terapii dawkę 80 mg.

PIŚMIENNICTWO

1. Rayner M., Petersen S. European cardiovascular disease statistics. British Heart Foundation, London 2000.
2. Cohen M., Boerwinkle E., Mosley T., Hobbs H. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1264–1272.
3. Zdrojewski T., Bandosz P., Szpakowski P. Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiol. Pol.* 2004; 61: 5–26.
4. Tousoulis D., Charakida M., Stefanadi E. i wsp. Statins in heart failure. Beyond the lipid lowering effect. *Int. J. Cardiol.* 2007; 115: 144–150.
5. Lipinski M., Abbate A., Fuster V., Vetrovec G. Drug insight: statins for nonischemic heart failure — evidence and potential mechanisms. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2007; 4: 196–205.
6. Leite-Moreira A., Castro-Chaves P. Heart failure: statins for all? *Heart* 2006; 92: 1537–1538.
7. Almuti K., Rimawi R., Spevack D., Otfeld R. Effects of statins beyond lipid lowering: potential for clinical benefits. *Int. J. Cardiol.* 2006; 109: 7–15.
8. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
9. RC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360 (9326): 7–22.
10. Brugts J., Yetgin T., Hoeks S. i wsp. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2009; 338: 2376.
11. Biela U., Pająk A., Kaczmarczyk-Chałas K. i wsp. Częstość występowania nadwagi i otyłości u kobiet i mężczyzn w wieku 20–74 lat. Wyniki programu WOBASZ. *Kard. Pol.* 2005; 63 (supl. 4): 632–635.
12. Zdrojewski T. Ocena wybranych problemów dotyczących rozpowszechnienia i terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce na podstawie badania NATPOL-PLUS. W: Więcek A., Kokot F. (red.). *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Tom II.* Kraków; Medycyna Praktyczna 2002; 10–15.
13. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005; www.idf.org.
14. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–1053.
15. Turner R., Millns H., Neil H. i wsp. Risk factors for coronary artery disease in noninsulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998; 316: 823–828.
16. Lee T., Howard B., Wang W. i wsp. Prediction of coronary heart disease in a population with high prevalence of diabetes and albuminuria: the Strong Heart Study. *Circulation* 2006; 113: 2897–2905.
17. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators.: 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.
18. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. i wsp. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2375–2414.
19. Conroy R., Pyorala K., Fitzgerald A. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 987–1003.
20. Afilalo J., Majdan A., Eisenberg M. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart* 2007; doi:10.1136/hrt.2006.112508.