

Anna Członkowska

Rola statyn w profilaktyce udaru mózgu

The role of statins in stroke prevention

II Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie i Katedra Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie

Streszczenie

Badania epidemiologiczne i obserwacyjne nie wykazały jednoznacznie związku pomiędzy stężeniem cholesterolu we krwi a ryzykiem wystąpienia udaru mózgu. Jednakże przeprowadzone w latach 90. liczne badania kliniczne z użyciem statyn (inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A [HMG-CoA]) w profilaktyce wtórnej incydentów wieńcowych wykazały, że leki te również zmniejszają ryzyko udaru mózgu. Przeprowadzone niedawno badanie kliniczne z użyciem simwastatyny (Heart Protection Study – HPS) w grupie osób starszych z dużym ryzykiem incydentów naczyniowych, potwierdziło, że lek ten zmniejsza ryzyko udaru mózgu o około 20%. Brak jest na razie prospektywnych badań klinicznych oceniających wpływ statyn na występowanie powtórnych udarów. Wydaje się jednak uzasadnione, aby statyny podawać chorym z udarem mózgu, którzy mają wysokie stężenie cholesterolu we krwi, chorobę wieńcową, objawy miażdżycy w tętnicach szyjnych lub obwodowych oraz cukrzycę. Statyny poza działaniem przeciwmiażdżycowym wykazują również efekt neuroprotektoryjny.

Summary

Epidemiological and observational studies have not shown clear association between cholesterol concentration and risk of stroke. However many clinical studies with long use of statins (HMG-CoA reductase inhibitors) in patients with coronary heart disease have shown that statins decrease also stroke incidence. Recent clinical trial with use of simvastatin in elderly persons with a high risk of vascular events (myocardial infarction, stroke, vascular death) confirmed that statins decrease the risk of stroke by 20%. Till now there are no prospective studies showing beneficial role of statins in prevention of stroke recurrence. However it seems rational to use statins for secondary stroke prevention in cases of stroke patients who have high concentration of cholesterol, history of coronary disease, atherosclerosis of carotid or peripheral arteries or diabetes. Statins have not only antiatherosclerotic properties but also seems to have neuroprotective effect.

Słowa kluczowe: profilaktyka udaru, cholesterol, statyny

Key words: stroke prevention, cholesterol, statins

Udar mózgu jest drugą przyczyną zgonów na świecie i główną przyczyną długotrwałej niepełności wśród osób dorosłych. Połowa chorych, którzy przeżyli udar wymaga pomocy w czynnościach życia codziennego. Koszty związane z leczeniem następstw udaru pochłaniają 5–6% całości budżetu przeznaczonego na ochronę

zdrowia. Uważa się, że poznanie czynników ryzyka udaru i prowadzenie skutecznej profilaktyki może zmniejszyć ryzyko wystąpienia choroby o 50–80% (21).

Ostatnio przeprowadzone badania epidemiologiczne populacyjne w Oksfordzie wykazały, że zapadalność na udary i przemijające napady niedokrwienne (TIA) spadła o 30–40% w ciągu ostatnich 20 lat, mimo że populacja ludzi powyżej 75 roku życia wzrosła o 33%. Spadek ten najprawdopodobniej można wiązać z lepszym wykrywaniem i leczeniem czynników ryzyka choroby (15).

Nadciśnienie tętnicze i palenie papierosów uznawane są za najważniejsze czynniki ryzyka udaru, które stosunkowo łatwo można modyfikować. Jednakże prawidłowe postępowanie w przypadku migotania przedsionków, cukrzycy, otyłości czy przebytych incydentów naczyniowych może również w sposób istotny wpłynąć na ryzyko udaru (11, 12, 14).

Związek pomiędzy stężeniem cholesterolu we krwi a ryzykiem udaru nie jest tak jednoznaczny jak w przypadku choroby niedokrwiennej serca. Metaanaliza 45 kohortowych badań prospektywnych, do których włączono łącznie 450 000 osób obserwowanych przez 16 lat nie wykazała liniowej korelacji pomiędzy wzrostem stężenia cholesterolu a zapadalnością na udar (14). Jednakże badanie *The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)* wykazało, że ryzyko zgonu z powodu udaru niedokrwinnego wzrasta wraz ze wzrostem stężenia cholesterolu nawet wśród osób w wieku od 35 do 57 lat (6). W badaniu *Copenhagen City Heart Study* wykazano również pozytywną korelację pomiędzy ryzykiem udaru niekrwotocznego a stężeniem cholesterolu, ale tylko w przypadku gdy wynosiło ono więcej niż 8 mmol/l (320 mg %) (8). Również w innym badaniu wykazano, że istnieje pozytywny związek pomiędzy stężeniem LDL cholesterolu a występowaniem udaru w populacji 1111 osób o średnim wieku 75 lat. Programy interwencyjne z zastosowaniem fibratów, żywic, kwasu nikotynowego czy diety u osób z wysokim stężeniem cholesterolu i po przebytych zawałach serca nie wykazały, aby leczenie zmniejszało ryzyko udaru mózgu (1).

Te kontrowersje obserwowane w badaniach epidemiologicznych i programach terapeutycznych dotyczące związku stężenia lipidów z udarem mózgu wywołane mogły być wieloma czynnikami. Badania przeprowadzane były najczęściej w populacjach ludzi młodszych, obarczonych dużym ryzykiem zawału serca, wśród których udar występuje znacznie rzadziej. Chorzy z udarem są o 10–15 lat starsi od chorych z zawałem serca. Najczęściej w badaniach nie przeprowadzono różnicowania pomiędzy typami udaru. Udar mózgu jest chorobą o różnej etiologii. 10% udarów stanowią krwotoki do mięszu mózgu, 5% krwotoki podpajęczynówkowe, a 85% to udary niedokrwienne. Spośród tych ostatnich w 20% przypadków stwierdza się wyraźne zmiany miażdżycowe w tętnicach szyjnych, łuku aort czy dużych naczyniach mózgowych. 20–30% udarów spowodowanych jest zatorem pochodzenia sercowego, najczęściej w przebiegu migotania przedsionków, 20–30% zmianami w małych naczyniach mózgowych (udary lakunarne, najczęściej w przebiegu nadciśnienia tętniczego), w 10% inną patologią naczyniową, np. zapaleniem, skurczem, urazem tętnicy. W około 20% nie udaje się ustalić etiologii, chociaż przyjmuje się, że najprawdopodobniej są one pochodzenia

miażdżycowego. Stąd mimo oczywistego związku stężenia cholesterolu z miażdżycą nie udaje się wykazać związku cholesterolu z udarem w badaniach, do których włączane są wszystkie typy udarów (1).

Po raz pierwszy zwrócono uwagę na wpływ leczenia statynami na zapadalność na udar mózgu przy analizie wyników badania 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) (16). Simwastatynę podawano w dawce 10–40 mg osobom po przebytych w ciągu ostatnich 6 miesięcy zawale serca lub z niestabilną chorobą wieńcową, ze średnim stężeniem cholesterolu 270 mg %. Po 5 latach leczenia uzyskano obniżenie cholesterolu o 30%, a jednocześnie obniżenie nawrotu ostrego incydentu wieńcowego o 34%. *Post hoc* analiza wykazała również, że liczba udarów mózgu i TIA obniżyła się o 30%. Podobne wyniki uzyskano w badaniach CARE (*The Cholesterol and Recurrent Event*) (13) i LIPID (*The Long Term Intervention*) (9). W badaniu CARE prawastatynę podawano w dawce dobowej 40 mg osobom po zawale serca, u których stężenie cholesterolu nie przekraczało 240 mg % (LDL w granicach 174 a 115 mg %). 2078 leczonych było aktywnie, a 2081 otrzymało placebo. Okres obserwacji wyniósł 5 lat. Uzyskano 27% obniżenie ryzyka względnego udaru lub TIA. W badaniu LIPID również stosowano prawastatynę w dawce 40 mg/dobę u osób po ostrym incydencie wieńcowym ze stężeniem cholesterolu 155–271 mg %. Po 6 latach obserwacji uzyskano spadek ryzyka względnego udaru niedokrwiennego o 19%.

Pomimo tych pozytywnych wyników brakowało stale odpowiedzi czy leczenie statynami należy stosować w profilaktyce pierwotnej udaru u osób starszych obciążonych ryzykiem choroby naczyniowej i w profilaktyce nawrotów udaru niedokrwiennego. Jak już wspomniałam powyżej nie każdy udar wywołany jest przez zmiany miażdżycowe (najczęstsza przyczyna zawału serca), a chorzy z udarem są starsi od chorych z zawałem. Dlatego konieczne były dalsze obserwacje, a zwłaszcza u osób starszych i już po przebytych udarze mózgu.

Badanie HPS (*Heart Protection Study*) zostało opublikowane w 2002 roku (4). Do badania włączono 10 263 osoby leczone simwastatyną 40 mg dziennie, a 10 267 placebo. W całej grupie 13 379 miało w wywiadzie zawał serca, 3 280 udar mózgu (1 822 z nich bez choroby wieńcowej w wywiadzie). Ponadto do grupy tej wchodziły osoby obciążone nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, palące papierosy. Po 5 latach obserwacji stwierdzono 24% obniżenie ryzyka względnego głównych zdarzeń naczyniowych (zawał serca, udar mózgu, rewaskularyzacja), a udaru mózgu niedokrwiennego o 27% (4,3% w grupie leczonej simwastatyną i 5,7% w placebo). Wśród 3 280 chorych z udarem w wywiadzie uzyskano obniżenie ryzyka względnego głównych zdarzeń naczyniowych (HR 0,81; 95% CI 0,71–0,93), natomiast wśród chorych z udarem, którzy nie mieli w wywiadzie choroby wieńcowej obniżenie tego ryzyka wynosiło 23% (HR 0,77; 95% CI 0,63–0,93) (5). W badaniu tym nie wykazano, aby simwastatyna zmniejszała statystycznie ryzyko powtórnego udaru mózgu (powtórnym udarom było w grupie leczonej 10,4%, a w grupie placebo 10,5%). Ten brak wpływu simwastatyny na występowanie powtórnym udarom mógł być wywołany faktem, że do badania włączano chorych, którzy przebyli udar przeciętnie 4,3 lata wcześniej. Wiadomym jest, że groźba powtórnego udaru

i TIA jest największa w pierwszych miesiącach po incydencie mózgowym. Również liczba udarów w obu grupach była mała, bo wynosiła łącznie około 300.

Badanie HPS jest jednak bardzo cennym dla neurologów. 28% osób było w wieku powyżej 69 lat, a 25% stanowiły kobiety. Badanie to wykazało, że simwastatyna jest skuteczna w profilaktyce zdarzeń naczyniowych u osób starszych i nie wiąże się z ryzykiem mózgowych powikłań krwotocznych, jak też ze zwiększoną częstością innych objawów niepożądanych w populacji starszych osób.

W tym samym roku, ale nieco później opublikowano wyniki badania PROSPER (*The Prospective Study of Provastatin in the Elderly at Risk*) (18). W badaniu tym uczestniczyło 5 804 chorych (48% mężczyzn) w wieku 70–82 lat, ze stężeniem cholesterolu od 155–350 mg %. 44% miało w wywiadzie zawał serca, 11% udar mózgu, 62% nadciśnienie, 11% cukrzycę, 28% paliło papierosy. Po 3,2 latach leczenia prawastatyną w dawce 40 mg na dobę uzyskano 15% spadek ryzyka względnych głównych punktów końcowych (zawał serca, udar, zgon z powodu zawału lub udaru). W grupie aktywnie leczonej u 14,1% odnotowano incydenty naczyniowe, a w grupie placebo 16,2%. Nie obserwowano spadku ryzyka udrów mózgu (4,3% w grupie leczonej i 4,7% w grupie placebo). Brak korzystnego wpływu leczenia na zapadalność na udar można tłumaczyć założeniami metodologicznymi pracy. Okres obserwacji wynosił tylko 3,2 lata. Z poprzednich badań (LIPID, CARE) wynikało, że protekcyjny wpływ leku na pierwotne udary osiągał znamienność statystyczną dopiero po 3 latach. Tak więc okres obserwacji mógł być zbyt krótki. Ponadto w badaniu obserwowano w ogóle małą liczbę udarów. Zakładano, że powinna ona wynosić około 8%, a było o połowę mniej. Tylko 11% pacjentów, którzy mieli udar w wywiadzie przebyło go przed 6 miesiącami przed rozpoczęciem leczenia.

Ponadto statyny w ostatnich latach stosowane były w innych badaniach, gdzie włączano osoby obarczone zwiększonym ryzykiem udaru mózgu: ALLHAT-LL (*The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid lowering Treatment*) (2), KLIS (*The KYUSHU Lipid Intervention Study*) (7), GREACE (*The Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation*) (3), ASCOT (*The Anglo-Scandinavian Collaborative Trial*) (20).

Łącznie do badań 4S, CARE, LIPID, HPS, PROSPER, ALLHAT-LL, KLIS, GREACE and ASCOT zrandomizowano 70 020 osób. 35 331 otrzymało statynę, a 34 684 nie. Zanotowano 3,4% (1 208) udarów w grupie aktywnie leczonej i 4,32% (1 500) w grupie kontrolnej. Z metaanalizy tej wynika, że leczenie statynami powoduje 21% obniżenie ryzyka względnego udaru, a spadek ryzyka bezwzględnego wynosił 0,9%. Podając statynę przez 5 lat 1 000 osobom o zwiększonym ryzyku udaru można uniknąć 9 udarów. Liczba ta nie jest wielka, ale trzeba pamiętać, że jednocześnie lek wpływa korzystnie na sercowe powikłania miażdżycy (1).

Wszystkie przytoczone powyżej badania były głównie nakierowane na profilaktykę pierwotną lub wtórną choroby wieńcowej. Chorzy z przebyłym udarem stanowili niewielki procent grup badanych, etiologia udaru przebytego nie była szczegółowo analizowana, był też najczęściej długi okres od udaru do rozpoczęcia leczenia.

W celu ustalenia ściślejszych wskazań do leczenia chorych po przebyłym udarze należy poczekać na wyniki badania SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive*

Reduction in Cholesterol Levels) (20). Jest to badanie wieloośrodkowe (w którym uczestniczą też ośrodki z Polski) poświęcone wtórnej profilaktyce udaru. Kryteriami włączenia były: udar mózgu lub TIA w ciągu ostatnich 6 miesięcy, LDL poziom powyżej 100 mg % i poniżej 190 mg %, niezależność w czynnościach życia codziennego (lub niewielka pomoc). Nie wchodzili do badań chorzy, którzy bezwzględnie wymagali leczenia statynami (z chorobą wieńcową i wysokim stężeniem LDL), osoby z migotaniem przedsionków, wadami serca, niesamodzielne. Badanie rozpoczęto w 1998 roku, okres randomizacji zakończono w 2001 roku. Łącznie włączono do badania 4 732 chorych. Połowa chorych otrzymała na drodze randomizacji atorwastatynę 80 mg dziennie, połowa placebo. Okres obserwacji ma wynosić 5 lat lub do czasu osiągnięcia 504 zdarzeń końcowych (udar lub zgon z powodu udaru).

Mechanizm działania statyn w profilaktyce udaru nie jest w pełni wyjaśniony. Statyny zmniejszają postęp narastania zmian miażdżycowych w naczyniach zewnątrz i wewnątrz mózgowych oraz w łuku aorty. Poprzez korzystny wpływ na naczynia wieńcowe mogą zmniejszać ryzyko udaru na tle zatorowości pochodzenia sercowego.

Istnieją też dane kliniczne i doświadczalne, które wskazują, że statyny mają działanie neuroprotektyjne. Przykładem tego jest badanie MIRACL (*The Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*) (17). Do badania tego włączono 3 086 chorych z niestabilną chorobą wieńcową lub z zawałem bez fali Q. Połowa otrzymała w ciągu 48 godzin od incydentu 80 mg atorwastatyny, a połowa placebo. Okres obserwacji wynosił 4 miesiące. W grupie leczonej zanotowano 12 udarów (0,8%), a w placebo 24 (16%). Podobnie okazało się, że u osób, które otrzymywały statyny przed udarem przebieg udaru był łagodniejszy. Być może statyny poprzez działanie przeciwplytkowe, przeciwzakrzepowe, przeciwzapalne i stymulując syntezę tlenu azotu korzystnie wpływają na tkanki mózgowe chroniąc je przed skutkami niedokrwienia (10).

Dopóki nie będzie wyników badania SPARCL wskazania do stosowania statyn w udarze nie są do końca sprecyzowane. Leczenie takie należy jednak rozważyć w każdym przypadku, biorąc pod uwagę wyniki przytoczonych badań. Najważniejszymi kandydatami do profilaktycznego podawania statyn są chorzy z chorobą wieńcową, cukrzycą, miażdżycą naczyń szyjnych i łuku aorty, z wysokim stężeniem cholesterolu. Wiek nie jest przeciwwskazaniem do leczenia, ale trzeba wziąć pod uwagę stan pacjenta i jego szansę na kilkuletnie przeżycie.

Piśmiennictwo

1. Amarenco P., Lavalley P., Touboul P.-J.: Stroke prevention, blood cholesterol, and statins. *Lancet Neurology* 2004, 3, 271–8.
2. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trail (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 228: 2998–3007.

3. Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Mercouris B.R. i wsp.: Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal vs usual care in secondary coronary heart disease prevention: the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 220–8.
4. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
5. Heart Protection Study Collaborative Group: Effect of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757–63.
6. Iso H., Jacobs D.R., Wentworth D. i wsp.: For the MRFIT ReseaGroup. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350 977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1089; 320: 904–10.
7. The Kyushu Lipid Intervention Study Group: Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia: the Kyushu Lipid Intervention Study. *J Atheroscler Thromb* 2000; 7: 110–21.
8. Lindenstrom E., Boysen G., Nyboe J.: Influence of total cholesterol, high density lipoprotein, cholesterol and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen city heart study. *BMJ* 1994; 309: 11–5.
9. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349–57.
10. Marti-Fabregas J., Gomis M., Arboix A. i wsp.: Favorable outcome of ischemic stroke in patients pretreated with statins. *Stroke* 2004; 35: 1117–23.
11. Murry C.J.L., Lauer J.A., Hutubessy R.C.W. i wsp.: Effectiveness and costs on interventions to lower systolic blood pressure: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular risk. *Lancet* 2003; 361: 717–25.
12. Neal B. MacMahon S., Chapman N.: Blood level lowering treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000; 356: 1955–64.
13. Plehn J.F., Davis B.R. Saks F.M. i wsp.: Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin. The Cholesterol and recurrent Events (CARE) Study. *Circulation* 1999; 99: 216–23.
14. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13 000 strokes in 450 000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346: 1647–53.
15. Rothwell P.M., Coull A.J., Giles M.F. i wsp.: Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004; 363: 1925–33.
16. 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: 1383–9.
17. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. i wsp.: Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711–8.
18. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. i wsp.: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–30.
19. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. i wsp.: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASOT-LLA): multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
20. The SPARCL Investigators. Design and baseline characteristics of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL). *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 389–95.
21. Wolfe C.D.A.: The impact of stroke. *Br Med Bull* 2000; 56: 275–86.