

Wpływ terapii rosuvastatyną na blaszkę miażdżycową

Effects of rosuvastatin therapy on atherosclerotic plaques

Dr hab. n. med. Marek Postuła^{1,2}

Prof. dr hab. n. med. Dariusz Kosior^{2,3}

¹ Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii (CePT), Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Dariusz Kosior

³ Zakład Fizjologii Stosowanej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego, Polska Akademia Nauk w Warszawie

WPROWADZENIE

Terapia statynami skutecznie redukuje ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej. Szczególne korzystne efekty obserwuje się u chorych po włączeniu leków z tej grupy bezpośrednio po wystąpieniu ostrego zespołu wieńcowego [1]. Jednocześnie coraz więcej danych wskazuje, że wskutek stosowania statyn występuje także regresja zmian miażdżycowych u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową [2, 3]. Zdarzenia kliniczne związane z obecnością zmian miażdżycowych, będące następstwem niestabilności blaszki miażdżycowej, wynikają z zawartości lipidów. Pierwsze interwencyjne badanie, które wykazało istotne zmniejszenie objętości zmian miażdżycowych w efekcie terapii statynami, przeprowadzono na modelu zwierzęcym ponad 50 lat temu [4]. Jak wynika z ostatnich badań z wykorzystaniem ultrasonografii wewnątrznaczyniowej, długotrwałe stosowanie statyn w wysokich dawkach może prowadzić do zmniejszenia objętości blaszki miażdżycowej, a w rezultacie – spadku śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [5]. Wydaje się, że w redukcji występowania ostrych zespołów wieńcowych istotniejszą rolę niż zmniejszenie objętości blaszki miażdżycowej odgrywa zmiana jej składu [6, 7]. Spośród wszystkich jej elementów największe znaczenie dla powstania zakrzepu ma obecność bogatolipidowego

STRESZCZENIE

Terapia statynami skutecznie redukuje stężenie cholesterolu, a tym samym korzystnie wpływa na rokowanie osób z chorobą sercowo-naczyniową. Stabilizacja oraz regresja blaszki miażdżycowej odgrywa istotną rolę w prewencji tych chorób. Korzystny efekt działania statyn stwierdza się przy szerokim zakresie stężeń cholesterolu LDL bez wyraźnego punktu odciążenia dla tych stężeń. Jednocześnie badania obrazowe wykazały, że intensywna terapia statynami spowalnia progresję zmian miażdżycowych, a nawet może skutkować regresją zmian u niektórych pacjentów.

SŁOWA KLUCZOWE

rosuvastatyna, cholesterol LDL, blaszka miażdżycowa

rdzenia [8–10]. Tymczasem, jak wykazano w badaniach, terapia statynami zmniejsza zawartość lipidów, utlenowanej postaci cholesterolu LDL oraz komórek zapalnych [11]. Wpływ długotrwałej terapii rosuvastatyną na blaszkę miażdżycową oceniano dotychczas w kilku badaniach klinicznych przeprowadzonych w populacjach pacjentów zarówno małego, jak i dużego ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

BADANIE ASTEROID

W badaniu o akronimie **ASTEROID** (*A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden*) ocenie poddano regresję miażdżycy w naczyniach wieńcowych pod wpływem agresywnego leczenia hipolipemizującego przy wykorzystaniu ultrasonografii wewnątrznacyniowej (IVUS, *intravascular ultrasound*). Do badania włączono początkowo 507 pacjentów z chorobą wieńcową, u których w trakcie badania koronarograficznego wykazano zmiany miażdżycowe (w naczyniu wieńcowym niepoddanym angioplastyce) zawężające światło naczynia poniżej 50% na odcinku min. 40 mm. Ostatecznie IVUS wykonano u 349 z nich na początku badania i po 24 miesiącach obserwacji. Podczas leczenia rosuvastatyną w dawce 40 mg/24 h uzyskano redukcję cholesterolu LDL średnio o 53,2% (średnie stężenie LDL-C na początku badania: 130,4 mg/dl, średnie stężenie LDL-C po 24 miesiącach: 60,8 mg/dl), zaś średnie stężenie cholesterolu HDL wynosiło 49 mg/dl, co przekładało się na wzrost o 14,7% w stosunku do wartości wyjściowych. Warto podkreślić, że ok. 75% pacjentów przyjmujących badaną dawkę rosuvastatyny uzyskało wartości cholesterolu LDL poniżej 70 mg/dl. Pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowany jako procentowa objętość blaszki miażdżycowej (PAV, *percent atheroma volume*) uległ zmniejszeniu średnio o 0,98% w porównaniu z wartościami wyjściowymi ($p < 0,001$). Drugi pierwszorzędowy parametr w postaci objętości blaszki na 10-milimetrowym odcinku o największym nasileniu zmian zmniejszył się średnio o 6,1 mm³ w porównaniu z wartościami wyjściowymi ($p < 0,001$), co stanowiło regresję o 9%. Drugorzędowy punkt końcowy określono jako wpływ na znormalizowaną objętość całkowitą blaszki miażdżycowej (TAV, *total atheroma volume*) i obserwowano zmniejszenie jej wartości o 14,7 mm³ ($p < 0,001$). Łącznie redukcję PAV wykazano u blisko 64% pacjentów, a TAV – u 79% badanych [2]. Wyniki badania pokazały, że stosowanie rosuvastatyny w dawce 40 mg/24 h wiąże się z regresją blaszki miażdżycowej u większości pacjentów ze stabilną postacią choroby wieńcowej niskiego ryzyka.

BADANIE COSMOS

Celem wieloośrodkowego badania **COSMOS** (*The Coronary Atherosclerosis Study Measuring Effects of Rosuvastatin Using Intravascular Ultrasound in Japanese Sub-*

ABSTRACT

Statin-mediated cholesterol lowering improves clinical outcomes. Stabilization and regression of the atherosclerotic plaque play an important role in preventing cardiovascular disease. The favorable effects of statins extend across a range of levels of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, with no apparent lower threshold for a benefit. At the same time, imaging trials have shown that intensive statin regimens slow the progression of coronary atherosclerosis and may even result in disease regression in some patients.

KEY WORDS

rosuvastatin, low-density lipoprotein cholesterol, atherosclerotic plaque

jects) była ocena wpływu rosuvastatyny na regresję blaszki miażdżycowej przy wykorzystaniu IVUS w populacji pacjentów ze stabilną postacią choroby wieńcowej nieprzyjmujących statyn (ze stężeniem cholesterolu LDL 140 mg/dl) lub przyjmujących ich nieoptymalną dawkę (tj. ze stężeniem cholesterolu LDL 100 mg/dl). Podobnie jak w badaniu ASTEROID ocenie IVUS poddawano zmianę zawężającą przepływ przez naczynie wieńcowe poniżej 50%. Do badania włączono 214 pacjentów, których obserwowano przez 76 tygodni. Średnia dawka rosuvastatyny była stosunkowo niska i wynosiła 16,9 mg/24 h. Ostatecznie badanie ukończyło 126 pacjentów, u których pod koniec okresu obserwacji średnia redukcja stężenia cholesterolu LDL wynosiła 38,6% w porównaniu z wartościami wyjściowymi, zaś stężenie cholesterolu HDL wzrosło o 19,8% ($p < 0,0001$ dla obydwu punktów końcowych). Wartość TAV (której zmiana stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy) zmniejszyła się o $5,1\% \pm 14,1\%$ ($p < 0,0001$), a zmiany obserwowano u 60% pacjentów. Warto podkreślić, że ostatecznie 72% pacjentów wymagało stosowania rosuvastatyny w dawce 20 mg/24 h, co może wskazywać, że do osiągnięcia regresji zmian miażdżycowych konieczne jest zastosowanie wyższych dawek leku [12].

BADANIE METEOR

W badaniu **METEOR** (*Mesasuring Effects on Intima-Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin*) ocenie poddano skuteczność rosuvastatyny w zakresie zahamowania progresji lub regresji procesu miażdżycowego, opierając się na zmianach grubości kompleksu *intima-media* w tętnicach szyjnych (CIMT, *carotid intima-media thickness*). 984 pacjentów z niskim wskaźnikiem ryzyka Framingham (10-letnie ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych poniżej 10%) i subklinicznymi objawami miażdżycy randomizowano do grupy placebo lub do grupy leczonej rosuvastatyną w dawce 40 mg/24 h. W grupie otrzymującej statynę po 2 latach leczenia obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o 49%, cholesterolu całkowitego – o 34%, triglicerydów – o 16% oraz wzrost stężenia cholesterolu HDL o 8% w porównaniu z placebo. Terapia rosuvastatyną wiązała się ze spowolnieniem średniej rocznej zmiany wartości CIMT o 0,0145 mm ($p < 0,001$), a także z zahamowaniem narastania CIMT (0,0014 mm na rok), czego nie zaobserwowano w grupie kontrolnej (0,0131 mm na rok; $p < 0,001$). Podobne zmiany stwierdzono dla maksymalnej CIMT w tętnicy szyjnej wspólnej (różnica całkowita wyniosła 0,0122 mm; $p < 0,001$), w opuszcze tętnicy szyjnej (różnica całkowita wyniosła 0,0212 mm; $p < 0,001$) oraz w tętnicy szyjnej wewnętrznej (różnica całko-

wita wyniosła 0,0085 mm; $p = 0,02$) [13]. Badanie METEOR wykazało, że rosuvastatyna w dawce 40 mg/24 h istotnie spowalnia progresję zmian miażdżycowych również w populacji pacjentów niższego ryzyka sercowo-naczyniowego.

BADANIE SATURN

Największe z dotychczas przeprowadzonych badań, **SATURN** (*Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin*), zostało przeprowadzone w celu porównania wpływu maksymalnych dawek rosuvastatyny i atorvastatyny na regresję zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych ocenianą na podstawie IVUS u 1039 pacjentów z chorobą wieńcową. Po okresie 104 tygodni leczenia rosuvastatyną i atorvastatyną obserwowano obniżenie stężenia cholesterolu LDL odpowiednio do 62,6 mg/dl oraz 70,2 mg/dl ($p < 0,001$), zaś stężenia cholesterolu frakcji HDL wyniosły odpowiednio 48,6 mg/dl oraz 50,4 mg/dl ($p = 0,01$). Pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowany jako zmiana PAV zmniejszył się o 0,99% u pacjentów leczonych atorvastatyną i o 1,22% u pacjentów leczonych rosuvastatyną, choć nie wykazano istotności statystycznej zaobserwowanych zmian. Zmiana znormalizowanej TAV, stanowiąca drugorzędowy punkt końcowy, była większa w grupie przyjmującej rosuvastatynę (obniżenie o $6,39 \text{ mm}^3$) w porównaniu z efektem działania atorvastatyny (obniżenie o $4,42 \text{ mm}^3$), a różnica między grupami była istotna statystycznie ($p = 0,02$). U pacjentów leczonych rosuvastatyną częściej niż u chorych leczonych atorvastatyną obserwowano zmniejszenie TAV (71,3% vs 64,7%; $p = 0,02$), choć takiej różnicy nie stwierdzono w przypadku PAV (68,5% vs 63,2%; $p = 0,07$) [14]. Przeprowadzona analiza wieloczynnikowa wykazała, że regresja TAV w grupie leczonej rosuvastatyną częściej występowała u pacjentów z cukrzycą, natomiast zmniejszenie PAV było wyraźniej zaznaczone u kobiet oraz pacjentów z wyjściowo wyższymi stężeniami cholesterolu LDL i HDL [15]. Analiza *post hoc* przeprowadzona w celu oceny wpływu zmiany PAV na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (zdefiniowanych jako zgon, zawał serca, udar mózgu, rewaskularyzacja naczyń wieńcowych lub ponowna hospitalizacja z powodu niestabilnej choroby wieńcowej) wykazała, że zwiększenie PAV w stosunku do wartości wyjściowych wiązało się z 28-procentowym wzrostem ryzyka tych zdarzeń (HR: 1,28 [1,05–1,57]; $p < 0,01$). U pacjentów należących wyjściowo do najwyższego kwartyła ($> 41,8\%$) odnotowano 12-procentowe łączne ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego [16]. Warto podkreślić, że było to jak dotychczas największe badanie oceniające za pomocą IVUS wpływ intensywnej terapii statynami na blaszkę miażdżycową w trakcie długotrwałego leczenia.

METAANALIZA

Opublikowany ostatnio obszerny przegląd prospektywnych badań randomizowanych obejmujących pacjentów z chorobą niedokrwienną serca wykazał zależność między intensywnym leczeniem statynami a zahamowaniem progresji blaszki miażdżycowej. Analizą objęto łącznie 1173 pacjentów, którzy przyjmowali rosuvastatynę w średniej dawce 33 mg/24 h przez ponad 20 miesięcy. Po tym okresie u pacjentów otrzymujących rosuvastatynę zaobserwowano redukcję stężenia cholesterolu

LDL o $48,4 \pm 4,2$ mg/dl (średnie wyjściowe wartości wynosiły $123,9 \pm 8,6$ mg/dl, średnie wartości pod koniec obserwacji zaś $-63,3 \pm 7,4$ mg/dl). Po podziale na podgrupy wykazano istotne zmniejszenie objętości blaszki w naczyniu wieńcowym wynoszące średnio $0,162$ mm³ w podgrupach, w których docelowe wartości cholesterolu LDL wynosiły ≤ 70 oraz $70-100$ mg/dl [17].

Najważniejsze wyniki omówionych badań zaprezentowano w tabeli 1.

TABELA 1

Badania oceniające wpływ rosuvastatyny na progresję blaszki miażdżycowej.					
Badanie	Populacja	Liczebność grupy	Dawka rosuvastatyny/kontrola	LDL cholesterol*	Wpływ na blaszkę
ASTEROID	stabilna CAD poddana koronarografii	349	40 mg/24 h brak grupy kontrolnej	60,8 (53,2%)	zmniejszenie PAV u 63,6% pacjentów; zmniejszenie TAV u 78% pacjentów
COSMOS	stabilna CAD poddana koronarografii	126	maks. 20 mg/24 h (średnia 16,9 mg/24 h), brak grupy kontrolnej	82,9 (38,6%)	zmniejszenie TAV u 60% pacjentów
METEOR	subkliniczna miażdżycza/tętnice szyjne	984	40 mg/24 h/placebo	78 (48,8%)	zahamowanie progresji CIMT
SATURN	stabilna CAD poddana koronarografii	1039	40 mg/80 mg atorwastatyny	62,6 (52,16%)	zmniejszenie PAV u 68,5% pacjentów; zmniejszenie TAV u 71,3% pacjentów

*Wpływ na LDL; wartość średnia (mg/dl) po okresie obserwacji (% redukcji w stosunku do wartości wyjściowych).

CAD (*coronary artery disease*) – choroba wieńcowa; PAV (*percent atheroma volume*) – procentowa objętość blaszki miażdżycowej; TAV (*total atheroma volume*) – znormalizowana objętość całkowita blaszki miażdżycowej; CIMT (*carotid intima-media thickness*) – grubość kompleksu *intima-media* tętnicy szyjnej.

Adres do korespondencji

dr hab. n. med. Marek Postuła
Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Centralny Szpital Kliniczny
Ministerstwa Spraw Wewnętrznych
02-507 Warszawa, ul. Wołoska 137
tel.: (22) 508-16-70; faks: (22) 508-16-80

Piśmiennictwo

1. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al.: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1495-1504.
2. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. et al.: Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556-1565.
3. Nicholls S.J., Ballantyne C.M., Barter P.J.: Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 2078-2087.
4. Friedman M., Byers S.O., Rosenman R.H.: Resolution of aortic atherosclerotic infiltration in the rabbit by phosphatide infusion. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1957; 95(3): 586-588.
5. Nicholls S.J., Hsu A., Wolski K. et al.: Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55(21): 2399-2407.
6. Jang I.K., Tearney G.J., MacNeill B. et al.: In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation* 2005; 111(12): 1551-1555.

7. Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J. et al.: A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 226-235.
8. Jaross W., Neumeister V., Lattke P., Schuh D.: Determination of cholesterol in atherosclerotic plaques using near infrared diffuse reflection spectroscopy. *Atherosclerosis* 1999; 147(2): 327-337.
9. Moreno P.R., Lodder R.A., Purushothaman K.R. et al.: Detection of lipid pool, thin fibrous cap, and inflammatory cells in human aortic atherosclerotic plaques by near-infrared spectroscopy. *Circulation* 2002; 105(8): 923-927.
10. Wang J., Geng Y.J., Guo B. et al.: Near-infrared spectroscopic characterization of human advanced atherosclerotic plaques. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39(8): 1305-1313.
11. Crisby M., Nordin-Fredriksson G., Shah P.K. et al.: Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001; 103: 926-933.
12. Takayama T., Hiro T., Yamagishi M. et al.: Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease: multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS). *Circ. J.* 2009; 73(11): 2110-2117.
13. Crouse J.R., Raichlen J.S., Riley W.A. et al.; METEOR Study Group: 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.
14. Nicholls S.J., Ballantyne C.M., Barter P.J. et al.: Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 2078-2087.
15. Puri R., Nissen S.E., Ballantyne C.M. et al.: Factors underlying regression of coronary atheroma with potent statin therapy. *Eur. Heart J.* 2013; 34(24): 1818-1825.
16. Puri R., Nissen S.E., Shao M. et al.: Coronary atheroma volume and cardiovascular events during maximally intensive statin therapy. *Eur. Heart J.* 2013; 34(41): 3182-3190.
17. Gao W.Q., Feng Q.Z., Li Y.X. et al.: Systematic study of the effects of lowering low-density lipoprotein-cholesterol on regression of coronary atherosclerotic plaques using intravascular ultrasound. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2014; 14: 60.