

Czy intensywne leczenie statynami cofnie miażdżycę? Wyniki badania ASTEROID

Would intensive statin therapy cause atherosclerosis regression?

Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556-65.

Aleksandra Michatek

Oddział Kardiologii i Chorób Naczyń, Centralny Szpital Kolejowy, Warszawa

Kardiol Pol 2006; 64: 763-765

Od lat prowadzone są badania nad wpływem różnego rodzaju interwencji na zahamowanie procesu miażdżycowego. Przez wiele lat standardem takich badań była ocena światła tętnic za pomocą angiografii. Badania te wykazywały niewielkiego stopnia zahamowanie procesu miażdżycowego w wyniku m.in. intensywnej modyfikacji czynników ryzyka, stosowania statyn, fibratów, antagonistów wapnia. Od kilku lat do oceny procesu miażdżycowego wykorzystuje się inne techniki obrazowania, takie jak ultrasonografia wewnątrznacyniowa i rezonans magnetyczny. Celem badania ASTEROID (*A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Derived Coronary Atheroma Burden*) była ocena regresji zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych przy bardzo intensywnym obniżeniu stężenia cholesterolu LDL za pomocą najsilniejszej z dostępnych obecnie statyn – rosuwastatyny.

Do badania włączano chorych powyżej 18. roku życia, u których koronarografia wykazała obecność przynajmniej jednego zwężenia od 20% do 50%, a którzy nie przyjmowali statyn dłużej niż 3 mies. w ciągu ostatniego roku. Wszyscy otrzymali leczenie rosuwastatyną w dawce 40 mg/dl. Ze względów etycznych zrezygnowano z przydzielania chorych do grupy placebo bądź mniej agresywnego leczenia.

Minimalna długość odcinka badanego w IVUS wynosiła 40 mm.

Sondę ultrasonograficzną 40 MHz wprowadzano po podaniu nitrogliceryny, a następnie wycofywano ze

stałą prędkością 0,5 mm/s. Kontrolne badanie IVUS, zaprojektowane tak, by uzyskać serię przekrojów poprzecznych identyczną jak w badaniu podstawowym, wykonano po 24 mies. terapii.

Porównywano obrazy IVUS uzyskane podczas pierwszego i kontrolnego badania, przyjmując odpowiednią gałąź dystalną za punkt początkowy analizowanego segmentu. Analizowano przekroje poprzeczne naczyń co 1 mm.

Pierwszym pierwszorzędowym punktem końcowym badania była zmiana w procentowej objętości blaszki miażdżycowej, określającej, jaka część całkowitego przekroju naczyń zajęta jest przez blaszkę miażdżycową. Obliczano ją wg wzoru:

$$\frac{(\Sigma(EEM_{CSA} - LUMEN_{CSA})/\Sigma EEM_{CSA}) \times 100,}{}$$

gdzie EEM_{CSA} oznacza przekrój poprzeczny naczyń ograniczony przez zewnętrzną błonę elastyczną, a $LUMEN_{CSA}$ przekrój poprzeczny światła naczyń.

Drugim pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana objętości blaszki miażdżycowej w 10 mm segmencie naczyń wyjściowo zawierającego największą objętość blaszki. Objętość blaszki liczone ze wzoru:

$$\Sigma(EEM_{CSA} - LUMEN_{CSA}),$$

gdzie EEM_{CSA} oznacza przekrój poprzeczny naczyń ograniczony przez zewnętrzną błonę elastyczną, $LUMEN_{CSA}$ przekrój światła, i różnica jest sumowana przez cały

Adres do korespondencji:

Aleksandra Michatek, Oddział Kardiologii i Chorób Naczyń, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, ul. Bursztynowa 2, 04-749 Warszawa, tel./fax: +48 22 473 53 12, e-mail: olaster@gmail.pl

Tabela I. Zmiany parametrów lipidowych w trakcie stosowania 40 mg rosuwastatyny

wskaźnik (stężenie mg/dl)	wyjściowo	po leczeniu	% zmiany (p)
LDL	130,4	60,8	53,2% (<0,001)
HDL	43,1	49,0	14,7% (<0,001)
LDL/HDL	3,2	1,3	58,5% (<0,001)
triglicerydy	152,2	121,2	14,5% (<0,001)

Tabela II. Wyniki pomiarów IVUS

	początkowo	po 24 mies.	zmiana	procentowa zmiana	liczba (%) regresji
pierwszy pierwszorzędowy punkt końcowy: procentowa objętość blaszki miażdżycowej (n=349)					
średnia (SD)	39,6 (8,5)	38,6 (8,5)	-0,98 (3,15)	NA	222 (63,6)
mediana (IQR)	39,9 (33,8–45,3)	38,5 (32,6–44,3)	-0,79 (-1,21 do -0,53)*†	NA	
drugi pierwszorzędowy punkt końcowy: objętość blaszki w 10 mm odcinku, wyjściowo najbardziej chorym [mm ³] (n=319)					
średnia (SD)	65,1 (27,0)	59,0 (24,5)	-6,1 (10,1)	-8,5 (13,7)	249 (78,1)
środkowa (IQR)	65,1 (45,2–82,2)	58,4 (40,6–76,3)	-5,6 (-6,82 do -3,96)*†	-9,1 (-10,83 do -7,23)*†	
drugorzędowy punkt końcowy: znormalizowana objętość blaszki [mm ³] (n=349)					
średnia (SD)	212,2 (81,3)	197,5 (79,1)	-14,7 (25,7)	-6,7 (11,1)	272 (77,9)
środkowa (IQR)	204,7 (146,0–259,8)	186,8 (135,1–243,8)	-12,5 (-15,08 do -10,48)*‡	-6,8 (-7,82 do -5,60)*‡	

segment o długości 10 mm. W wypadkach, w których 10 kolejnych przekrojów było niedostępnych, analizowano 8 bądź 9, a wyniki uśredniano.

Drugorzędowym punktem końcowym była zmiana znormalizowanej objętości blaszki, zdefiniowana jako różnica pomiędzy objętością blaszki ocenianą na podstawie wszystkich dostępnych przekrojów tomograficznych tętnicy wyjściowo i po 24 mies.

Od listopada do października 2005 r. przeanalizowano dane 1183 chorych, 507 spełniało kryteria włączenia do badania, miało wykonane podstawowe badanie IVUS i otrzymało rosuwastatynę. W 349 przypadkach były dostępne 2 zapisy IVUS – wykonany na początku badania i po 24 mies. terapii.

W badaniu ASTEROID obserwowano znacznego stopnia redukcję LDL-C i umiarkowany wzrost HDL-C (Tabela I). U ok. 75% badanych osiągnięto średni poziom LDL-C poniżej 70 mg/dl.

Ocena wszystkich punktów końcowych wskazywała na istotne zahamowanie, a wręcz cofnięcie procesu miażdżycowego (Tabela II). Średnia (SD) zmiana procentowej objętości blaszki (PAV) wyniosła -0,98% (3,15%), mediana 0,79% (97,5%, CI -1,21% do -0,53%). Średnia (SD) zmiana objętości blaszki w 10 mm segmencie naczynia wyjściowo zawierającym największą objętość blaszki wyniosła -6,1 (10,1) mm³, mediana -5,6 mm³ (97,5%, CI -6,8 do -4,0 mm³) (p <0,001 w stosunku do badania podstawowego). Dla znormalizowanej obję-

tości blaszki średnia (SD) zmiana wyniosła -14,7 (25,7) mm³. W analizie wyszczególnionych podgrup chorych, określonych przez wiek, płeć, BMI, cukrzycę, poziom LDL-C i HDL-C nie stwierdzono znamiennej heterogenności w odpowiedzi na leczenie. Dawka 40 mg/d rosuwastatyny była dobrze tolerowana. Częstość występowania podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych była zbliżona do występującej w innych badaniach z dużymi dawkami statyn. Nie stwierdzono ani jednego przypadku rabdomiolizy.

W większości dotychczasowych badań stwierdzano zwolnienie progresji miażdżycy pod wpływem terapii statynami, jednakże jak dotąd nie dowiedziono cofania się choroby wieńcowej. W dużym, wieloośrodkowym badaniu REVERSAL [1] wykazano, że agresywne leczenie statyną (atorwastatyna 80 mg/d) zmniejsza progresję choroby w porównaniu z umiarkowaną terapią (prawastatyna 40 mg/d). W grupie leczonej atorwastatyną objętość blaszki miażdżycowej nie uległa zmianie, natomiast w grupie prawastatyny zwiększyła się. W 2 niewielkich, jednoośrodkowych projektach: z atorwastatyną 20 mg/d – ESTABLISH [2] oraz z simwastatyną 40 mg/d [3], obserwowano pewne zmniejszenie objętości blaszki miażdżycowej, ale ze względu na małą próbę i zbyt krótki analizowany segment trudno zinterpretować te wyniki.

Podstawowym ograniczeniem badania ASTEROID jest brak grupy kontrolnej. Autorzy badania uważali jednak, że przy obecnym stanie wiedzy na temat choroby wieńcowej zakwalifikowanie chorych do grupy placebo bądź grupy leczonej mniej agresywnie w prewencji

wtórnej byłoby nieetyczne. Z innych badań wiadomo natomiast, że w naturalną historię procesu miażdżycowego wpisana jest nieuchronna progresja. Ponadto w badaniu tym wykorzystano pośrednie punkty końcowe, pozostawiając zależność między regresją blaszki miażdżycowej a śmiertelnością i zachorowalnością w sferze spekulacji (niedostatecznie liczna grupa). Stwierdzając w pomiarach IVUS znamiennej regresję objętości blaszki pod wpływem agresywnej terapii, badanie ASTEROID pokazuje, że być może nie ma progowej wartości LDL-C, poniżej której nie ma korzyści z leczenia statyną. Interesujący jest też aspekt wpływu poziomu HDL-C na zmniejszenie blaszek miażdżycowych. Badania prowadzone na modelach zwierzęcych z podawaniem rekombinowanej apolipoproteiny A-1 wykazywały szybką regresję miażdżycy. Podobny wynik uzyskano w niedużym projekcie, w którym chorym po ostrym zespole wieńcowym podawano dożylnie rekombinowany kompleks fosfolipidowy ApoA1-Milano [4]. Rosuwastaty-

na okazała się najskuteczniejsza spośród statyn w podnoszeniu poziomu HDL-C i nie można wykluczyć, że miało to wpływ na korzystne wyniki badania.

Piśmiennictwo

1. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071-80.
2. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation* 2004; 110: 1061-8.
3. Jensen LO, Thayssen P, Pedersen KE, et al. Regression of coronary atherosclerosis by simvastatin: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 2004; 110: 265-70.
4. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2292-300.

Ustępowanie miażdżycy – piękna bajka czy bliska przyszłość?

Tomasz Pasierski

Oddział Kardiologii, Centralny Szpital Kolejowy, Warszawa



Wyniki badania ASTEROID wzbudziły olbrzymie zainteresowanie, nie tylko w świecie medycznym. Gazety i telewizja szeroko komentowały to badanie, określały je jako przełomowe w historii medycyny i nazywały rosuwastatynę pierwszym lekiem, który prowadzi do cofania się zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. W wyniku doniesień medialnych kardiologowie zostali zbombardowani telefonami od pacjentów żądających przepisania *amerykańskiego leku*, który całkowicie uwolni ich od miażdżycy. Informacje prasowe i telewizyjne nie uwzględniały jednak faktu, że badania nad regresją zmian miażdżycowych prowadzone są od dawna i że wyniki badania ASTEROID różnią się od wcześniejszych jedynie ilościowo, a nie jakościowo.

Badania nad regresją zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych prowadzone od początku lat 90. XX wieku wykorzystywały różne metody obrazo-

wania. Angiografia umożliwia ocenę światła tętnic wieńcowych, nie dostarcza jednak informacji o grubości ani strukturze blaszek miażdżycowych. Dobrze wiemy, że w wyniku towarzyszącego miażdżycy zjawiska przebudowy ściany tętnicy światło tętnicy maleje w mniejszym stopniu niż rośnie blaszka miażdżycowa. W szeregu badań, w których wykorzystywano koronarografię, wykazano, że stosowanie statyn nie prowadzi do regresji zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, natomiast ogranicza ich progresję [1, 2].

Na znacznie lepszą ocenę ilościową zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych pozwala ultrasonografia wewnątrznaczyniowa (IVUS), którą zastosowano właśnie w badaniu ASTEROID. Tę metodę obrazowania zastosowano już wcześniej w badaniu REVERSAL i w badaniu, w którym oceniano regresję miażdżycy tętnic wieńcowych pod wpływem podawanej dożylnie, co tydzień przez 5 tygodni, apolipoproteiny A1-Milano. Ta apolipoproteina to zmodyfikowana wersja apolipoproteiny A, która jest podstawowym składnikiem lipo-

proteiny HDL [3]. W badaniu tym obserwowano zmniejszenie objętości blaszki miażdżycowej tego samego rzędu co w badaniu ASTEROID, a średnia procentowa objętość blaszki uległa zmniejszeniu o $-1,06\%$ (3,17%), przy czym w grupie *placebo* w tym samym okresie zwiększyła się o $0,14\%$ (3,09%). Warto jednak zauważyć, że tego samego stopnia regresja miażdżycy została osiągnięta w znacznie krótszym czasie niż w badaniu ASTEROID (5 tygodni vs 2 lata).

Głębsze zrozumienie procesów prowadzących do rozwoju miażdżycy sprawia, że trudno podchodzić z entuzjazmem do wizji całkowitego ustępowania zmian miażdżycowych. Komórki mogą pozbywać się wolnego cholesterolu, który odbierany jest z błony komórkowej przez lipoproteinę HDL, co prowadzi do zmniejszenia ilości komórek piankowatych i nacieku komórek zapalnych. Obserwuje się również, choć w mniejszym stopniu, zmniejszenie ilości kolagenu i komórek mięśni gładkich. Proces ten zależy głównie od cholesterolu HDL, obniżenie poziomu LDL nie ma nań wpływu.

Na zaawansowanie procesu miażdżycowego składają się jednak w znacznej mierze pozakomórkowe złożone lipidowe, których resorpcja jest trudna i zajmuje wiele lat [4, 5]. Wynika to z faktu, że resorpcja dotyczy głównie cholesterolu znajdującego się w zewnętrznych warstwach blaszki, rozpuszczonego w estrach. W głębszych warstwach znajduje się cholesterol skryzystalizowany, który jest wyjątkowo niepodatny na resorpcję [6]. Oporne na regresję są również złogi wapnia obecne w blaszce miażdżycowej.

Leczenie statynami jest milowym krokiem w terapii chorób układu naczyniowego i można mieć nadzieję, że

Endo zostanie jednak wreszcie uhonorowany Nagrodą Nobla za swoje odkrycie, które ma już 30 lat [7]. Prostą konsekwencją stosowania statyn nie jest jednak ustępowanie miażdżycy, ale raczej stabilizacja procesu miażdżycowego i zapobieganie *katastrofom naczyniowym*. Regresja miażdżycy, choć jest tak przekonująca medialnie, nie znajduje się obecnie na takim etapie, by mogła mieć znaczenie kliniczne.

Piśmiennictwo

1. Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ, et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995; 91: 2528-40.
2. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet* 1994; 344: 633-8.
3. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2292-300.
4. Stein Y, Stein O. Does therapeutic intervention achieve slowing of progression or bona fide regression of atherosclerotic lesions? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 183-8.
5. Shiomi M, Ito T, Tsukada T, et al. Reduction of serum cholesterol levels alters lesional composition of atherosclerotic plaques. Effect of pravastatin sodium on atherosclerosis in mature WHHL rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1938-44.
6. Small DM. George Lyman Duff memorial lecture. Progression and regression of atherosclerotic lesions. Insights from lipid physical biochemistry. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 103-29.
7. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*. *J Antibiot* (Tokyo) 1976; 29: 1346-8.