

Beata Błażejewska-Hyżorek, Anna Członkowska

Statyny a ryzyko udaru mózgu

II Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Miażdżycza odgrywa podstawową rolę w patogenezie udaru mózgu zarówno niedokrwiennego jak i krwotocznego. Większość czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca (nadciśnienie tętnicze, palenie papierosów, cukrzyca, otyłość, wiek) to również czynniki ryzyka udaru. Chociaż hipercholesterolemia jest charakterystycznym czynnikiem ryzyka miażdżycy, rola zaburzeń lipidowych w patogenezie udaru jest ciągle niejasna. Wprawdzie wielokrotnie wykazano pozytywną korelację między stężeniem cholesterolu a występowaniem udaru, jednakże nie wszystkie badania to potwierdziły. Leki obniżające stężenie cholesterolu takie jak: cholestyramina, niacyna, gemfibrozil, klofibrat ani dieta, nie wpływają wyraźnie na częstość występowania udaru mózgu.

Przeprowadzone ostatnio badania z zastosowaniem statyn (głównie badania 4S, LIPID i CARE) u osób z chorobą niedokrwienną serca wykazały, że leki te zmniejszają o 30% ryzyko wystąpienia udaru mózgu. Sugerowane są różne mechanizmy wpływu statyn na obniżenie częstości występowania udarów: zwolnienie narastania zmian w naczyniach wieńcowych (choroba niedokrwienna serca jest czynnikiem ryzyka udaru), wpływ na naczynia mózgowe w mechanizmie innym niż hamowanie gromadzenia się cholesterolu (np. stabilizacja śródbłonna, efekt przeciwzapalny). Badania z zastosowaniem statyn przeprowadzone były wśród chorych z chorobą niedokrwienną serca, których wiek był niższy niż przeciętny chorych z udarem mózgu, dlatego na razie nie można uznać statyn za leki o udowodnionej skuteczności w profilaktyce nawrotów udarów mózgu. Statyny zalecane są u chorych po udarze mózgu jedynie w przypadkach współwystępowania choroby niedokrwiennej serca. Obecnie prowadzone jest prospektywne badanie z zastosowaniem atorwastatyny we wtórnej profilaktyce udarów mózgu.

Summary

Atherosclerosis plays the crucial role in pathogenesis of stroke, both ischemic and haemorrhagic. The majority of risk factors of coronary artery disease (hypertension, smoking, diabetes, obesity, age) are also the risk factors of stroke. Hypercholesterolaemia is a specific risk factor of atherosclerosis, however, the role of lipid disorders in the pathogenesis of stroke is still unclear. A positive correlation between level of cholesterol and stroke has been proved many times, but in some studies it has not been confirmed. Neither drugs decreasing cholesterol level such as cholestyramine, niacine, gemfibrosil, clofibrate nor low-cholesterol diet significantly influence stroke incidence.

Some studies with statins that have been conducted recently (4S, LIPID and CARE) in patients with coronary artery disease have revealed, that these drugs decrease the risk of stroke by 30%. There are many suggested mechanisms of this influence: slowing the progress of atherosclerotic pathology in coronary arteries (coronary artery disease is the risk factor of stroke), influence on the cerebral arteries in a different mechanism than inhibition of cholesterol deposition (e.g. endothelial stabilisation, anti-inflammatory action). Studies with the use of statins were carried out in patients with coronary artery disease, who were younger than average stroke patient, therefore statins cannot be regarded as drugs with documented efficacy in stroke prevention.

Statins should be prescribed in patients who have had a stroke episode only in cases of co-existing coronary artery disease.

There is a prospective study with the use of atorvastatin in secondary stroke prevention being carried out now.

Czynniki ryzyka

Ryzyko udaru zwiększają zarówno liczne wpływy środowiskowe, uwarunkowania osobnicze jak i choroby. Do najlepiej udokumentowanych czynników ryzyka należą m.in. wiek (ryzyko udaru zwiększa się 2-krotnie co 20 lat), płeć męska, uwarunkowania rodzinne i genetyczne, nadciśnienie tętnicze, choroby serca czy przebyty TIA lub udar. Najważniejsze z praktycznego punktu widzenia wydają się te czynniki, które można modyfikować stosując aktywną prewencję. Oprócz nadciśnienia, uzależnień, otyłości, cukrzycy, niedostatecznej aktywności fizycznej, podwyższonego poziomu hematokrytu i fibrynogenu coraz częściej podnosi się rolę zaburzeń gospodarki lipidowej ich niewątpliwego związku z miażdżycą. Wiadomym jest, że materiał zatorowy pochodzący ze zmian miażdżycowych tętnic wewnątrz- i zewnątrz czaszkowych jest bezpośrednią przyczyną większości przypadków TIA i udarów niedokrwiennych. Niedokrwienny udar mózgu jest więc jedną z manifestacji uogólnionej miażdżycy (61). Do najważniejszych czynników ryzyka miażdżycy należą z kolei podwyższone poziomy LDL cholesterolu i obniżone poziomy HDL cholesterolu (tzw. współczynnik aterogenności wyraża się stosunkiem cholesterolu LDL do HDL). Przegląd 45 badań, obejmujących 450 000 osób, nie wykazał jednak bezpośrednich dowodów na korelację ogólnego ryzyka udaru z poziomem cholesterolu (być może za wyjątkiem grupy w wieku ≤ 45 lat) (60). Wyniki kilku badań (w tym przełomowego badania MRFIT – 6) wykazały jednak, że ryzyko zgonu z powodu udaru niedokrwiennego wzrasta ze wzrostem poziomu cholesterolu (42).

Statyny, lipidy, miażdżycy

Statyny, wprowadzone po raz pierwszy do leczenia w drugiej połowie lat 80., działają poprzez hamowanie reduktazy hydroksy-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA reduktazy), która jest enzymem katalizującym jeden z etapów biosyntezy cholesterolu w hepatocycie (32). W następstwie ich działania dochodzi do zmniejszenia stężenia cholesterolu w komórce wątrobowej, co powoduje z kolei zwiększoną ekspresję wątrobowych receptorów LDL, które wychwytyują cholesterol LDL i jego prekursory z krążenia (11). Statyny mogą też hamować wątrobową produkcję apolipoproteiny B-100 i zmniejszać syntezę oraz wydzielanie lipoprotein bogatych w triglicerydy (35, 36). Statyny wysoce skutecznie zmniejszają poziom cholesterolu LDL (od 22 do 55%) w sposób zależny od dawki i umiarkowanie podwyższają poziom HDL cholesterolu. Wpływają więc

w sposób istotny na wspomniany wyżej „współczynnik aterogenności”. Zmniejszenie poziomu triglicerydów jest proporcjonalne do ich poziomu wyjściowego i nie wydaje się być zależne od siły obniżania LDL cholesterolu.

Wyniki badań angiograficznych

W ciągu ostatnich lat duża liczba badań wykorzystujących metody angiografii i ultrasonografii dostarczyła dowodów na to, że statyny mają korzystny wpływ na rozwój miażdżycy tętnic.

Wiele badań poświęconych regresji zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych wykazało, że obniżenie LDL cholesterolu o co najmniej 20% za pomocą statyny zmniejsza progresję zmian, powoduje ich regresję i hamuje powstawanie nowych blaszek miażdżycowych (6).

Badania regresyjne tętnic szyjnych

Badanie ultrasonograficzne przeprowadzone na blisko 6.000 osób w wieku powyżej 60 lat wykazało, że zgrubienie blaszki wewnętrznej i środkowej tętnic szyjnych są czynnikiem prognostycznym udaru (57). Badania ultrasonograficzne tętnic szyjnych wspólnych przeprowadzone na zdrowych ochotnikach i pacjentach z rozpoznaną chorobą wieńcową wykazały, że redukcja poziomu LDL cholesterolu $\geq 25\%$ połączona z niewielkim wzrostem HDL cholesterolu, hamowała postęp narastania grubości ścian tętnic i powstawaniu nowych zmian miażdżycowych w okresie 4 lat (49). W badaniu ACAPS (33) z użyciem lowastatyny przez okres 3 lat stwierdzono odwrócenie lub zwolnienie progresji zgrubienia blaszki środkowej i wewnętrznej (intimal-medial thickening) tętnicy szyjnej u osób z umiarkowanym podwyższeniem poziomu cholesterolu.

Podobnie, badanie PLAC II (18) wykazało znamienne 35% redukcję grubości blaszki środkowej i wewnętrznej (intimal-medial thickening) tętnicy szyjnej w ciągu 3-letniej terapii w podobnej grupie chorych.

Wpływ statyn na ryzyko udaru w badaniach klinicznych i meta-analizach

Opublikowane w ostatnich latach wielkie badania statynowe wykazały, że wtórna prewencja choroby wieńcowej przy pomocy tych leków znamienne zmniejsza ryzyko udaru mózgu niezależnie od wyjściowego poziomu cholesterolu (tabela 1).

Publikacja badania 4S, jest jedyną z powyższych, zawierającą dane dotyczące rodzaju udaru. W grupie leczonej simwastatyną wystąpiło 16 udarów niedokrwienych a w grupie otrzymującej placebo aż 33 (RR, 0.50; 95% CI, 0,28–0,87). Liczba udarów krwotocznych była zbyt mała aby móc ocenić ryzyko (odpowiednio 0 i 2 w grupach).

Korzyści zaobserwowane w trzech wielkich badaniach cytowanych powyżej zostały też stwierdzone w analizie 4 badań regresyjnych z prawastatyną (15) i w badaniu z lowastatyną (33).

Tabela 1. Wielkie badania statynowe w prewencji wtórnej choroby wieńcowej

Badanie	Opis	Grupa leczona/ilość udarów	Grupa placebo/ilość udarów	Redukcja ryzyka (%)	Znamienność statystyczna
4S (59,67)	4.444 pacjentów simwastatyna 20–40 mg ch.wieńcowa wysoki cholesterol	2.221/75	2.223/102	28%	p=0,033
CARE (65)	4.159 pacjentów prawastatyna 40 mg ch.wieńcowa normalny cholesterol	2.081/54	2.078/78	31%	p=0,03
LIPID (71)	9.014 pacjentów prawastatyna 40 mg ch.wieńcowa cholesterol – szeroki zakres	4.502/204	4.512/169	19%	p=0,048

* normalny poziom cholesterolu definiowany był jako: całkowity cholesterol <240 mg%;
LDL cholesterol: 115–174 mg%

Tabela 2. Wielkie badania z zastosowaniem statyn w profilaktyce pierwotnej choroby wieńcowej

Badanie	Opis	Grupa leczona/ilość udarów	Grupa placebo/ilość udarów	Redukcja ryzyka (%)	Znamienność statystyczna
WOSCOPS (68)	6.595 pacjentów prawastatyna 40 mg podwyższony cholesterol	3.302/46	3.293/51	11%	p=0,57
AFCAPS/ TexCAPS (29)	6.605 pacjentów lowastatyna 20–40 mg normalny cholesterol*	Udar mózgu nie był punktem końcowym. Nie przeprowadzono subanalizy.			

* normalny poziom cholesterolu definiowany był jako: całkowity cholesterol 180–264 mg%;
LDL cholesterol: 130–190 mg%

Badania statyn w prewencji pierwotnej (tabela 2) nie wykazały znamienego wpływu na ryzyko udaru.

Szczegółowe dane dotyczące znaczenia statyn w profilaktyce pierwotnej i wtórnej udaru przedstawione są w metaanalizach w latach 1997–1998 (tabela 3).

Wpływ statyn na śmiertelność z przyczyn wieńcowych i śmiertelność ogólną

Oprócz wpływu na ryzyko udaru, statyny stosowane we wtórnej prewencji choroby wieńcowej wykazały ponad wszelką wątpliwość (w trzech wielkich, przedstawionych powyżej badaniach – 59, 65, 67, 71) redukcję liczby epizodów wieńcowych, śmiertelności z przyczyn wieńcowych i co najistotniejsze – redukcję

Tabela 3. Meta-analizy badań z zastosowaniem statyn uwzględniających redukcję ryzyka udaru mózgu

Autor	Rok publikacji	Ilość badań włączonych do analizy	Grupa leczona/ Ilość udarów	Grupa Placebo/ Ilość udarów	Redukcja ryzyka (%)	Znamiennność statystyczna
Blauw i wsp. (9)	1997	13	10.314/181	10.124/261	31%	p < 0,001
Crouse III i wsp. (20)	1997	12	9.770/182	9.748/248	27%	p = 0,001
		4 przew. pierw.	3.908/48	3.900/56	15%	p = 0,48
		8 przew. wtór.	5.862/134	5.848/192	31%	p = 0,001
Herbert i wsp. (37)	1997	14	16.826/194	11.875/261	29%	95% CI (0,59–0,86)
		3 przew. pierw.	3.986/48	3.975/66	20%	NS
		11 przew. wtór.	12.840/145	7.900/201	32%	95% CI (0,55–0,85)
Bucher i wsp. (13)	1998	8	9.076/b.d.	9.049/b.d.	34%	95% CI (0,61–0,92), test heterogenności p > 0,2

CI – przedział ufności

NS – statystycznie nieznamienne

Tabela 4. Duże badania z zastosowaniem statyn w prewencji wtórnej choroby wieńcowej. Wpływ simwastatyny i prawastatyny na śmiertelność z przyczyn wieńcowych i śmiertelność ogólną

Badanie	Opis	Redukcja ryzyka śmiertelności wieńcowej (%)	Znamiennność statystyczna	Redukcja ryzyka śmiertelności ogólnej (%)	Znamiennność statystyczna
4S (67)	4.444 pacjentów simwastatyna 20–40 mg ch. wieńcowa wysoki cholesterol	42%	p < 0,00001	30%	p = 0,0003
CARE (65)	4.159 pacjentów prawastatyna 40 mg ch. wieńcowa normalny *cholesterol	4%**	p = 0,003	9%	p = 0,37
LIPID (71)	9.014 pacjentów prawastatyna 40 mg ch. wieńcowa cholesterol – szeroki zakres	24%	p < 0,001	22%	p < 0,001

* normalny cholesterol definiowany był jako: całkowity cholesterol < 240 mg%; LDL cholesterol: 115–174 mg%

** redukcja śmiertelności z powodu choroby wieńcowej i zawału serca nie zakończona zgonem (pierwszoplanowy punkt końcowy)

śmiertelności z przyczyn ogólnych. Wyjątek stanowi tu badanie CARE, z prawastatyną w dawce 40 mg, gdzie redukcja śmiertelności ogólnej nie osiągnęła znamienności statystycznej (tabela 4). W opublikowanym w 1997 przeglądzie

dotychczasowych badań (37) nie stwierdzono żadnych przesłanek potwierdzających podnoszonego kilka lat temu podejrzenia, że terapia statynami może powodować wzrost śmiertelności z przyczyn innych niż wieńcowe, występowania nowotworów i śmiertelności z nimi związanej.

Statyny stosowane w prewencji pierwotnej w sposób istotny zmniejszyły ilość incydentów wieńcowych (29, 68). Brak jest jednak wystarczająco dużych badań mogących potwierdzić zmniejszenie śmiertelności wieńcowej i ogólnej w tej grupie pacjentów.

Statyny a inne metody wpływające na gospodarkę lipidową

Mimo, że przed wprowadzeniem statyn do praktyki klinicznej stosowano wiele różnych leków i metod wpływających na gospodarkę lipidową, nie udało się osiągnąć przy ich pomocy tak znamiennej statystycznie i istotnej klinicznie redukcji poziomu cholesterolu i związanych z tym efektów klinicznych. Opublikowane ostatnio meta-analizy (13, 14) porównujące wpływ różnych metod leczenia na ryzyko udaru i innych epizodów klinicznych wykazały, że przy pomocy statyn osiągnano największą redukcję poziomu cholesterolu (średnio o 22,9%, od 12,8% do 32%). Tylko statyny wykazały statystycznie znamiennej redukcję ryzyka z przyczyn wieńcowych (ryzyko względne 0,69). Statyny oraz nienasycone kwasy tłuszczowe i ich prekursorzy wykazały również statystycznie znamienne zmniejszenie śmiertelności ogólnej (ryzyko względne odpowiednio 0,79 i 0,68), nie powodowały natomiast wzrostu śmiertelności z przyczyn pozawieńcowych (ryzyko względne 0,97 (przedział ufności 95%, zakres od 0,81 do 1,16). Ryzyko takie w sposób jednoznaczny zwiększała terapia hormonalna. Jeżeli chodzi o wpływ różnych terapii na ryzyko udaru (tabela 3), to w meta-analizie przeprowadzonej przez Buchera, Griffith i Guyatta, porównującej statyny, zmniejszyły one ryzyko udaru zakończonych i niezakończonych śmiercią o 34% (13) (tabela 3). W porównaniu z innymi metodami obniżającymi poziom cholesterolu (ryzyko względne 1,02, zakres 0,91–1,15) wynik uzyskany dla statyn był statystycznie znamiennej różny ($p=0,01$). Zebrane wyniki fibratów (ryzyko względne 1,12, zakres 0,84–1,48, test heterogenności $p>0,2$), żywic jonowymienionych (ryzyko względne 1,07, zakres 0,57–2,00 test heterogenności $p>0,2$) i diety (ryzyko względne 0,98 zakres 0,82–1,18 test heterogenności $p>0,2$) sugerują, że metody te nie miały wpływu na częstość występowania udarów.

W najnowszym opublikowanym badaniu, dotyczącym terapii gemfibrozilem przez okres 5,1 lat (10), przeprowadzonym na 2.531 mężczyznach z chorobą wieńcową, doniesiono o 22% redukcji punktu końcowego złożonego ze śmiertelności z przyczyn wieńcowych i zawału serca nie zakończonych zgonem. Gemfibrozil powodował też znaczne (choć statystycznie nieznamiennie) obniżenie ryzyka udaru (redukcja o 25%, $p=0,1$). Nie zaobserwowano różnic dotyczących częstości śmierci z jakichkolwiek przyczyn (śmiertelności ogólnej). Wydaje się jednak, że do wyników tego badania należy jednak podchodzić z rezerwą. Po pierwsze, ekstrapolowanie tych danych na inne fibraty wydaje

się niemożliwe, ponieważ gemfibrozil znacznie różni się od nich pod względem budowy chemicznej (chlor podstawiony w pozycji para-) (41). Po drugie, badanie to dotyczyło wąskiej, wysoce specyficznej grupy pacjentów. Byli to mężczyźni z chorobą wieńcową i normalnym poziomem cholesterolu LDL (≤ 140 mg%) oraz obniżonym poziomem HDL cholesterolu. Ponadto, przedłużenie dużego, obejmującego 4.082 pacjentów badania Helsinki Heart Study z gemfibrozilem, wykazało przejściowe zwiększenie śmiertelności ogólnej ($p=0,19$), w grupie przyjmującej ten lek (27).

Mechanizm korzystnego wpływu statyn na redukcję ryzyka udaru

Wzmiankowane wyżej badania stawiały pod znakiem zapytania tezę, że podwyższony poziom cholesterolu jest czynnikiem ryzyka udaru. Istnieją jednak niepodważalne dowody biologiczne i epidemiologiczne na związek redukcji poziomu cholesterolu i zmniejszenia częstości występowania klinicznych manifestacji miażdżycy innych, niż udar, a wiadomo z kolei, że istnieje silna biologiczna zależność między miażdżycą a udarem. Stwierdzenie, że statyny zmniejszają jego ryzyko sugeruje, że podwyższony poziom cholesterolu jest nie tylko czynnikiem ryzyka udaru, ale może być czynnikiem sprawczym w jego patogenezie.

Redukcja ilości epizodów klinicznych spowodowana obniżaniem poziomu cholesterolu jest najczęściej związana z opróżnianiem blaszki miażdżycowej z cholesterolu i komórek piankowatych poprzez zmniejszenie jego odkładania się i zwiększenie „wydalania” (27). Przypuszcza się, że taka zmiana architektury blaszki czyni ją mniej podatną na drobne urazy i pęknięcia prowadzące do powstania ostrego zakrzepu. Statyny mogą też działać na inne składowe blaszki miażdżycowej mające wpływ na jej stabilność. Wykazano, *in vitro* i *in vivo*, wpływ prawostatyny na syntezę cholesterolu w makrofagach, co może wpływać na akumulację cholesterolu w tych komórkach i aktywację makrofagów, która wiązana jest z niestabilnością blaszki (53).

Z drugiej strony, ostatnie badanie na eksperymentalnym modelu udaru u gryzoni z normalnym poziomem cholesterolu wykazały, że profilaktyka z użyciem statyn poprawia przepływ mózgowy, zmniejsza obszar zawału o ok. 30% i poprawia rokowanie neurologiczne (31). Dane te potwierdzają podnoszoną już od kilku lat tezę, że statyny wpływają na redukcję ryzyka udaru i innych klinicznych epizodów również poprzez inne mechanizmy, niezależne od wpływu na gospodarkę lipidową. Mechanizmy te przedstawione są krótko poniżej.

Wpływ statyn na funkcję śródbłonka

Wiele badań na ludziach wykazało, że dysfunkcja komórek śródbłonka towarzysząca hipercholesterolemii jest odwracalna przy użyciu statyn, które poprawiają śródbłonkową kontrolę funkcji wazomotorycznej. W badaniu tętnic wieńcowych epikardium (30) prawostatyna spowodowała 80% redukcję odpowiedzi skurczowej na acetylocholinę w połączeniu z 60% wzrostem przepływu

wieńcowego po 6 miesiącach terapii. W podobnym badaniu (73) lowastatyna spowodowała porównywalne zmiany śródbłonkowej funkcji motorycznej. Simvastatyna podawana chorym z umiarkowaną hipercholesterolemią spowodowała poprawę odpowiedzi wazomotorycznej na acetylocholinę już po 4 tygodniach terapii. W badaniu tym poprawa funkcji śródbłonka wzrastała wraz z czasem trwania terapii, mimo braku dalszego obniżania poziomu cholesterolu (56). Badanie opublikowane w 1998 roku (38), że podawanie statyn obniża poziom endoteliny-1, silnej substancji naczynioobkurczającej. Efekt ten stwierdzano po podaniu zarówno atorwastatyny jak i simwastatyny. Efekt działania simwastatyny był jednak bardziej nasilony.

Niedokrwienie, śródbłonek, tlenek azotu, statyny

Ostatnio podnosi się, że różne formy syntazy nadtlenkowej (NOS) odgrywają ważną acz przeciwstawną, rolę w niedokrwieniu mózgu. Indukowalne formy NOS (iNOS) są ważnymi mediatorami odpowiedzi zapalnej podczas niedokrwienia i reperfuzji. Ich ekspresję obserwuje się zarówno w komórkach astrogleju, jak i makrofagach. Produkowany przez nie tlenek azotu i produkty jego oksydacji podejrzewa się o udział w obumieraniu neuronów podczas niedokrwienia. Przeciwnie do iNOS, tlenek azotu produkowany przez śródbłonkowe formy syntazy nadtlenkowej (eNOS) pełni funkcję ochronną i zawiaduje parakrynną homeostatyczną funkcją śródbłonka (hamowanie adhezji leukocytów i płytek, kontrola napięcia naczyniowego oraz utrzymywanie „odporności zakrzepowej” na styku prądu krwi i ściany naczynia). Śródbłonkowe formy syntazy nadtlenkowej (eNOS) odgrywają ochronną rolę podczas ogniskowego niedokrwienia mózgu. Wstępne badania ze statynami wykazały, że mogą one modulować aktywność mózgowych izoform NOS w sposób neuroprotektyny (46). Jak już opisano powyżej statyny poprawiają śródbłonkową kontrolę funkcji wazomotorycznej. Przez analogię, terapia statynami może być korzystna podczas niedokrwienia mózgu dzięki modulacji mózgowych eNOS (74). We wspomnianym już badaniu na eksperymentalnym modelu udaru u gryzoni z normalnym poziomem cholesterolu (31), terapia statyną bezpośrednio zwiększała aktywność eNOS, nie wpływając na ekspresję iNOS. Efekty te były niezależne od poziomu cholesterolu i odwracalne równoczesnym podaniem mewanolianu i geranygeranylo-pirofosforanu. Pośrednie produkty syntezy cholesterolu mogą zatem niezależnie modulować eNOS. Ostatnie badania sugerują też, że statyny modulują funkcję iNOS. Wykazano, że lowastatyna hamuje zależną od cytokin ekspresję iNOS i produkcję tlenu azotu w szczurzych astrocytach i makrofagach (58). Takie działanie może hamować odpowiedź zapalną, która towarzyszy ostremu niedokrwieniu (74). Obserwacje te wskazują na możliwość „podwójnej” roli statyn w niedokrwieniu mózgu, polegającej na zwiększeniu aktywności eNOS i hamowaniu iNOS w sposób synergistycznie neuroprotektyny (74).

Statyny a proces zapalny

Wykazano, że statyny hamują wiele etapów procesu zapalnego odgrywających rolę w niedokrwieniu i reperfuzji mózgu. W badaniu CARE, w podgrupie chorych którzy przeżyli zawał serca, wykazano spadek poziomu CRP (białka C-reaktywnego, będącego uznanym wskaźnikiem uogólnionego stanu zapalnego) w grupie chorych otrzymujących prawastatynę w porównaniu ze wzrostem poziomu tego białka w grupie otrzymującej placebo (65). Spadek poziomu CRP pod wpływem statyny był niezależny od zmian stężenia cholesterolu całkowitego i LDL. Wykazano też, że statyny zmniejszają wzmożoną interakcję na styku leukocytów i śródbłonna u zwierząt z podwyższonym poziomem cholesterolu (46), a także hamują adhezję neutrofilów do komórek śródbłonna wieńcowego (48). U ludzi, simwastatyna i lowastatyna zmniejszają ekspresję CD 11b a *ex vivo* – zależną od CD 11b adhezję monocytów do komórek śródbłonna u osobników z hipercholesterolemią (76). Istnieją teorie, że efekt ten może być mediowany przez zmniejszoną izoprenylację leukocytarnych G-protein (17) lub zmniejszone, zależne od izoprenoidów „kotwiczenie” czy dimeryzację cząsteczek adhezyjnych takich jak CD 11b/CD, 18 na powierzchni monocytów (74). Izoprenoidy są pochodnymi substancji powstających w trakcie biosyntezy cholesterolu „poniżej” punktu uchwytu statyn. Wykazują one wiele różnorodnych działań obejmujących wpływ na G-proteiny, cząsteczki adhezyjne i proliferację komórek. Przypuszcza się (74), że statyny mogą powodować również zahamowanie reakcji zapalnych zależnych od cytokin poprzez bezpośrednie zmniejszenie indukcji mediatorów zapalenia takich jak iNOS, IL-1 β i TNF- α . Wykazanie, że efekty te są odwracalne przez równoczesne podanie mewalonianu lub farenosylo-pirofosforanu (58) sugeruje, że działanie przeciwzapalne statyn może być zależne od zmniejszonej biodostępności izoprenoidów, a co za tym idzie, zmniejszonej izoprenylacji (i aktywności) białek biorących udział w mediowaniu reakcji zapalnej.

Działanie antyoksydacyjne statyn

Wiele opublikowanych badań wskazuje, że terapia statynami może zmniejszać oksydację lipoprotein i przez to redukować uszkodzenia spowodowane wolnymi rodnikami nadtlenkowymi. Korzystny wpływ antyoksydacyjny statyn zmierzono w kilku układach *ex vivo* (np. zwiększenie opóźnienia oksydacji LDL indukowanej miedzią). Wykazano też zmniejszoną oksydację LDL pod wpływem leukocytów. Statyny mogą mieć jednak szersze działanie antyoksydacyjne. Hydroksypochodne atorwastatyny wykazały w modelu *in vitro* zależne od dawki hamowanie oksydacji. Z kolei terapia simwastatyną u pacjentów z hipercholesterolemią, zwiększyła stosunek α -tokoferolu do całkowitego cholesterolu, zwiększając prawdopodobnie w ten sposób błonową „ochronę” antyoksydacyjną (39). Większość prac opisuje antyoksydacyjne działanie statyn w odniesieniu do LDL, mogą mieć one jednak szersze działanie antyoksydacyjne poprzez podtrzymywanie aktywności dysmutazy nadtlenkowej (4, 16, 39,40).

Statyny, płytki i powstawanie zakrzepu

Płytki krwi odgrywają ważną rolę zarówno w miażdżycy jak i powstawaniu zakrzepu. Hipercholesterolemia jest związana ze zwiększoną krzepliwością jak i wzmożoną reaktywnością płytek w miejscach uszkodzenia ściany naczyń (5). U pacjentów z hipercholesterolemią stwierdza się podwyższoną aktywność płytek krwi, zwiększoną produkcję tromboksanu A_2 , i wyższe stężenia markerów generacji trombiny w krwi żyłnej (1, 24, 25). Do czynników prozakrzepowych, które oceniano podczas terapii statynami należą: ekspresja czynnika tkankowego, agregacja płytek, fibrynogen, lepkość osocza i czynniki fibrynolityczne (63)

Czynnik tkankowy

Został on, wraz ze związanym z nim mRNA, zlokalizowany w makrofagach ludzkiej blaszki miażdżycowej (78) odgrywa centralną rolę w zewnątrzpochodnej drodze krzepnięcia. Lipofilne statyny (simwastatyna i fluwastatyna) hamują wydzielanie czynnika tkankowego na drodze zahamowania garybrynylowanego białka, które bierze udział w syntezie czynnika tkankowego (18).

Z drugiej strony, obniżenie stężenia cholesterolu simwastatyną obniża poziom LDL i TEPI (66) (TEPI jest inhibitorem proteazy serynowej, który pośrednio hamuje zewnątrzpochodną drogę krzepnięcia; jego poziom podwyższony jest u osób z hipercholesterolemią).

Agregacja płytek

Simwastatyna zmniejsza agregację płytek i wytwarzanie tromboksanu po 4 do 24 tygodniach leczenia, chociaż zmniejszenie stężenia lipidów obserwowano już od końca drugiego tygodnia leczenia (23, 55). Podczas leczenia lowastatyną obserwowano zarówno wzrost jak i spadek liczby płytek i ich agregacji indukowanej ADP (7, 52). Prawastatyna normalizuje zależne od płytek wytwarzanie trombiny u osób z hipercholesterolemią, bez wpływu na wytwarzanie prostaglandyn, zmniejsza również stężenie wapnia w cytozolu i agregację płytek (1, 47).

Wpływ simwastatyny na różne składowe procesy krzepnięcia wyraża się zmniejszoną produkcją trombiny zarówno w stanie równowagi (28), jak i aktywacji systemu hemostazy (28, 70).

Fibrynogen i lepkość krwi

Badania nad wpływem większości statyn na stężenia fibrynogenu wykazały niejednoznaczne wyniki (63, 64). I tak lowastatyna wykazywała wzrost (3 badania), brak wpływu (2 badania) lub obniżenie stężenia fibrynogenu (1 badanie).

Wpływ lowastatyny na lepkość krwi i osocza jest również niejednoznaczny. Terapia prawastatyną powodowała spadek (3 badania), brak wpływu (3 badania) lub wzrost (1 badanie) stężenia fibrynogenu. Prawastatyna wykazała w 2 badaniach zmniejszenie lepkości krwi i osocza. Simwastatyna nie wpływała na stężenie fibrynogenu w 4 badaniach z udziałem 12 – 111 osób, trwających od 10 tygodni do 2 lat. Simwastatyna nie wpływała też na lepkość krwi czy osocza. Zmienny wpływ statyn na poziomy fibrynogenu może wynikać z różnic badanych populacji, braku standaryzacji pomiarów i nie uwzględniania poprawki na wiek w badaniach długoterminowych.

Jedyną statyną, która wykazała jednoznaczny, niekorzystny wpływ na poziom fibrynogenu jest atorwastatyna. Podwanie jej w dawce 80 mg na dobę, u 22 chorych z rodzinną hipercholesterolemią, spowodowało wzrost stężenia fibrynogenu o 46% (50). Terapia 789 pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią atorwastatyną w dawce 10 mg powodowała wzrost stężenia fibrynogenu o 4% (26). Podawanie wielokrotnych dawek atorwastatyny (10–80 mg) u 95 osób powodowało wzrost stężeń fibrynogenu o 19–24% (77).

Wpływ statyn na równowagę fibrynolityczną jest również niejasny za wyjątkiem korzystnego wpływu prawastatyny, polegającego na zmniejszeniu stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI 1) (3, 75).

Czy wszystkie statyny są jednakowe?

Literatura naukowa, a zwłaszcza meta-analizy, często mówią o „efekcie statyn”, czyli całej ich grupy. Należy jednak pamiętać, że w przeszłości nawet w obrębie leków należących do znanych, powszechnie stosowanych klas terapeutycznych, pojawiały się preparaty o działaniu szkodliwym, czy wręcz zwiększającym śmiertelność. (np. praktolol, klofibrat, krótko działająca nifedypina). W przypadku statyn wątpliwości co do jednolitego efektu klasy są tym bardziej uzasadnione, że leki te znacznie się od siebie różnią. W tej chwili na rynku dostępne dwa podtypy statyn: uzyskane w procesie fermentacji lub naturalne (lowastatyna, prawastatyna i simwastatyna) oraz syntetyczne (atorwastatyna, ceriwastatyna i fluwastatyna) (34). Struktura chemiczna trzech statyn naturalnych jest bardzo zbliżona, w przeciwieństwie do statyn syntetycznych, które bardzo różnią się między sobą i są zdecydowanie inne od statyn naturalnych.

I tak, jeżeli chodzi o farmakokinetykę to wszystkie statyny metabolizowane są w wątrobie: lowa-, simwa-, atorwa- i ceriwastatyna przez cytochrom P-450 3A4 (prawastatyna jest również metabolizowana tą drogą posiada jednak także inne szlaki metaboliczne), fluwastatyna przez cytochrom P-450 2C9. Okres półtrwania w osoczu wynosi dla statyn 2–3 godziny, za wyjątkiem atorwastatyny (14–20 godzin). Simwastatyna jest najbardziej lipofilna, a prawastatyna najbardziej hydrofilna.

Statyny różnią się także pod względem siły działania (51, 62). Przy użyciu maksymalnej dawki atorwastatyny uzyskuje się spadek LDL o 55%, simwastatyny

– o 48%, lowastatyny – o 41%. Prawa-, fluwa- i ceriwastatyna powodują mniejszy spadek LDL cholesterolu – o 34% (dane dla ceriwastatyny dotyczą dawki 0,4 mg, najwyższa zarejestrowana dawka wynosi 0,3 mg). Różnice w sile działania mogą mieć duże znaczenie w codziennej praktyce klinicznej. W Nowej Zelandii, po wprowadzeniu nowego systemu refundacyjnego, przedstawiono pacjentów przyjmujących poprzednio simwastatynę na fluwastatynę, bez odpowiedniego zwiększenia dawki. Doprowadziło to do dramatycznego wzrostu poziomu cholesterolu i zwiększenia ilości epizodów zakrzepowych obserwowanych w ciągu 6 miesięcy u 126 pacjentów ($p=0,05$) (72).

Zauważono też różnicę we wpływie statyn na poziom frakcji HDL. W badaniu CURVES (43) atorwastatyna działała niekorzystnie na HDL cholesterol w sposób zależny od dawki – 80 mg ma dobę powodowało spadek poziomu HDL cholesterolu. Obserwacje te zostały potwierdzone w dwóch innych badaniach, gdzie porównywano wpływ simwastatyny i atorwastatyny na poziom HDL uzyskując znacznie lepsze wyniki dla tej pierwszej (21, 44). Biorąc pod uwagę fakt, że podwyższenie poziomu HDL cholesterolu o 1mg% powoduje spadek ryzyka choroby wieńcowej o 1,9–2,9%, różnice te mogą mieć istotne znaczenie kliniczne. Jak wspomniano powyżej, atorwastatyna jest także jedyną statyną, która wykazała jednoznaczny, niekorzystny wpływ na poziom fibrynogenu (26, 50, 77).

Inne kryterium podziału może stanowić udowodniona skuteczność i bezpieczeństwo. Od zakończenia badania 4S, za statynę o udowodnionej skuteczności uważa się taką, która nie tylko obniża śmiertelność z przyczyn sercowych, ale również śmiertelność ogólną, w próbie o charakterze RCT (Randomised Clinical Trial) (67). Tego typu kryterium spełniają dotychczas: simwastatyna dla prewencji wtórnej, lowastatyna dla prewencji pierwotnej i prawastatyna dla prewencji pierwotnej i wtórnej (statyny naturalne). Dla leków tych wykazano też długoterminowe bezpieczeństwo stosowania, co jest niezmiernie istotne przy wyborze terapii trwającej przecież z założenia do końca życia. Co więcej, ostatnie doniesienia (44) wskazują, że atorwastatyna stosowana w maksymalnej dawce wykazuje znacznie więcej działań niepożądanych niż simwastatyna w odpowiedniej dawce.

Wnioski

Udar jest czwartą pod względem częstości występowania przyczyną umieralności w Polsce. Zarówno przebyty w przeszłości udar o łagodnym przebiegu, jak i przemijające niedokrwienie mózgu (TIA) obarczone są wysokim ryzykiem nawrotu choroby, fizycznej i intelektualnej niesprawności, długotrwałej hospitalizacji i wreszcie – śmierci. Z obserwacyjnych badań epidemiologicznych wiadomo już na pewno, że istnieje możliwość zapobieżenia tym zachorowaniom poprzez modyfikację tych czynników ryzyka, na które można wpłynąć, a ostatnio zaliczono do nich podwyższony poziom cholesterolu całkowitego i LDL (u pacjentów z chorobą wieńcową) (79). Rekomendacje Amerykań-

skiego Towarzystwa Kardiologicznego, dotyczące prewencji wtórnej udaru, opublikowane we wrześniu 1999 roku, zalecają u wszystkich chorych po udarze lub TIA osiągnięcie poziomu cholesterolu całkowitego <200 mg%, LDL cholesterolu <100 mg%, triglicerydów <200 mg% i HDL >35 mg% (79). Pierwszym krokiem powinna być oczywiście dieta, ale jeśli uzyskany w ten sposób poziom LDL cholesterolu przekracza 130 mg% należy włączyć terapię farmakologiczną. Jednakże, uwzględniając opisane powyżej wyniki badań klinicznych i eksperymentalnych wydaje się, że statyny powinny być lekami pierwszego rzutu we wtórnej prewencji udaru u pacjentów z zaburzeniami lipidowymi, niezależnie od współistnienia choroby wieńcowej. Należy jednak pamiętać, że praktyka medyczna powinna opierać się na faktach a nie na ekstrapolacjach, a dotychczas przeprowadzone badania kliniczne wykazały jedynie korzystny wpływ statyn na profilaktykę udaru u osób z chorobą wieńcową i po zawale serca. Stosując statyny w profilaktyce wtórnej udaru (u osób z udarem i chorobą wieńcową) należy stosować te statyny, których skuteczność i bezpieczeństwo udowodniono w długotrwałych badaniach klinicznych i podawać je w odpowiedniej dawce. Pozostałe leki z tej grupy jak i inne metody obniżania poziomu cholesterolu powinny wykazać równoważność lub wyższość pod względem tych podstawowych parametrów. Do momentu użycia takich danych powinny być zarezerwowane dla pacjentów, którzy nie reagują na terapię „sprawdzonym” lekiem.

Obecnie, w Polsce, statyny objęte są refundacją jedynie u pacjentów z chorobą wieńcową i po zawale, co praktycznie uniemożliwia (z przyczyn ekonomicznych) ich stosowanie w dużej grupie chorych, dla których pierwsza manifestacja uogólnionej miażdżycy miała postać udaru lub przemijającego niedokrwienia mózgu. Badania, potwierdzające skuteczność statyn w prewencji wtórnej udaru, niezależnie od współistnienia choroby wieńcowej, mają zakończyć się już wkrótce, a ich pozytywny wynik może stać się podstawą zwiększenia dostępności tej grupy leków dla chorych z przeszłością udarową.

Piśmiennictwo

1. Alessandri C, Basili S, Maurelli M i wsp. Relationship between prothrombin activation fragment F1 +2 and serum cholesterol. *Haemostasis*. 1996; 26: 214–219.
2. Aoki I, Aoki N, Kawano K i wsp. Platelet-dependent thrombin generation in patients with hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 91–96.
3. Avellone G, Di Garbo V, Cordova R i wsp. Changes induced by pravastatin treatment on hemostatic and fibrinolytic patterns in patients with type IIb hyperlipoproteinemia. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1994; 55: 1335–1344.
4. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS. Atorvastatin and gemfibrozil metabolites, but not the parent drugs, are potent antioxidants against lipoprotein oxidation. *Atherosclerosis*. 1998; 138: 271–280.
5. Badimon JJ, Badimon L, Turitto VT, Fuster V. Platelet deposition at high shear rates is enhanced by high plasma cholesterol levels: in vivo study in the rabbit model. *Arterioscler Thromb*. 1991; 11: 395–402.

6. Ballatyne CM i wsp. Effect of lipid lowering on progression of coronary and carotid artery disease. *Curr opin Lipidol.* 1997; 8: 354–36.
7. Beigel Y, Fuchs J, Snir M i wsp. Lovastatin therapy in hypercholesterolemia: effect on fibrinogen, hemorrheologic parameters, platelet activity, and red blood cell morphology. *J Clin Pharmacol.* 1991; 31: 512–517.
8. Betteridge DJ, Morrell JM. *Clinicians' guide to lipids and coronary heart disease.* London: Chapman & Hall, 1998.
9. Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AH i wsp. Stroke, statins, and cholesterol: a meta-analysis of randomized placebo controlled, double blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke.* 1997; 28: 946–950.
10. Bloomfield Rubins H, Robins SJ, Collins D i wsp. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Eng J Med.* 1999; 341: 410–418.
11. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science.* 1986; 232: 34–47.
12. Bryan RN, Wells SW, Miller TJ i wsp. Infarct like lesions in the brain: prevalence and anatomic characteristics at MR imaging of the elderly: data from the Cardiovascular Health Study. *Radiology.* 1997; 202: 47–54.
13. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern. Med.* 1998; 128: 89–95.
14. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions. *Atherosler Thromb Vasc. Biol.* 1999; 19: 187–195.
15. Byington RP, Jukema JW, Salonen JT i wsp. Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy: pooled analysis of clinical events of the Pravastatin Atherosclerosis Intervention Program. *Circulation.* 1995; 92: 2419–2425.
16. Chen L, Haught H, Yang B i wsp. Preservation of endogenous antioxidant activity and inhibition of lipid peroxydation as common mechanisms of antiatherosclerotic effects of vitamin E, lovastatin and amlodipine. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 569–575.
17. Chiloeches A. Effect of mevalonate availability on the association of G-protein α -subunits with the plasma membrane in GH₄C₁ cells. *FEBS Lett.* 1997; 401: 68–72.
18. Colli S, Eligini S, Lalli M i wsp. Vastatins inhibit tissue factor in cultured human macrophages: a novel mechanism of protection against atherothrombosis. *Atherosler Thromb Vasc. Biol.* 1997; 17: 265–272.
19. Crouse III JR, Byington RP, Bond MG i wsp. Pravastatin, Lipids and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol.* 1995; 75: 455–459.
20. Crouse III JR, Byington RP, Hoenn HM, Furberg CT. Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 1305–1310.
21. Crouse III JR, Frohlich J, Ose L i wsp. Effects of high doses of simvastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I. *Am J Cardiol.* 1999; 83: 1476–1477.
22. Członkowska A, Ryglewicz D. *Epidemiologia udarów mózgu.* *Terapia,* 11, 9–13.
23. Davi G, Averna M, Novo S i wsp. Effects of synvinolin on platelet aggregation and thromboxane B₂ synthesis in type IIa hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis.* 1989; 79: 79–83.
24. Davi G, Averna M, Catalano I i wsp. Increased thromboxane biosynthesis in type IIa hypercholesterolemia. *Circulation.* 1992; 85: 1792–1798.
25. Davi G, Ganci A, Averna M i wsp. Thromboxane biosynthesis, neutrophil and coagulation activation in type IIa hypercholesterolemia. *Thromb Haemost.* 1995; 74: 1015–1019.
26. Davidson M, McKenney J, Stein E i wsp. Comparison of one year efficacy and safety of atorvastatin versus lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 1997; 79: 1475–1481.
27. Delanty N, Vaughan CJ. Vascular effects of statins in stroke. *Stroke* 1997; 28: 2315–2320.

28. Di garbo V, Cordova R, Avelone G. Increased thrombin formation and complement activation in patients with type IIa hyperlipoproteinemia: effects of simvastatin treatment. *Curr Therapeut Res.* 1997; 58: 706–723.
29. Downs JR, Clearfield M, Weis S, i wsp. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA.* 1998; 279: 1615–1622.
30. Egashira K, Hirooka Y, Kai H i wsp. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation.* 1994; 89: 2519–2524.
31. Enders M, Laufs U, Huang Z i wsp. Stroke protection by 3-hydroksy-3-methylglutaryl-coenzyme (HMG-CoA) reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95: 8800–8885.
32. Endo A, Tsujita Y, Kuroda M, Tanzawa K. Inhibition of cholesterol synthesis in vitro and in vivo by ML – 236A and ML – 236B, competitive inhibitors of 3-hydroksy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Eur J Biochem.* 1977; 77: 31–36.
33. Furberg CD, Adams HP, Applegate WB i wsp. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation.* 1994; 90: 1679–1687.
34. Furberg CD. Natural statins and stroke risk. *Circulation.* 1999; 99: 185–188
35. Ginsberg HN, Le NA, Short MP i wsp. Suppression of apolipoprotein B production during treatment of cholesteryl ester storage with lovastatin: implications for regulation of apolipoprotein B synthesis. *J Clin Invest.* 1987; 80: 1692–1697.
36. Grundy SM. Consensus statement: role therapy with „statins” in patients with hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol.* 1998; 81(suppl 4A): 1B–6B.
37. Herbert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH i wsp. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality: an overview of randomized trials. *JAMA.* 1997; 313–321.
38. Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J i wsp. Effect of 3-hydroksy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest.* 1998; 101(12): 2711–2719.
39. Human JA, Ubbink JB, Jerling JJ i wsp. The effect of simvastatin on the plasma antioxidant concentrations in patients with hypercholesterolemia. *Clin Chem Acta.* 1997; 263: 67–77.
40. Hussein O, Schlezinger S, Rosenblat M i wsp. Reduced susceptibility of low density lipoprotein (LDL) to lipid peroxydation after fluvastatin therapy is associated with the hypocholesterolemic effect of the drug and its binding to LDL. *Atherosclerosis.* 1997; 128: 11–18.
41. Huttunen JK, Heinonen OP, Manninen V i wsp. The Helsinki Heart Study: an 8,5-year safety and mortality follow-up. *J Intern Med.* 1994; 235 (1): 31–39.
42. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D i wsp. Serum cholesterol level and 6-year mortality from stroke in 350 977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *N Engl J Med.* 1989; 320: 904–910.
43. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES Study). *Am J Cardiol.* 1998; 81: 582–587.
44. Kastelein JP i wsp. Simvastatin increases HDL-C and apolipoprotein A-I levels significantly more than atorvastatin. *J Am Coll Cardiol.* 2000;
45. Keidar S, Aviram M, Maor I i wsp. Pravastatin inhibits cellular cholesterol synthesis and increases low-density lipoprotein receptor activity in macrophages: in vitro and in vivo studies. *Br J Clin Pharmacol.* 1994; 38: 513–519.
46. Kimura M, Kurose I, Russel J, Granger DN. Effect of fluvastatin on leukocyte-endothelial cell adhesion in hypercholesterolemic rats. *Atheroscler Thromb Vasc. Biol.* 1997; 17: 1521–1526.

47. Le Quan Sang KH, Levenson J, Megnien JL i wsp. Platelet cytosolic Ca^{2+} and membrane dynamics in patients with primary hypercholesterolemia: effects of pravastatin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15: 759–764.
48. Lehr HA, Seemuller, Hubner C i wsp. Oxidized LDL-induced leukocyte/endothelium interaction in vivo involves the receptor for platelet activating factor. *Arterioscler Thromb.* 1993; 13: 1013–1018.
49. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G i wsp. Effects of lowering average or below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis. *Circulation.* 1998; 97: 1784–90.
50. Marais AD, Firth JC, Bateman ME i wsp. Atorvastatin: an effective lipid-modifying agent in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17: 1527–1531.
51. Maron MD, Fazio S, Linton MacRae F. Current perspectives on statins. *Circulation.* 2000; 101: 207–213.
52. Mayer J, Eller T, Brauer T i wsp. Effects of long term treatment with lovastatin on the clotting system and blood platelets. *Ann Hematol.* 1992; 64: 196–201.
53. Moreno PR, Falk E, Palacios IF i wsp. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation.* 1994; 38: 513–519.
54. Neaton JD, Wentworth DN, Cutler J i wsp. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Risk factors for death from different types of stroke. *Ann Epidemiol.* 1993; 3: 493–99.
55. Notarbartolo A, Davi G, Averna M i wsp. Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15: 247–251.
56. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-Coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation.* 1997; 95: 1126–1131.
57. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA i wsp. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and strokes in older adults. *N Engl J Med.* 1999; 340: 14–22.
58. Pahan K, Sheik FG, Namboodiri AM, Singh I. Lovastatin and phenylacetate inhibit the induction of nitric oxide synthase and cytokines in rat primary astrocytes, microglia, and macrophages. *J Clin Invest.* 1997; 100: 2671–2679.
59. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyörälä i wsp. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol.* 1998; 81: 333–335.
60. Prospective studies collaborator: Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13 000 strokes in 450 000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet.* 1995; 346: 1647–53.
61. Prusiński A, Domżał TM, Kozubski W, Szczudlik A. *Niedokrwiennie udary mózgu.* Alfa-medica press. 1999: 31–34.
62. Roberts WC. The rule of 5 and the rule in lipid lowering by statin drugs. *Am J Cardiol.* 1997; 82: 106–107.
63. Rosenon RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins. Implications for cardiovascular event reduction. *JAMA.* 1998; 1643–1650.
64. Rosenson RS, Tangney CC. Beneficial effects of statins. *Lancet.* 1996; 348: 1583.
65. Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA i wsp. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1001–1009.
66. Sandset PM, Lund H, Norseth J i wsp. Treatment with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors in hypercholesterolemia induces changes in the components of the extrinsic coagulation system. *Arterioscler Thromb.* 1991; 11: 138–145.
67. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994; 344: 1383–1389.
68. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I i wsp. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Eng J Med.* 1995; 333: 1301–1307.
69. Sławiński J, Kuźniar J. Co każdy lekarz rodzinny wiedzieć powinien. *Służba Zdrowia.* 1999; 87–88.

70. Szczeklik A, Musiał J, Udas A i wsp. Inhibition of thrombin generation by simvastatin and lack of additive effect of aspirin in patients with marked hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33:1286–1293.
71. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998; 339:1349–1357.
72. Thomas M, Mann J. Increased thrombotic vascular events after change of statin. *Lancet.* 1998; 352:1830.
73. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS i wsp. Beneficial effects of cholesterol lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med.* 1995; 332:481–487.
74. Vaughan CJ, Delanty N. Neuroprotective Properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke.* 1999; 30:1969–1973.
75. Wada H, Mori Y, Kaneko T i wsp. Hypercoagulable state in patients with hypercholesterolemia: effect of pravastatin. *Clin Ther.* 1992; 14:829–834.
76. Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD 11b expression and CD 11b-dependent adhesion of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30:1212–1217.
77. Wierzbicki AS, Lumb PJ, Semra YK, Crook MA. Effect of atorvastatin on plasma fibrinogen. *Lancet.* 1998; 351:569–570.
78. Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM, Gordon D. Localization of tissue factor in the normal vessel and in the atherosclerosis plaque. *Proc Natl Acad Sci.* 1989; 86:2839–2843.
79. Wolf PA, Clagett P, Easton JD i wsp. Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack. A statement for healthcare professionals from the stroke council of the American Heart Association. *Stroke.* 1999; 30:1991–1994.