

Hipolipemizujące i plejotropowe działanie małych dawek statyn

prof. dr hab. n. med. Barbara Cybulska

Zakład Profilaktyki Chorób Żywnościowo Zależnych, Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa



Autorzy pracy ocenili wpływ 12-tyg. leczenia atorwastatyną w dawce 10 mg/d na profil lipidów osocza oraz funkcję śródbłonna, której miernikiem był rozkurcz tętnicy ramiennej w odpowiedzi na przepływ krwi (FMD) u 79 pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną serca (IHD) i zwężeniem w tętnicach wieńcowych >70%. W tym celu do pomiaru średnicy tego naczynia wykorzystano ultrasonografię. Dokonano także oceny niezależnej od śródbłonna odpowiedzi rozkurczowej badanej tętnicy, porównując jej średnicę przed i po podjęzykowym przyjęciu nitrogliceryny.

Odnosnie wpływu atorwastatyny na stężenie cholesterolu LDL (LDL-C), które jest najważniejszym parametrem lipidowym ze względu na ryzyko zdarzeń wieńcowych i progresję miażdżycy w tętnicach wieńcowych, to Autorzy komentowanej pracy podali odsetek pacjentów (65%), którzy uzyskali stężenie tego lipidu <3,0 mmol/l (<115 mg/dl). Jest to docelowe stężenie w profilaktyce pierwotnej, podczas gdy, jak ogólnie wiadomo, w IHD zaleca się osiągnięcie LDL-C poniżej 2,6 mmol/l (<100 mg/dl [1, 2], a być może niedługo nawet poniżej 1,8 mmol/l (<70 mg/dl) [3]. Narazie jednak ten cel terapeutyczny (jeszcze jako opcja) jest zarezerwowany dla pacjentów z bardzo dużym ryzykiem, tj. tych z ostrym zespołem wieńcowym lub IHD i cukrzycą jednocześnie, bądź IHD i innymi czynnikami ryzyka [4].

Oczywiste jest, że mniejszy odsetek chorych w tej pracy uzyskał docelowe stężenie LDL-C <2,6 mmol/l niż LDL-C <3,0 mmol/l. Szkoda, że nie ma informacji na ten temat. Prawdopodobnie przyczyna braku osiągnięcia zaleconego celu leczenia u dużej liczby pacjentów wynika z zastosowania małej dawki atorwastatyny i stosunkowo dużego wyjściowego stężenia LDL-C (średnia wartość 3,88 mmol/l, tj. 150,4 mg/dl).

Z dużym prawdopodobieństwem można by się spodziewać, że chorzy ci w ciągu długotrwałego leczenia (kilka lat), pomimo nieuzyskania docelowego LDL-C, na skutek dużego spadku jego stężenia (w tym wypadku 35% po 12 tyg.) odnieśliby znaczną korzyść kliniczną w postaci redukcji zdarzeń wieńcowych. Jednak z ostatnio opublikowanego badania klinicznego Treating to New Targets (TNT) wynika, że pacjenci ze stabilną IHD,

którzy uzyskali średnie stężenie LDL-C 2,0 mmol/l (77 mg/dl) w następstwie intensywnego leczenia hipolipemizującego atorwastatyną w dawce 80 mg/d, w porównaniu z tymi, którzy osiągnęli średnio LDL-C 2,6 mmol/l (101 mg/dl) w następstwie umiarkowanego leczenia (atorwastatyna 10 mg/d) mieli po 4,9 lat znamienne mniej zdarzeń sercowo-naczyniowych o 21% (95% CI, 10-30), poważnych zdarzeń wieńcowych o 19% (95% CI, 8-30) oraz zawałów serca bez zgonu i zgonów wieńcowych o 22% (95% CI, 9-32) [5]. Tak więc ze względu na dalszą korzyść kliniczną w postaci redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych może warto by leczyć pacjentów ze stabilną IHD do jeszcze mniejszych stężeń LDL-C niż obecnie proponowane poniżej 2,6 mmol/l [3].

W badaniu TNT nie było jednak różnicy częstości zgonów ogółem pomiędzy intensywnie i umiarkowanie leczonymi atorwastatyną, chociaż ryzyko zgonu wieńcowego zmniejszyło się, co prawda nieznacznie, o 20% (95% CI, 3-39). Brak znamienności odnośnie redukcji śmiertelności wieńcowej może wynikać z bardzo małego jej ryzyka w obu grupach (2% w grupie leczonej atorwastatyną 80 mg/d i 2,5% w grupie atorwastatyny 10 mg/d). W grupie intensywnie leczonych wystąpiło o 25% więcej (nieznacznie) zgonów z przyczyn pozasercowo-naczyniowych niż u leczonych umiarkowanie (158/4995 pacjentów vs 127/5006 pacjentów). Należy dodać, że żaden z pojedynczych powodów zgonu ani żaden typ nowotworu nie odpowiadał za nieznacznie różnicę zgonów pomiędzy grupami. W tej sytuacji komentator badania TNT w *New England Journal of Medicine* dr Bertram Pitt zastanawia się nad bezpieczeństwem maksymalnej dawki atorwastatyny w długotrwałym leczeniu, chociaż pisze, że nieznaczny wzrost zgonów pozasercowo-naczyniowych może być przypadkowy [6].

W oczekiwaniu na wyniki badań SEARCH i IDEAL na razie rozsądne wydaje się leczenie hipolipemizujące pacjentów ze stabilną IHD do uzyskania stężenia LDL-C <2,6 mmol/l, co – jeszcze raz podkreślam – prawdopodobnie nie było możliwe do uzyskania u dużej liczby pacjentów z komentowanej pracy. Aby osiągnąć ten cel terapeutyczny, dawka statyny powinna być dobierana indywidualnie dla każdego pacjenta.

Za godną zauważenia w tej pracy można uznać obserwację korzystnego wpływu małej dawki atorwasta-

tyny na zdolność tętnicy ramiennej do rozkurczu. U 75% badanych pacjentów autorzy obserwowali dysfunkcję śródbłónka w postaci małej wartości FMD (<10%). Po 3 mies. leczenia atorwastatyną w tak małej dawce jak 10 mg/d nastąpiła ewidentna poprawa tego parametru w postaci wzrostu FMD o 62% ($p < 0,01$) i jego normalizacja u 88% chorych. Chociaż głównym mechanizmem, poprzez który statyny zapobiegają zdarzeniom wieńcowym, jest redukcja stężenia LDL-C (im większy spadek i im mniejsze stężenie osiągnięte w wyniku terapii, tym lepiej), to jednak nie można zapominać o ich plejotropowym działaniu, w tym poprawie funkcji śródbłónka. Może być ona prostym następstwem redukcji stężenia LDL w osoczu, jak też przynajmniej częściowo bezpośrednim korzystnym wpływem tych leków na śródbłonek. Za tym ostatnim mechanizmem przemawia bardzo szybki (sekundy-minuty) wpływ statyn na metabolizm tlenku azotu (NO), w postaci wzrostu aktywności syntazy NO (eNOS) i produkcji NO [7]. Poprawę zdolności tętnicy ramiennej do rozkurczu pod wpływem atorwastatyny obserwowano również w innych pracach [8–10].

Piśmiennictwo

1. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10 (Suppl. 1): S1-S78.
2. 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: 3143-421.
3. O'Keefe JH, Cordain L, Harris WH, et al. Optimal low density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl. Lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2142-6.
4. Grundy SM, Cleeman JI, Merz NB, et al. National Cholesterol Education Program Report. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
5. La Rosa JC, Grundy SM, Waters C, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-35.
6. Pitt B. Low-density lipoprotein cholesterol in patients with stable coronary disease-is it time to shift our goals. *N Engl J Med* 2005; 352: 1483-4.
7. Harris MB, Blackstone MA, Sood SG, et al. Acute activation and phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H560-H566.
8. Economides PA, Caselli A, Tiani E, et al. The effects of atorvastatin on endothelial function in diabetic patients and subjects at risk for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 740-7.
9. Dupuis J, Tardif JC, Rouleau JL, et al. Intensity of lipid lowering with statins and brachial artery vascular endothelium reactivity after acute coronary syndromes (from the BRAVER Trial). *Am J Cardiol* 2005; 96: 1207-13.
10. Hsu HY, Wand PY, Sheu WH, et al. Changes in flow-mediated dilatation, cytokines and carotid arterial stenosis during aggressive atorvastatin treatment in normocholesterolemic patients. *J Chin Med Assoc* 2005; 68: 53-8.