

# Patogenetyczne uzasadnienie stosowania statyn w profilaktyce udaru niedokrwiennego mózgu w świetle zapalnej teorii rozwoju miażdżycy

## *Pathogenetic justification of statin use in ischaemic stroke prevention according to inflammatory theory in development of atherosclerosis*

Dariusz Kotłęga<sup>1</sup>, Sylwester Ciećwież<sup>2</sup>, Jolanta Turowska-Kowalska<sup>1</sup>, Przemysław Nowacki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Neurologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

<sup>2</sup>Klinika Ginekologii i Uroginekologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2012; 46, 2: 176-183

DOI: 10.5114/ninp.2012.28261

### Streszczenie

W patogenezie udaru niedokrwiennego mózgu istotny udział ma komponent zapalny, który odgrywa znaczącą rolę w indukowaniu udarów na tle miażdżycowo-zatorowym i zatorowym. Statyny, czyli inhibitory reduktazy HMG-CoA (3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A), są coraz szerzej stosowane w profilaktyce pierwotnej i wtórnej udaru niedokrwiennego mózgu. Wykazano, że poza głównym działaniem statyn, polegającym na hamowaniu wytwarzania endogennego cholesterolu, cechują się one także działaniem modyfikującym przebieg procesu zapalnego. Dodatkowe korzyści ze stosowania statyn w profilaktyce udaru mózgu wynikają z ich wpływu na układ immunologiczny.

Zwiększenie ryzyka nawrotu incydentów naczyniowych i zgonu po odstawieniu statyn u osób z chorobami naczyniowymi wiąże się z wygaśnięciem u nich przeciwzapalnego działania tych leków. Autorzy podkreślają, że ze względu na działanie przeciwzapalne statyn usprawiedliwione zdaje się być ich stosowanie u wszystkich chorych zagrożonych udarem niedokrwiennym, w tym u osób z migotaniem przedsionków.

**Słowa kluczowe:** statyny, działanie pleiotropowe, białko C-reaktywne, zapalenie, udar mózgu.

### Abstract

There is an inflammatory component in the pathogenesis of ischaemic stroke, which plays an important role in inducing atherothrombotic and embolic stroke. Statins, HMG-CoA (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A) reductase inhibitors are widely used in the primary and secondary prevention of ischaemic stroke. It has been proved that beyond their main effect on inhibition of endogenous cholesterol, they also modify the inflammatory process. Additional benefits from the use of statins result from their effect on the immune system.

Increased risk of recurrent vascular episodes and risk of death after statin withdrawal in patients with vascular disorders is connected with termination of the anti-inflammatory effect of these drugs. The authors highlight that because of the anti-inflammatory effect of statins it is reasonable to use them in all patients at risk of ischaemic stroke, including those with atrial fibrillation.

**Key words:** statins, pleiotropic effect, C-reactive protein, inflammation, stroke.

Adres do korespondencji: Dariusz Kotłęga, Klinika Neurologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin, e-mail: dkotlega@poczta.onet.pl

Pracę otrzymano: 21.11.2010; przyjęto do druku: 14.07.2011

## Miażdżycy a statyny

Udar mózgu jest trzecią co do częstości przyczyną zgonów na świecie po chorobie niedokrwiennej serca i nowotworach oraz pierwszą przyczyną trwałego inwalidztwa, zwłaszcza u osób po 60. roku życia. Prognozy demograficzne dotyczące krajów europejskich wskazują, że w wybranych krajach (państwa członkowskie Unii Europejskiej, Islandia, Norwegia, Szwajcaria) częstość występowania udaru mózgu zwiększy się z 1,1 mln przypadków w 2000 r. do 1,5 mln w 2025 r. [1]. Około 75% udarów niedokrwiennych ma podłoże zakrzepowo-zatorowe, a ok. 20% jest spowodowanych zatorami pochodzącymi z serca. Pozostałe, rzadsze przyczyny odpowiedzialne są za 5% udarów niedokrwiennych. Powyższe proporcje mają charakter orientacyjny, ponieważ u jednego chorego mogą współwystępować różne przyczyny [2].

Spośród wielu czynników ryzyka udaru mózgu najważniejsze to: nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, migotanie przedsionków, cukrzyca, palenie papierosów, nadużywanie alkoholu, dyslipidemia aterogenna i otyłość [3]. W każdym z nich miażdżycy odgrywa istotną, a niekiedy wiodącą rolę – jest przez te czynniki generowana lub nasilana. Obecnie zaleca się sześciostopniową histologiczną klasyfikację poszczególnych etapów rozwoju blaszki miażdżycowej [4]. Na początkowym etapie (stopień I) aterogenne lipoproteiny występują w ilości wystarczającej do wzrostu liczby makrofagów i przekształcenia się ich w komórki piankowate (*foam cells*). Uszkodzenia te są bardziej zaznaczone w miejscach pogrubienia błony wewnętrznej. Stopień II opisany został jako pasma tłuszczowe (*fatty streaks*), zawierające komórki piankowate i obłożone lipidami komórki mięśni gładkich. Stopień III zajmuje pośrednie miejsce pomiędzy stopniem II i IV. Dodatkowo występują w nim rozproszone złogi zewnątrzkomórkowych lipidów i cząsteczki, które zakłócają spójność komórek mięśni gładkich w błonie wewnętrznej. Te zewnątrzkomórkowe lipidy są prekursorem większych, zlewających się i bardziej destrukcyjnych zewnątrzkomórkowych rdzeni lipidowych, opisywanych jako stopień IV uszkodzenia. W stopniu V stwierdza się rdzeń lipidowy i grubszą warstwę włóknistej tkanki łączącej. Uszkodzenia w stopniu V dzielą się na podtypy: z przewagą wapniem (podtyp Vb) lub przewagą złogów włóknikowych z niewielką lub bez domieszki lipidów czy wapnia (podtyp Vc). Stopień VI uszkodzenia to ubytki, krwotoki i zakrzepy w obrębie blaszki miażdżycowej. Miażdżycy jest spowodowana nie tylko

odkładaniem się depozytów lipidowych czy złogów włóknikowych, na co kładzie nacisk wspomniana klasyfikacja, lecz także złożoną reakcją zapalną, w której swój udział mają lipoproteiny o małej gęstości, czynniki zakaźne, nadciśnienie tętnicze, toksyny, zwiększone stężenie osoczowej homocysteiny i palenie papierosów [5]. W patogenezie miażdżycy pewną rolę odgrywa również stres oksydacyjny, gdyż aktywowane monocyty wytwarzają reaktywne formy tlenu nasilające zaburzenia czynności śródbłonna [6].

Udział inhibitorów reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA), czyli statyn, w obniżaniu ryzyka chorób układu krążenia jest powszechnie uznany, jednak dopiero ostatnie badania, prowadzone niezależnie od siebie, wykazały związek zaburzeń lipidowych z ryzykiem udaru mózgu. Odnosi się to przede wszystkim do frakcji LDL cholesterolu (*low density lipoprotein*) [7–9], choć pojawiają się też prace o związku zwiększonego ryzyka udaru ze zwiększonym stężeniem triglicerydów [10,11]. Badanie SPARCL (*The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) u chorych nieobciążonych chorobą niedokrwienną serca po 5-letnim leczeniu atorwastatyną wykazało zmniejszenie ryzyka względnego udaru niedokrwiennego o 22%, a przemijającego napadu niedokrwiennego (*transient ischaemic attack* – TIA) o 26% [12]. Efekt ten powiązano z wyraźnym zmniejszeniem stężenia frakcji LDL [13]. Zmniejszenie stężenia LDL o przynajmniej 50% zmniejszyło w analizowanej grupie chorych łączne ryzyko udaru, w tym udaru zakończonego zgonem, o 35%. Najbardziej kompleksowe badanie NCEP-ATP III (*The National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Cholesterol in Adults – Adult Treatment Panel III*) [14] również udowodniło wyraźne korzyści ze zmniejszenia stężenia LDL, przejawiające się redukcją śmiertelności ogólnej, kolejnych udarów i zawałów poprzez zastosowanie statyn czy modyfikację stylu życia. Badanie MESA (*The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*), opublikowane w 2008 r., potwierdziło ścisły związek obecności lipidowego rdzenia blaszki miażdżycowej w tętnicy szyjnej ze stężeniem cholesterolu całkowitego [15].

W badaniu HPS (*Heart Protection Study*) wykazano zmniejszenie ryzyka zgonu i głównych incydentów naczyniowych niezależnie od wyjściowego stężenia LDL w osoczu, co mogłoby wskazywać na plejotropowe działanie statyn [16]. W świetle najnowszej analizy tego badania nie stwierdzono jednak różnicy w zmniejszeniu wspomnianego ryzyka w zależności od wyjściowego stężenia CRP [17]. Tak więc głównym badaniem po-

twierdzącym rolę CRP w identyfikacji pacjentów z większym ryzykiem chorób układu krążenia pozostaje analiza JUPITER [18].

Na podstawie wielu badań wykazano związek nasilenia zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych z ryzykiem wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych. Zwiększenie grubości kompleksu błona środkowa–błona wewnętrzna (*intima media complex thickness* – IMT) w tętnicach szyjnych wewnętrznych o 0,16 mm jest związane z 1,4-krotnym zwiększeniem ryzyka zawału serca lub udaru mózgu [19]. Ryzyko wystąpienia zawału serca zwiększa się już przy IMT  $\geq 0,82$  mm, natomiast ryzyko udaru mózgu wzrasta przy IMT  $\geq 0,75$  mm [20].

Analiza METEOR (*The Measuring Effects on Intima-Media Thickness: An Evaluation of Rosuvastatin*) wykazała, że stosowanie rosuwastatyny wpływa korzystnie na grubość IMT tętnicy szyjnej wewnętrznej również u chorych ze zwiększonym stężeniem frakcji LDL i bez objawów klinicznych [21]. W badaniu ENHANCE (*The Effect of Combination Ezetimibe and High-Dose Simvastatin vs. Simvastatin Alone on the Atherosclerotic Process in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia*) wykazano, że zastosowanie simwastatyny w monoterapii opóźnia wzrost grubości IMT [22]. W badaniu ACAPS stwierdzono regresję zmian miażdżycowych ocenianych szerokością IMT wskutek stosowania lowastatyny po upływie 3 lat [23]. W badaniu KAPS [24] i CAIUS [25] wykazano, że leczenie prawastatyną zmniejsza progresję zmian grubości IMT u subiektywnie zdrowych osób z hipercholesterolemią. Na uwagę zasługuje również badanie ASAP, z którego wynika, że duża dawka atorwastatyny (80 mg) zmniejsza progresję IMT w ciągu 2 lat w większym stopniu niż simwastatyna w dawce 40 mg [26]. Na istotne zmniejszenie progresji IMT wskazano także w badaniu MARS [27], z zastosowaniem lowastatyny, oraz LIPID [28] – z prawastatyną. Korzystny wpływ fluwastatyny na grubość IMT obserwowano w badaniu HYRIM [29].

Jak wynika z powyższych badań, korzystny wpływ statyn na zmiany miażdżycowe w ścianie naczyniowej wiązany jest przede wszystkim z ich działaniem hipolipemizującym. W poniższym opracowaniu przedstawiono rolę statyn w modyfikacji komponentu zapalnego miażdżycy, kojarzoną z ich działaniem plejotropowym.

## Komponent zapalny w patogenezie udaru niedokrwienego mózgu

O znaczeniu komponentu zapalno-immunologicznego w patogenezie miażdżycy świadczą zwiększone

stężenie białek będących odzwierciedleniem stanu zapalnego: białka C-reaktywnego (*C reactive protein* – CRP) i fibrynogenu [29–31]. Rozwój zmian miażdżycowych obserwowanych w tętnicach szyjnych koreluje ze zwiększonym stężeniem CRP [32]. Oznaczanie stężenia CRP i fibrynogenu służy ocenie stopnia zaawansowania miażdżycy i ryzyka wystąpienia epizodów naczyniowych [33]. Białko C-reaktywne wytwarzane jest przez komórki mięśni gładkich w ścianie naczynia, makrofagi obecne w blaszce miażdżycowej oraz w odpowiedzi na działające prozapalnie cytokiny (interleukina 6) [32,34]. Stężenie CRP koreluje ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwienego mózgu w populacji ogólnej [35,36], u osób zdrowych [37], u mężczyzn bez przebytego dotychczas udaru mózgu i zawału mięśnia sercowego [38], u osób z migotaniem przedsionków [39] i bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej [40]. Ridker i wsp. [41] wykazali, że ryzyko wystąpienia udaru niedokrwienego mózgu zwiększa się wraz ze wzrostem stężenia CRP. Przy stężeniu większym niż 4,19 mg/l, w porównaniu z pacjentami z CRP < 0,5 mg/l, ryzyko względne udaru niedokrwienego mózgu zwiększa się trzykrotnie [42]. Większe stężenie CRP obserwuje się także po upływie miesiąca [43], a nawet 3 miesiące od udaru mózgu [36].

W patogenezie migotania przedsionków, związanej z zatorowym mechanizmem udaru, istotną rolę odgrywają coraz lepiej poznawane czynniki zapalne. Związek ze stanem zapalnym wykazany został po przeprowadzeniu badań histopatologicznych serca osób z migotaniem przedsionków, w którym uwidoczono nacieki zapalne, zwłóknienie i martwicę [44]. Stwierdzono korelację pomiędzy częstością występowania migotania przedsionków a stężeniem CRP [45,46], przy czym wydaje się, że stan zapalny jest przyczyną, a nie skutkiem migotania przedsionków [47]. Na podstawie badań klinicznych CRP uznano za niezależny czynnik ryzyka wystąpienia migotania przedsionków [48]. Mniejsze stężenie CRP wiąże się z większą skutecznością kardiowersji u pacjentów z nowo stwierdzonym napadowym migotaniem, natomiast podwyższone stężenie tego białka jest czynnikiem predykcyjnym wczesnych nawrotów migotania u osób poddanych skutecznej kardiowersji [49]. Wykazano, że zwiększone stężenie cytokiny prozapalnej – interleukiny 6 – koreluje z częstością występowania migotania przedsionków w porównaniu z osobami zdrowymi, czasem trwania migotania przedsionków przed zabiegiem kardiowersji, wielkością lewego przedsionka oraz z częstością występowania udaru mózgu u osób z migotaniem przedsionków [50–52].

## Pleiotropowe działanie statyn

Statyny hamują redukcję HMG-CoA do mewalonianu, z którego powstaje cholesterol, przez co zmniejszają wytwarzanie endogennego cholesterolu.

Szczególne znaczenie w rozwoju miażdżycy mają lipoproteiny zawierające apolipoproteinę B-100, do których należą lipoproteiny o bardzo małej gęstości (*very low density lipoprotein* – VLDL) i ich remnanty, lipoproteiny o pośredniej gęstości (*intermediate density lipoprotein* – IDL), LDL oraz lipoproteina (a). Statyny wpływają na metabolizm wymienionych lipoprotein głównie poprzez zwiększenie syntezy receptora dla LDL na powierzchni hepatocytów, co prowadzi do zwiększonego wychwytu LDL i lipoprotein o pośredniej gęstości z krążenia. W wątrobie nasileniu ulega wychwyt prekursorów LDL, natomiast zmniejsza się synteza bogatych w cholesterol VLDL, co z kolei powoduje zmniejszenie obwodowej syntezy LDL. Efektem wymienionych procesów jest zmniejszenie stężenia LDL i triglicerydów w osoczu [53,54].

Obecnie stosuje się dwie grupy statyn: naturalne – lowastatyna, prawastatyna, simwastatyna, oraz syntetyczne – atorwastatyna, rosuwastatyna, fluwastatyna (ceriwastatyna została wycofana z powodu działań niepożądanych), które różnią się pomiędzy sobą szeregiem właściwości. Rosuwastatyna i atorwastatyna są statynami, które najbardziej zmniejszają stężenie cholesterolu LDL [55]. Wskazania do stosowania statyn zostały rozszerzone m.in. z uwagi na wielokierunkowy efekt działania tej grupy leków, wyrażający się działaniem modyfikującym przebieg procesu zapalnego oraz wpływem na układ immunologiczny (działanie pleiotropowe).

Ze względu na coraz szersze stosowanie statyn, zasadne wydaje się zwrócenie uwagi na działania niepożądane tych leków. Najpoważniejszym jest śmiertelna rabdomioliza, która występuje z częstością 0,15 na 1 mln leczonych osób. Do innych istotnych działań niepożądanych należą niewydolność wątroby, zaburzenia funkcji poznawczych do otępienia włącznie, neuropatie obwodowe. Zespoły te mają zwykle charakter odwracalny po zaprzestaniu stosowania leku [56].

Wykazano, że statyny zmieniają zakres chemotaksji i przeznaczyniowej migracji leukocytów, zmniejszają aktywność i proliferację leukocytów oraz hamują takie mediatory zapalne, jak limfocyty Th1 i Th2, cytokiny: interleukinę (IL)-1b, IL-6, jak również białko CRP [57–59]. Osoby leczone uprzednio tą grupą leków miały bardziej rozwinięte krążenie oboczne w mózgowiu, być

może w wyniku angiogenezy indukowanej przez statyny [60].

Cząstkami, którym w szlaku powstawania mewalonianu przypisuje się główną rolę w modyfikowaniu odpowiedzi immunologicznej, są izoprenoidy. Odpowiadają one za izoprenylację istotnych dla normalnego funkcjonowania komórki białek cytoplazmatycznych wiążących guanozynotrifosforan (GTP): Rho, Rac, Ras [61]. Izoprenylacja tych białek warunkuje prawidłowe funkcjonowanie zależnego od ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*) przewodzenia sygnałów w komórkach śródbłonna, a przez to wpływa na przenikanie leukocytów do tkanki nerwowej ośrodkowego układu nerwowego. Statyny zmniejszają przeznaczyniową migrację leukocytów w głównej mierze poprzez hamujący wpływ na powstające z mewalonianu izoprenoidy. Atorwastatyna zapobiega transkrypcji indukowanego przez interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) transkrypcyjnego koaktywatora MHC II (*Major Histocompatibility Complex class II transactivator* – MHC CIITA) oraz hamuje indukowaną przez IFN- $\gamma$  ekspresję cząsteczek CD40, CD80 (B7-1), CD86 (B7-2), które znajdują się na powierzchni komórek prezentujących antygen i są kostymulatorami limfocytów T w procesie ich aktywacji. Statyny przekierowują reakcję immunologiczną poprzez hamowanie ekspresji receptora Th1 i blokowanie odpowiedzi ze strony limfocytów Th1 działających prozapalnie. Komórki te indukują wytwarzanie IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  oraz pobudzają działające przeciwzapalnie limfocyty Th2, wpływające na wytwarzanie IL-4, IL-5, IL-10, IL-13. Wykazano hamujący wpływ statyn na syntezę CRP oraz IL-1b, IL-6, IL-8 [58].

Na uwagę zasługuje wpływ statyn na układ krzepnięcia. Efekt ten widoczny jest już na początkowym etapie kaskady krzepnięcia, gdyż statyny zmniejszają ekspresję czynnika tkankowego. Wykazano, że osłabieniu ulega także agregacja płytek, aktywacja fibrynogenu, tromboksanu, czynnika V, czynnika VII, czynnika XII, trombiny i protrombiny [62, 63].

Wykazano, że statyny mają właściwości antyoksydacyjne oraz zwiększają oporność LDL na utlenianie [64, 65]. Powodują wzrost ekspresji śródbłonkowej syntazy tlenku azotu (*endothelial nitric oxide synthase* – eNOS) – enzymu katalizującego produkcję tlenku azotu (NO). Tlenek azotu wpływa ochronnie na śródbłonek, rozkurcza naczynia krwionośne, działa przeciwzakrzepowo, antyproliferacyjnie i przeciwzapalnie [66]. Leki te hamują migrację i rozwój komórek mięśni gładkich [67], zmniejszają liczbę lipidów w strukturze blaszki, zwiększają ilość kolagenu w blaszce miażdżycowej,

zmniejszając stężenia metaloproteinaz – enzymów degradujących macierz łącznotkankową, odpowiedzialnych za efekt niestabilności, oraz zmniejszając przechodzenie makrofagów do warstwy podśródbłonkowej poprzez wpływ na czynniki adhezji śródbłonkowej [68]. Wymienione efekty działania statyn wywierają wpływ na śródbłonek i stabilizację blaszki miażdżycowej, zmniejszając ryzyko wystąpienia miażdżycy i hamując jej dalszy rozwój [69].

## Wpływ statyn na stężenie białka C-reaktywnego i na wynik leczenia epizodów naczyniowych

Stężenie CRP jest zależne od wielu czynników egzogennych (np. statyn) oraz endogennych, m.in. polimorfizmu genetycznego [70]. Po dwóch latach stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg i simwastatyny w dawce 40 mg uzyskano zmniejszenie stężenia CRP o odpowiednio 40,1% i 19,7% [71]. W innych badaniach uzyskano efekt polegający na zmniejszeniu stężenia CRP w związku ze stosowaniem statyn w różnych dawkach, w zakresie od 13,3% (ceriawastatyna) do 38,2% (atorwastatyna), przy czym wpływ na stężenie CRP jest niezależny od wpływu na poziom lipidów [57,72–74].

Statyny wykorzystywane są w profilaktyce pierwotnej i wtórnej chorób układu krążenia, w tym w profilaktyce udaru mózgu. Korzystne rezultaty stosowania statyn w profilaktyce pierwotnej i wtórnej epizodów sercowo-naczyniowych znajdują potwierdzenie w wielu badaniach, a efekt jest zauważany już w ciągu pierwszego miesiąca stosowania [75–77]. Leczenie statynami zmniejsza ryzyko względne udaru o 21–28%, a śmiertelność w udarach o 9% [7,78]. U chorych leczonych rosuwastatyną osiągnięto znaczne zmniejszenie ryzyka wystąpienia takich epizodów naczyniowych, jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zgon z powodu choroby układu krążenia, a efekt ten był bardziej wyrażony u pacjentów, u których poza zmniejszeniem wartości LDL uzyskano także zmniejszenie stężenia CRP (zmniejszenie liczby epizodów o 79%) [18]. U osób stosujących uprzednio statyny, zaprzestanie tego typu leczenia bezpośrednio po epizodzie wieńcowym wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia kolejnych epizodów i zgonem. Po odstawieniu leczenia statynami ryzyko to jest istotnie większe również w porównaniu z pacjentami, u których dotychczas nie stosowano tego leczenia [79, 80]. Wykazano, że przerwanie leczenia powoduje nawrót przytłumionej reakcji zapalnej, związanej ze wzrostem stężenia parametrów stanu zapal-

nego (IL-6 i CRP) [81,82], wzrostem aktywności prozakrzepowej, zwiększeniem aktywności płytek krwi oraz upośledzeniem funkcji śródbłonka [82]. Przerwanie leczenia statynami wiązało się z obniżonym przepływem mózgowym w odpowiedzi na stymulację kory potylicznej [83]. Efekt ten jest widoczny już od następnego dnia po przerwaniu leczenia [83,84].

W profilaktyce wtórnej u pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu zaprzestanie leczenia statynami powoduje istotny wzrost śmiertelności, niepełnosprawności, wczesnego pogorszenia stanu neurologicznego oraz zwiększenie średniej objętości ogniska zawałowego w porównaniu z osobami, u których kontynuowano leczenie [85]. Odstawienie statyn samodzielnie przez pacjentów (średnio w 30. dniu) po udarze niedokrwiennym stanowi niezależny czynnik niekorzystnie wpływający na całkowitą śmiertelność w ciągu roku od zachorowania [86].

## Podsumowanie

Coraz częstsze stosowanie statyn u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu ma swoje uzasadnienie w korzystnych wynikach licznych badań naukowych. Istotny klinicznie jest jednak nie tylko bezpośredni efekt hipolipemizujący. Biorąc pod uwagę udział mechanizmów zapalno-immunologicznych w patogenezie udarów, zarówno o podłożu miażdżycowo-zakrzepowym, jak i zatorowym, szczególnie uzasadnione wydaje się stosowanie statyn i wykorzystanie ich działania modyfikującego proces zapalny (plejotropowego) we wszystkich grupach pacjentów. Możliwe, że coraz lepiej poznany komponent zapalny w patogenezie migotania przedsionków uzasadni szersze zastosowanie statyn także u tych chorych, zarówno w profilaktyce pierwotnej, jak i wtórnej niedokrwiennego udaru mózgu.

## Oświadczenie

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. Truelsen T, Piechowski-Józwiak B., Bonita R. i wsp. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol* 2006; 13: 581-598.
2. Warlow C., Sudlow C., Dennis M. i wsp. Stroke. *Lancet* 2003; 362: 1211-1224.
3. Sacco R.L., Adams R., Albers G. i wsp. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient

- ischemic attack: A Statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. *Stroke* 2006; 37: 577-617.
4. Stary H.C., Chandler A.B., Dinsmore R.E. i wsp. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 1355-1373.
  5. Stoll G., Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis. Novel insights into plaque formation and destabilization. *Stroke* 2006; 37: 1923-1932.
  6. Puddu G.M., Cravero E., Arnone G. i wsp. Molecular aspects of atherogenesis: new insights and unsolved questions. *J Biomed Sci* 2005; 12: 839-853.
  7. Amarenco P., Labreuche J., Lavallee P. i wsp. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004; 35: 2902-2909.
  8. Sanossian N., Ovbiagele B. Drug insight: translating evidence on statin therapy into clinical benefits. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4: 43-49.
  9. Ovbiagele B. Statin therapy after stroke or transient ischemic attack: a new weapon in our secondary stroke prevention arsenal? *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3: 130-131.
  10. Freiberg J.J., Tybjaerg-Hansen A., Jensen J.S. i wsp. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA* 2008; 300: 2142-2152.
  11. Bansal S., Buring J.E., Rifai N. i wsp. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298: 309-316.
  12. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A.S. i wsp. Design and baseline characteristics of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) study. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 389-395.
  13. Amarenco P., Goldstein L.B., Szarek M. i wsp. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2007; 38: 3198-3204.
  14. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
  15. Wasserman B.A., Sharrett A.R., Lai S. i wsp. Risk factor associations with the presence of a lipid core in carotid plaque of asymptomatic individuals using high-resolution MRI: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Stroke* 2008; 39: 329-335.
  16. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
  17. Emberson J., Bennett D., Link E. i wsp. C-reactive protein concentration and the vascular benefits of statin therapy: an analysis of 20,536 patients in the Heart Protection Study. *Lancet* 2011; 377: 469-476.
  18. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. i wsp. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009; 373: 1175-1182.
  19. Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J. i wsp. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432-1437.
  20. Aminbakhsh A., Mancini G.B. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review. *Clin Invest Med* 1999; 22: 149-157.
  21. Crouse J.R. III, Raichlen J.S., Riley W.A. i wsp. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297: 1344-1353.
  22. Kastelein J.J., Akdim F., Stroes E.S. i wsp. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431-1443.
  23. Furberg C.D., Adams H.P., Applegate W.B. i wsp. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation* 1994; 90: 1679-1687.
  24. Salonen R., Nyyssönen K., Porkkala E. i wsp. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995; 92: 1758-1764.
  25. Mercuri M., Bond M.G., Sirtori C.R. i wsp. Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic mediterranean population: the Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study. *Am J Med* 1996; 101: 627-634.
  26. Smilde T.J., Van Wissen S., Wollersheim H. i wsp. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): A prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577-581.
  27. Hodis H.N., Mack W.J., LaBree L. i wsp. Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy: A randomized, controlled clinical trial. *Ann Int Med* 1996; 124: 548-556.
  28. MacMahon S., Sharpe N., Gamble G. i wsp. Effects of lowering average or below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: Results of the lipid atherosclerosis substudy. *Circulation* 1998; 97: 1784-1790.
  29. Andersson S. Fluvastatin and lifestyle modification for reduction of carotid intima-media thickness and left ventricular mass progression in drug-treated hypertensives. *Atherosclerosis* 2005; 178: 387-397.
  30. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-1143.
  31. Haverkate F., Thompson S.G., Pyke S.D. i wsp. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349: 462-466.

31. Toss H., Lindahl B., Siegbahn A. i wsp. Prognostic influence of increased fibrinogen and c-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 4204-4210.
32. Schillinger M., Exner M., Mlekusch W. i wsp. Inflammation and Carotid Artery-Risk for Atherosclerosis Study (ICARAS). *Circulation* 2005; 111: 2203-2209.
33. Lusis A.L. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407: 233-241.
34. Koenig W., Khuseynova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 15-26.
35. Andersson J., Johansson L., Ladvall P. i wsp. C-reactive protein is a determinant of first-ever stroke: prospective nested case-referent study. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 544-551.
36. Ladvall C., Jood K., Blomstrand C. i wsp. Serum C-reactive protein concentration and genotype in relation to ischemic stroke subtype. *Stroke* 2006; 37: 2018-2023.
37. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J. i wsp. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-979.
38. Wakugawa Y., Kiyohara Y., Tanizaki Y. i wsp. C-reactive protein and risk of first-ever ischemic and hemorrhagic stroke In a general Japanese population. The Hisayama Study. *Stroke* 2006; 37: 27-32.
39. Lip G.Y.H., Patel J.V., Hughes E. i wsp. High-sensitivity C-reactive protein and soluble CD40 ligand as indices of inflammation and platelet activation in 880 patients with non-valvular atrial fibrillation. Relationship to stroke risk factors, stroke risk stratification schema and prognosis. *Stroke* 2007; 38: 1229-1237.
40. Schlager O., Exner M., Mlekusch W. i wsp. C-reactive protein predicts future cardiovascular events in patients with carotid stenosis. *Stroke* 2007; 38: 1263-1268.
41. Ridker P.M., Rifai N., Rose L. i wsp. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-1565.
42. Vaughan C.J., Delanty N. Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke* 1999; 30: 1969-1973.
43. Elkind M.S.V., Coates K., Tai W. i wsp. Levels of acute phase proteins remain stable after ischemic stroke. *BMC Neurology* 2006; 6: 37.
44. Engelmann M.D., Svendsen J.H. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2083-2092.
45. Chung M.K., Martin D.O., Sprecher D. i wsp. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 2886-2891.
46. Acevedo M., Cobalan R.L., Perez L. i wsp. C-reactive protein in atrial fibrillation: evidence for the presence of inflammation in the genesis and perpetuation of the arrhythmia. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1089-1094.
47. Sata N., Hamada N., Horinouchi T. i wsp. C-reactive protein and atrial fibrillation. *Jpn Heart J* 2004; 45: 441-445.
48. Anderson J.L., Maycock C.A., Lappe D.L. i wsp. Frequency of elevation of C-reactive protein in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1255-1259.
49. Dernellis J., Panaretou M. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation. *Acta Cardiol* 2001; 56: 375-380.
50. Boos C.J., Anderson R.A., Lip G.Y.H. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J* 2006; 27: 136-149.
51. Psychari S.N., Apostolou T.S., Sinos L. i wsp. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2005; 95: 764-767.
52. Roldán V., Marin F., Martínez J.G. i wsp. Relation of interleukin-6 levels and prothrombin fragment 1+2 to a point-based score for stroke risk in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2005; 95: 881-882.
53. Aguilar-Salinas C.A., Barrett H., Schonfeld G. Metabolic modes of action of the statins in the hiperlipoproteinemias. *Atherosclerosis* 1998; 141: 203-207.
54. Gaw A., Packard C.J., Murray E.F. i wsp. Effects of simvastatin on ApoB metabolism and LDL subfraction distribution. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 170-189.
55. Toth P.P., Davidson M.H. Leczenie dużymi dawkami statyn: korzyści i bezpieczeństwo intensywnej terapii hipolipemizującej. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009; 3: 234-245.
56. Gąsior M., Czekaj A., Przybylska K. i wsp. Pleiotropowe działanie statyn. *Choroby Serca i Naczyní* 2008; 5: 141-145.
57. Jialal I., Stein D., Balis D. i wsp. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001; 103: 1933-1935.
58. Adamson P., Greenwood J. How do statins control neuroinflammation? *Inflamm Res* 2003; 52: 399-403.
59. Sakoda K., Yamamoto M., Negishi Y. i wsp. Simvastatin decreases IL-6 and IL-8 production in epithelial cells. *J Dent Res* 2006; 85: 520-523.
60. Ovbiagele B., Saver J.L., Starkman S. i wsp. Statin enhancement of collateralization in acute stroke. *Neurology* 2007; 68: 2129-2131.
61. Stuve O., Youssef S., Dunn S. i wsp. Statins as potential therapeutic agents in neuroinflammatory disorders. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 393-401.
62. Davignon J., Leiter A.L. Ongoing clinical trials of the pleiotropic effects of statins. *Vasc Health Risk Manag* 2005; 1: 29-40.
63. Undas A., Brummel-Ziedins K.E., Mann K.G. Statins and blood coagulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 287-294.
64. Aviram M., Rosenblat M., Bisgaier C.L. i wsp. Atorvastatin and gemfibrozil metabolites, but not the parent drugs, are potent antioxidants against lipoprotein oxidation. *Atherosclerosis* 1998; 138: 271-280.
65. Girona J., La Ville A.E., Sola R. i wsp. Simvastatin decreases aldehyde production derived from lipoprotein oxidation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 846-851.
66. Endres M., Laufs U., Liao J.K. i wsp. Targeting eNOS for stroke protection. *Trends Neurosci* 2004; 27: 283-289.
67. Bellosta S., Arnaboldi L., Gerosa L. i wsp. Statins effect on smooth muscle cell proliferation. *Semin Vasc Med* 2004; 4: 347-356.
68. Filipiak K., Opolski G. Leki stabilizujące blaszkę miażdżycową – terażniejszość i przyszłość. *Przew Lek* 2000; 7: 32-38.

69. Davies M.E., Harrison D.G. Cracking down on caveolin: role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in modulating endothelial cell nitric oxide production. *Circulation* 2001; 103: 2-4.
70. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. i wsp. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
71. Wissen S., Trip M D., Smilde T.J. i wsp. Differential hs-CRP reduction in patients with familial hypercholesterolemia treated with aggressive or conventional statin therapy. *Atherosclerosis* 2002; 165: 361-366.
72. Avellone G., Di Garbo V., Campisi D. i wsp. One-year atorvastatin treatment in hypercholesterolemic patients with or without carotid artery disease. *Int Angiol* 2006; 25: 26-34.
73. Collins R., Armitage J., Parish S. i wsp. 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.
74. Ridker P.M., Rifai N., Lowenthal S.P. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001; 103: 1191-1193.
75. Bybee K.A., Wright R.S., Williams B.A. i wsp. Effect of concomitant or very early statin administration on in-hospital mortality and reinfarction in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 87: 771-774.
76. Aronow H.D., Topol E.J., Roe M.T. i wsp. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet* 2001; 357: 1063-1068.
77. Stenestrand U., Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285: 430-436.
78. 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.
79. Heeschen C., Hamm C.W., Laufs U. i wsp. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2002; 105: 1446-1452.
80. Fonarow G.C., Wright R.S., Spencer F.A. i wsp. National Registry of Myocardial Infarction 4 Investigators. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol* 2005; 96: 611-616.
81. Li J.J., Li Y.S., Chu J.M. i wsp. Changes of plasma inflammatory markers after withdrawal of statin therapy in patients with hyperlipidemia. *Clin Chim Acta* 2006; 366: 269-273.
82. Huang C.Y., Wu T.C., Lin W.T. i wsp. W. Effects of simvastatin withdrawal on serum matrix metalloproteinases in hypercholesterolaemic patients. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 76-84.
83. Rosengarten B., Auch D., Kaps M. Effects of initiation and acute withdrawal of statins on the neurovascular coupling mechanism in healthy, normocholesterolemic humans. *Stroke* 2007; 38: 3193-3197.
84. Lee K.T., Lai W.T., Chu C.S. i wsp. Effect of withdrawal of statin on C-reactive protein. *Cardiology* 2004; 102: 166-170.
85. Blanco M., Nombela F., Castellanos M. i wsp. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology* 2007; 69: 904-910.
86. Colivicchi F., Bassi A., Santini M. i wsp. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38: 2652-2657.