ATORWASTATYNA – CZY NAJSKUTECZNIEJSZA STATYNA W KARDIOLOGII?

ATORVASTATIN – THE MOST EFFECTIVE STATIN IN CARDIOLOGY?

Janina Małgorzata Michalak[1], Jolanta Kołakowska[1], Ewa Michalak[3], Marek Kochmański[1, 2]

[1] Klinika Kardiologii Zachowawczej CSK MSWiA, Warszawa
Kierownik Kliniki: doc. dr hab. n. med. Marek Kochmański
[2] Zakład Fizjologii i Patofizjologii, Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa
Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Marek Kochmański
[3] Pracownia Echokardiografii Klinicznej
Kliniki Wad Wrodzonych Serca Instytutu Kardiologii Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Piotr Hoffman

STRESZCZENIE

Pojawienie się statyn na rynku farmaceutycznym można uznać za kolejny milowy krok w dziedzinie kardiologii. Ich pozycja w leczeniu chorób układu krążenia jest niepodważalna. Atorwastatyna jest jedną z najsilniej działających leków tej grupy. Artykuł jest próbą odpowiedzi na pytanie, czy wyróżnia się ona spośród innych statyn skutecznością działania. Liczne badania dowodzą, że w wielu sytuacjach klinicznych jest bezpiecznym i przynoszącym duże korzyści lekiem.

Słowa kluczowe: lipidy, prewencja nagłego zgonu, statyny.

SUMMARY

Statin's appearance on the pharmaceutical market may be called a major step in the field of cardiology. Their lead position in the treatment of cardiovascular diseases is unquestionable. Atorvastatin is one of the strongest drugs of the group. In this short article we try to answer whether atorvastatin in distinct in activity among other statins. Many researches prove that in specific clinical situations atorvastatin is safe and useful medication.

Key words: lipids, prevention of the sudden cardiac death.

Istotnym elementem wieloczynnikowej prewencji pierwotnej i wtórnej choroby niedokrwiennej serca i udarów mózgu jest wyrównywanie zaburzeń lipidowych i uzyskanie normalizacji profilu lipidowego [1,2]. Ugruntowaną pozycję w leczeniu zaburzeń gospodarki lipidowej i miażdżycy zajmują inhibitory reduktazy HMG-CoA – statyny. Mają one bezpośredni wpływ na ścianę naczynia, oksydację lipoprotein, tworzenie zakrzepu. Niezależnie od zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL, głównego czynnika prowadzącego do upośledzenia czynności śródbłonka i powstania blaszki miażdżycowej, statyny wykazują wiele korzystnych pozalipidowych tzw. pleotropowych działań [3,4]. Wśród najważniejszych należy wymienić:

- zwiększenie śródbłonkowej syntezy tlenku azotu (NO),
- hamowanie adhezji monocytów i leukocytów,
- hamowanie oksydacji lipoprotein,
- działanie przeciwzapalne,
- hamowanie agregacji płytek,
- modulację procesów krzepnięcia i fibrynolizy,
- hamowanie proliferacji i migracji komórek mięśni gładkich,
- zmniejszenie syntezy endoteliny,
- hamowanie cytokin,
- indukcje apoptozy.

Powszechnie przyjmuje się, że wysokie stężenie cholesterolu LDL w surowicy krwi jest czynnikiem inicjującym powstanie miażdżycy w mechanizmie

upośledzenia funkcji śródbłonka, obniżenia ekspresji śródbłonkowej syntezy tlenku azotu (NOS III), zmniejszenia wytwarzania tlenku azotu (NO), nadmiaru endoteliny i uruchomienia kaskady tworzenia blaszki miażdżycowej [5].

Przez wiele lat uważano, iż podstawowym efektem działań ochronnych i leczniczych statyn jest obniżenie cholesterolu całkowitego i frakcji LDL oraz trójglicerydów [1, 2, 6]. Jednak ostatnie lata wykazały, że nie mniej ważnym elementem ich skuteczności jest korzystny wpływ poprzez działanie pleotropowe, prowadzące do stabilizacji blaszki miażdżycowej i zahamowania przebudowy ściany naczynia [4,7]. Efektem końcowym działania tych leków jest redukcja zdarzeń sercowych, udarów mózgu i zgonów. Wśród wielu stosowanych statyn na uwagę zasługuje atorwastatyna, która jak wykazano w licznych pracach, modyfikuje reakcje zachodzące na każdym etapie tworzenia blaszki miażdżycowej, a jednocześnie jest uznana za jedną z bezpieczniejszych statyn, dających niewielką liczbę powikłań [7–11].

Kliniczne korzyści z zastosowania atorwastatyny pojawiają się już u chorych z prawidłowym poziomem lipidów. Beckman i wsp., badając przepływ w tętnicy ramiennej metodą ultrasonografii w połączeniu z testami czynnościowymi (nitrogliceryna) u osób palących papierosy, wykazał istotne upośledzenie funkcji rozkurczowej naczynia, pomimo prawidłowych wartości lipidów w surowicy krwi. Zastosowanie atorwastatyny w dawce 40 mg przez 4 tyg. przywróciło prawidłową funkcję wazodylatacyjną śródbłonka [12].

W ostatnich latach przeprowadzono wiele dużych randomizowanych badań oceniających i porównujących skuteczność różnych statyn w prewencji pierwotnej i wtórnej choroby wieńcowej i udaru mózgu [1, 8, 13]. Wykazano w nich zdecydowaną przewagę skuteczności atorwastatyny, która m.in. obniżała całkowity poziom cholesterolu o 25–30%, frakcje LDL o 25–61%, trójglicerydy (TG) o 14–27%. Stopień redukcji cholesterolu i jego frakcji zależał od dawki leku, podczas gdy w odniesieniu do TG był niezależny od dawki [11]. Istotny jest również fakt, że ok. 90% spadek zawartości całkowitego cholesterolu występuje po zastosowaniu atorwastatyny już w pierwszych dwóch tygodniach leczenia (badanie AVERT).

Wysoki poziom lipidów prowadzi do upośledzenia funkcji śródbłonka. Dysfunkcja śródbłonka wynika z zaburzonej równowagi pomiędzy czynnikami naczynio-rozszerzającymi (NO) i naczynio-skurczowymi (endotelina) [9]. Konsekwencją takiego stanu jest zwiększona synteza endoteliny, jak również wzmożona wrażliwość skurczowa ściany naczynia na endotelinę. Badania eksperymentalne wykazały, że atorwastatyna posiada silne właściwości hamujące syntezę endoteliny (o 25–50%), a jednocześnie zmniejsza gęstość receptorów i aktywność śródbłonkowego układu renina – angiotensyna.

Istotną funkcją sprawnego śródbłonka jest monitorowanie adhezji leukocytów i monocytów, które zapoczątkowują proces zapalny. Miażdżyca uważana jest za przewlekły stan zapalny charakteryzujący się adhezją, wnikaniem i gromadzeniem makrofagów (monocytów obładowanych oksydowanymi LDL), limfocytów oraz proliferacją komórek mięśni gładkich pod błoną wewnętrzną naczynia. Makrofagi produkują liczne substancje: chemokiny, cytokiny, czynnik wzrostu, enzymy proteolityczne, a także aktywują limfocty T za pośrednictwem interleukiny 2. Nagromadzone w dużej liczbie makrofagi tworzą rdzeń lipidowy, a zarazem syntetyzują enzymy proteolityczne, głównie metaloproteinazy, które trawiąc torebkę łącznotkankową doprowadzają do pęknięcia blaszki miażdżycowej i zakrzepu, a w konsekwencji do ostrej niestabilnej choroby wieńcowej lub zawału serca. Po leczeniu atorwastatyną obserwuje się zwiększoną oporność cząsteczek LDL na utlenianie, co zmniejsza na tej drodze silne działanie promiażdżycowe oksydowanych LDL.

Równolegle atorwastatyna zmniejsza ekspresję MPC-1, 2, 9 – białek odpowiedzialnych za migracje monocytów do ściany naczyniowej, jak również modyfikuje przebieg procesów zapalnych w obrębie blaszki miażdżycowej, w tym także wykazuje korzystny wpływ zarówno na procesy proliferacji komórek mięsni gładkich, jak i programowanej apoptozy [9, 14–17].

W opublikowanych ostatnio badaniach udowodniono hamujący wpływ atorwastatyny na przebieg procesów zapalnych w obrębie blaszki miażdżycowej, a wykładnikiem tych reakcji jest znamienna redukcja białka ostrej fazy (CRP), osoczowego amyloidu i interleukiny-6 [9, 15, 18].

Ważnym czynnikiem prozakrzepowym inicjującym proces krzepnięcia w obrębie pękniętej blaszki jest czynnik tkankowy (tissue factor – TNF), który w zdrowym, prawidłowym naczyniu obecny jest tylko w błonie zewnętrznej. W przebiegu miażdżycy wędruje on pod błonę wewnętrzną ściany naczynia, a jednoczesnie dochodzi do zwiększenia produkcji TNF przez nagromadzone makrofagi i komórki m. gładkich. Udowodniono hamowanie ekspresji TNF alfa po podaniu atorwastatyny, a zarazem silny profibrynolityczny efekt na tworzący się zakrzep [15, 19]

Statyny modyfikują procesy krzepnięcia i fibrynolizy głównie poprzez hamowanie syntezy tromboksanu, agregacji płytek, ale także wpływając na inne osoczowe czynniki krzepnięcia [9, 19].

Udowodniono silnie działanie modulujące procesy krzepnięcia i fibrynolizy atorwastatyny, podkreślając jej profibrynolityczną aktywność poprzez obniżenie płytkowej selektyny, płytkozależnej generacji trombiny

(PDTG), inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1) oraz zwiększenie kompleksu plazmina antyplazmina (PAP) [19].

Te korzystne efekty biochemiczne wynikające z zastosowania statyn, w tym atorwastatyny, mają swoje odzwierciedlenie w klinice. W badaniach eksperymentalnych zawału serca (okluzja naczynia wieńcowego) po poprzedzającym krótkotrwałym (3 dni) leczeniu atorwastatyną obserwowano mniejszą rozległość obszaru dokonanego zawału w porównaniu do grupy placebo [8]. Durazzo i wsp., dokonując analizy 100 chorych poddawanych zabiegom operacyjnym na dużych naczyniach, stwierdzili istotną redukcję zdarzeń w postaci dokonanego zawału serca, niestabilnej choroby wieńcowej w grupie leczonej atorwastatyną w porównaniu do grupy placebo (26% vs. 8%). Rzadziej występowały także udary mózgu [10].

Badanie SPARCL wykazało, że u pacjentów, u których przy pomocy dużej dawki atorwastatyny (80 mg/d) udało się obniżyć poziom LDL-cholesterolu o > 50%, zmniejsza się ryzyko ponownego udaru oraz poważnych zdarzeń sercowych [20].

W badaniu MIRACL u chorych z ostrymi epizodami wieńcowymi obserwowano po zastosowaniu atorwastatyny w dużej dawce (80 mg) mniejszą liczbę nawrotów epizodów niedokrwienia serca, wymagającego ponownego przyjęcia do szpitala w ciągu pierwszych 16 tygodni od wyjściowego zdarzenia [21].

W najnowszym dostępnym w 2004 roku piśmiennictwie ukazała się bardzo interesująca, obszerna praca, w której Gersser i wsp., analizując wieloośrodkowe badania, wykazali, iż atorwastatyna uznawana jest obecnie za złoty standard w profilaktyce zawału serca i udaru mózgu [13]. Autorzy powołując się na 11 dużych randomizowanych badań (AFCAPS/TexCAPS, ASCOT, CARE, FLORIDA, HPS, PROSPER, LIPID, LIPS, MIRACL, 4S, WOSCOPS), w których porównywano korzyści z podawania 5 różnych statyn, tj. atorwastatyny, fluwastatyny, lowastatyny, prawastatyny i simwastatyny, wykazali wyraźną przewagę atorwastatyny w leczeniu, profilaktyce miażdżycy i zapobieganiu poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wnioski z tej pracy są następujące :

1. Statyny redukują chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowych.
2. Korzystne efekty statyn są niezależne od wyjściowej wartości cholesterolu LDL.
3. Mężczyźni i kobiety odnoszą porównywalne korzystne efekty ze stosowania statyn , starsi chorzy odnoszą nieco większe korzyści niż młodsi pacjenci.
4. Statyny różnią się efektem działania leczniczego.
5. W ciągu 5-letniej obserwacji zgony z powodów sercowych uległy redukcji o 44% podczas leczenia atorwasatyną, 36% – prawastatyną, 32% – fluwastatyną i simwastatyną, 24% – lowastatyną.
6. Zgony z powodu udaru mózgu uległy redukcji o 41% dla atorwastatyny, 34% simwastatyny, 31% – prawastatyny. Brak danych dla fluwa- i lowastatyny.
7. Najszybciej obserwowano korzystne efekty kliniczne (redukcja zakończonych i niezakończonych zgonem zdarzeń sercowych, hospitalizacji, interwencji inwazyjnych) po leczeniu atorwastatyną – kilka tygodni, następnie lowastatyną – jeden rok, a najdłużej fluwa-, prawa- i simwastatyną – 1,5 roku.
8. Te rezultaty osiągnięto po stosowaniu leków w następujących dawkach: atorwastatyna – 10 mg (badanie MIRACL 80 mg), lowastatyna 20–40 mg, prawastatyna 40 mg, simwastatyna 20–80 mg, fluwastatyna 80 mg.
9. Atorwastatyna redukuje liczbę zdarzeń sercowych w mechanizmie hamowania wzrostu blaszki miażdżycowej w ścianie naczynia.
10. Atorwastatyna jest najsilniejszą statyną, poprawiającą zdrowie i jakość życia pacjentów.

Na uwagę zasługuje też inne badanie eksperymentalne, oceniające wpływ atorwastatyny na częstość występowania migotania przedsionków w przebiegu jałowego zapalenia osierdzia. Powszechnie wiadomo, że zaburzenia rytmu są często wykładnikiem choroby niedokrwiennej serca. Kumagai i wsp. obserwowali wyraźne zmniejszenie częstości napadowego migotania przedsionków i czasu ich trwania u chorych leczonych atorwastatyną. Autorzy wyjaśniają to zjawisko działaniem przeciwzapalnym leku na mięsień przedsionka z towarzyszącym wydłużeniem efektywnego czasu refrakcji, a wykładnikiem tej tezy było istotne obniżenie poziomu wskaźnika stanu zapalnego – białka ostrej fazy (CRP < 0,0001) [22].

Pisząc o atorwastatynie, należałoby zwrócić uwagę na fakt, iż jest jedyną statyną, której dawka nie musi być modyfikowana w niewydolności nerek (GFR < 30%) oraz w czasie dializoterapii [23].

Niezależnym czynnikiem ryzyka miażdżycy i choroby wieńcowej jest podwyższony poziom kwasu moczowego. Athyros i wsp., badając starszych pacjentów z wysokim poziomem kwasu moczowego i choroba niedokrwienną serca, wykazali istotne obniżenie poziomu kwasu moczowego po zastosowaniu leczenia atorwastatyną [24].

Miażdżyca jest poważnym problemem społecznym. Trwają intensywne badania, których celem jest dokładne poznanie etiologii i mechanizmów powstawania, zapobiegania i leczenia miażdżycy. Kolejne lata przynoszą nowe doniesienia przybliżające nas do tego celu i wynikające z tego zalecenia odnośnie

profilaktyki pierwotnej i wtórnej choroby niedokrwiennej serca oraz udaru mózgu. Ważną rolę odgrywają statyny, a wśród nich na szczególną uwagę zasługuje atorwastatyna [25].

PIŚMIENNICTWO

[1] Athyros VG i wsp. Effect of atorvastatin on high density lipoprotein cholesterol and its relationship with coronary events: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and coronary – heart-disease Evaluation (GREACE) Study. Curr Med Res Opin 2004 May; 20(5): 627–637.
[2] Athyros VG i wsp. Effect of statins versus untreated dyslipidemia no serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. Am J Kidney Dis 2004 Apr; 43(4): 589–599.
[3] Baetta R i wsp. Proapoptotic effect of atorvastatin on stimulated rabbit smooth muscle cells. Pharmacol Res 1997; 36: 15.
[4] Beckman JA i wsp. Atorvastatin Restores Endothelial Function in Normocholesterolemic Smokers Independent of Changes in Low-Density Lipoprotein. Circ Res 2004 Jun 3 (Epub ahead of print).
[5] Birnbaum Y i wsp. Reduction of infarct size by short-term pretreatment with atorvastatin. Carsiovasc Drugs ther 2003 Jan; 17(1): 25–30.
[6] Bruni F i wsp. Effect atorvastatin on different fibrinolysis mechanisms in hypercholesterolemic subjects. Int J Cardiol 2004 Jun; 95(2–3): 269–274.
[7] Durazzo AE i wsp. Reduction in cardiovascular events after surgery with atorvastatin: a randomized trial. J Vasc Surg 2004 May; 39(5): 967–975.
[8] Economides PA i wsp. The effects of atorvastatin on endothelial function in diabetic patients and subjects at risk for type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2004 Feb; 89(2): 740–747.
[9] Gresser U i wsp. Atorvastatin: gold standard for prophylaxis of myocardial ischemia and stroke – comparison of the clinical benefit on the basis of randomized controlled endpoint studies. Eur J Med Res 2004 Jan; 26, 9(1): 1–17.
[10] Kinlay S i wsp. High-dose atorvastatin enhanced the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. Circulation 2003 Sep; 30, 108(13): 1560–1566.
[11] Kowalski J i wsp. Effects of atorvastatin , simvastatin, and fenofibrate therapy on monocyte chemoattrant protein-1 secretion in patients with hyperlipidemia. Eur J Clin Pharmacol 2003 Jul; 59(3): 189–193.
[12] Kumagai K i wsp. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in canine sterile pericarditis model. Cardiovasc Res 2004 Apr; 1, 62(1): 105–111.
[13] Lablanche JM. The place of statins in acute coronary Accidents. Therapia. 2003 Jan-Feb; 58(1): 59–62
[14] Nawrocki J i wsp. Reduction of LDL cholesterol by 25 to 61% in patients with primary hypercholesterolemia by atorovastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. Atrterioscl Thromb Vasc Biol 1995; 15: 678.
[15] Newman CB i wsp. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients. Am J Cardiol 2003 Sep; 15, 92(6): 670–676.
[16] Nivela C i wsp. Hypothesis: atorvastatin has pleiotropic effects that translate into early clinical benefits on cardiovascular disease. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2004 Mar; 9(1): 61–63.
[17] Schaefer EJ i wsp. Comparison of effects of statins (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, and simvastatin) on fasting and postprandial lipoproteins in patients with coronary heart disease versus control subjects. Am J Cardiol 2004 Jan; 1, 93(1): 31–39.
[18] Sever PS i wsp. Prevention of coronary and stroke events with atorvasatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomised controlled trial. Lancet 2003 Apr; 5, 361(9364): 1149–1158.
[19] Schwartz GC i wsp. Effects of atorvastatin on Early Reccurent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes. The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2001; 285: 1711–1718.
[20] Amerenco P. i wsp. Effects of intense low density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke and T.I.A.; the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. Stroke 2007; 38: 3198–3204.
[21] Tanak K i wsp. Anti-apoptotic effect of atorvastatin, a 3-hydroxy-3methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, on cardiac myocytes through protein kinase C activation. Clin EXP Pharmacol Physiol 2004 May; 31(5–6): 360–364.
[22] Tziakas DN i wsp. Serum profiles of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor in patients with acute coronary syndromes. The effects of short –term atorvastatin administration. Int J Cardiol 2004 Apr; 94(2–3): 269–277.

[23] Szczeklik A i wsp. Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005; 1267
[24] Waverling-Rijnsburger AW i wsp. Effect of atrovastatin on impaired vascular function in healthy old men. J Clin Pharm Ther 2004 Apr; 29(2): 157–164.
[25] Xu ZM i wsp. Atorvastatin reduced plasma MCP-1 in patients with acute coronary syndrome. Clin Chim Acta 2003 Dec; 338 (1–2): 17–24.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Janina Małgorzata Michalak
Klinika Kardiologii Zachowawczej CSK MSWiA
02-507 Warszawa, ul. Wołoska 137
e-mail: malgorzata.michalak@cskmswia.pl