Statyny w ostrych zespołach wieńcowych. Mechanizmy korzystnego działania

Statins in acute coronary syndromes. Mechanisms of their beneficial effects

Anetta Undas

Instytut Kardiologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Postępy w Kardiologii Interwencyjnej 2006; 2, 2 (4): 180–184

Inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA), zwane statynami, skutecznie poprawiają profil lipidowy, ale także zmniejszają chorobowość i umieralność z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Leczenie statynami przynosi korzyści bez względu na wiek, płeć i wyjściowe stężenie cholesterolu. Jednak w badaniach dotyczących prewencji wtórnej chorych włączano do badania po kilku miesiącach od incydentu wieńcowego, a korzystne efekty terapii obserwowano dopiero po 12–24 miesiącach leczenia statynami [1]. Ponieważ już po kilku dawkach statyny stężenie cholesterolu LDL obniża się, a stały poziom osiąga się przeciętnie po 2 tygodniach, wysunięto hipotezę, że również korzyści kliniczne z leczenia tą klasą leków pojawiają się szybko. Przekonanie to wzmacniały wyniki badań doświadczalnych nad niezależnymi od cholesterolu działaniami statyn. Najlepszym modelem *in vivo* nadającym się do sprawdzenia słuszności hipotezy o możliwych korzyściach z szybkiego działania statyny jest niewątpliwie ostry zespół wieńcowy (*acute coronary syndrome,* ACS). Wiadomo bowiem, że chorzy z ACS są narażeni na duże ryzyko nawrotu niedokrwienia po takim incydencie, a leczenie inwazyjne zmniejsza to ryzyko jedynie w umiarkowany sposób [2].

Kliniczne korzyści wynikające z leczenia statynami w ostrych zespołach wieńcowych

W prospektywnym badaniu MIRACL (*Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*) po raz pierwszy u 3086 chorych wykazano, że atorwastatyna w dawce 80 mg/dobę włączona w ciągu 24 do 96 godzin od przyjęcia do szpitala z powodu ACS wiąże się jedynie ze zmniejszonym ryzykiem nawrotu dławicy piersiowej w obserwacji 16-tygodniowej w porównaniu z *placebo* [3]. Chociaż łączny punkt końcowy obejmujący zgon, zawał serca niezakończony zgonem, zatrzymanie krążenia lub nawracające niedokrwienie serca wymagające hospitalizacji występował o 16% rzadziej u osób leczonych statyną [3], to ryzyko najważniejszych incydentów sercowo-naczyniowych, takich jak zgon lub zawał serca, było podobne w obu grupach terapeutycznych.

Korzyści z leczenia hipolipemizującego w obserwacji krótkoterminowej chorych po ACS sugerowało już małe badanie z randomizacją Arntza i wsp. z 2000 r., w którym stosowano prawastatynę [4] oraz analiza Newby'ego i wsp. opublikowana w 2002 r. [5]. Łączna analiza badań obserwacyjnych Aronowa i wsp. [6] z udziałem 20 809 chorych pokazała, że ryzyko zgonu po miesiącu od incydentu było o 56% mniejsze u pacjentów, którzy w dniu wypisania ze szpitala po ACS otrzymali zalecenie przyjmowania statyny. Szwedzki rejestr przypadków ACS potwierdził, że po roku od ostrego zawału serca śmiertelność była ponad 2 razy mniejsza wśród pacjentów, którzy opuszczając szpital byli leczeni statyną, w porównaniu z pozostałymi [7].

Najbardziej przekonujący dowód skuteczności wcześnie rozpoczętego leczenia statyną w ACS dostarczyło kolejne prospektywne badanie PROVE-IT (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy*) [8], do którego włączono 4162 chorych, u których objawy ACS pojawiły w ciągu ostatnich 10 dni. W porównaniu z prawastatyną w dawce 40 mg/dobę, stosowanie atorwastatyny (80 mg/dobę) przez 2 lata po ACS wiązało się z większą (o 16%) redukcją ryzyka wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, tj. zgonu, zawału serca, udokumentowanej niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji, rewaskularyzacji tętnic wieńcowych i udaru mózgu. Przewaga intensywnego leczenia hipolipemizującego nad mniej agresywnym za pomocą prawastatyny w dawce 40 mg/dobę pojawiała się już po 30 dniach

Adres do korespondencji/*Corresponding author:* dr hab. n. med. Anetta Undas, Instytut Kardiologii, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Prądnicka 80, 31-022 Kraków, tel. +48 12 614 30 04, faks +48 12 423 39 00, e-mail: mmundas@cyf-kr.edu.pl

leczenia [8]. Tym różnicom w efektach klinicznych odpowiadało silniejsze działanie hipolipemizujące atorwastatyny w dużej dawce (cholesterol LDL 1,6 mmol/l w porównaniu z 2,5 mmol/l w grupie prawastatyny).

Rozczarowanie zwolennikom agresywnej terapii hipolipemizującej przyniosły natomiast wyniki badania *A to Z* [9]. Porównano w nim działanie 40 mg simwastatyny stosowanej w 1. miesiącu po ACS, a następnie 80 mg tego leku codziennie, z grupą chorych, w której dopiero po 4 miesiącach stosowania *placebo* włączono simwastatynę w dobowej dawce 20 mg. Wykazano jedynie dążenie do zmniejszania się incydentów sercowo-naczyniowych przy stosowaniu intensywnego leczenia hipolipemizującego [9].

Stosowanie dużych dawek statyn, jak również znaczne obniżenie stężenia cholesterolu LDL, nawet poniżej 1,3 mmol/l, nie prowadziło do istotnego wzrostu działań niepożądanych tych leków. Nie obserwowano przypadków zgonów związanych ze stosowanym leczeniem hipolipemizującym. Jednak w badaniu *A to Z* ponad 10-krotny wzrost kinazy kreatynowej wystąpił znamiennie częściej u chorych przyjmujących 80 mg simwastatyny dziennie [9]. Panuje pogląd, że u chorych, u których nie występowały przeciwwskazania do włączenia statyny, leczenie takie jest bezpieczne. Pamiętając historię wycofania z rynku ceriwastatyny w sierpniu 2001 r., warto podkreślić, że największe ryzyko rabdomiolizy i zgonu w trakcie terapii występuje u chorych z niedoczynnością tarczycy, niewydolnością nerek oraz leczonych równocześnie fibratami lub cyklosporyną.

W maju 2006 r. ogłoszono wyniki systematycznego przeglądu danych opublikowanych do września 2005 r., a dotyczących właśnie efektów stosowania statyn w ACS lub w pierwszych dniach po incydencie [10]. Wyniki 12 badań, w których wzięło udział 13 024 chorych z ACS pokazały, że ryzyko wstąpienia złożonego punktu końcowego: zgonu, zawału serca lub udaru mózgu w ciągu miesiąca oraz po następnych 4 miesiącach od ACS jest podobne u osób leczonych statynami (początek terapii w ciągu pierwszych 14 dni od pojawienia się objawów ACS) i tych, którzy nie otrzymali takiego leczenia. Podobne rezultaty przyniosła analiza ryzyka pojedynczych punktów końcowych, w tym wszystkich zawałów serca i zgonów, a także rewaskularyzacji tętnic wieńcowych.

Wciąż zatem otwarta jest kwestia, czy dołączenie statyny do terapii u chorych z ACS rzeczywiście przynosi inne wymierne korzyści niż znaczna redukcja stężenia cholesterolu.

Mechanizmy działania statyn w ostrych zespołach wieńcowych

Mechanizmy zależne od cholesterolu

Statyny zostały wprowadzone na rynek jako najsilniejsze leki obniżające stężenie cholesterolu we krwi. Nie jest jednak jasne, do jakiego stopnia ewentualne korzyści płynące z intensywnego leczenia statyną wynikają z większej redukcji cholesterolu w jego trakcie, a ile zależy od tzw. efektów plejotropowych, niezależnych od hipolipemizującego działania statyn.

W badaniach prospektywnych (z wyjątkiem badania MIRACL [3]), efekty klinicznie zależały od stopnia redukcji cholesterolu LDL w grupie chorych otrzymujących statynę [8]. Im mniejsze stężenie cholesterolu, tym większe efekty kliniczne. Okazało się także, że podłożem takiej zależności mogą być zmiany obserwowane w blaszkach miażdżycowych. Badanie Okazaki i wsp. [11] wykazało, że leczenie atorwastatyną w dawce 20 mg/dobę włączone po plastyce wieńcowej wykonanej z powodu ACS po 6 miesiącach prowadzi do zmniejszenia wielkości blaszki miażdżycowej w tętnicy wieńcowej, a zmiana ta koreluje z odsetkową redukcją stężenia cholesterolu LDL, w tym u osób, u których stężenie tego parametru jest wyjściowo tylko nieznacznie zwiększone. Zatem mimo danych wskazujących na istnienie pozalipidowych działań statyn, mogących mieć znaczenie kliniczne, redukcja stężenia cholesterolu LDL ma kluczowe znaczenia dla osiągnięcia korzyści u chorych dużego ryzyka.

Mechanizmy niezależne od cholesterolu

Liczne badania wskazują, że statyny, poza silnym działaniem hipolipemizującym, wywierają dodatkowe efekty kardioprotekcyjne, takie jak poprawa dysfunkcji śródbłonka, ograniczenie reakcji zapalnej, stabilizacja blaszki miażdżycowej oraz osłabienie aktywacji układu krzepnięcia, obejmujące m.in. zmniejszoną ekspresję czynnika tkankowego na makrofagach i śródbłonku czy spowolnienie reakcji katalizowanych przez trombinę (tab. 1.) [12–14]. Większość tych efektów nie miała związku z obniżeniem stężenia cholesterolu lub pojawiała się, zanim profil lipidowy ulegał zmianie. Były one przypisywane przede wszystkim zahamowaniu izoprenylacji (głównie geranogeranylacji) białek wewnątrzkomórkowych uczestniczących w procesach wzrostu, różnicowania, apoptozy, endo/egzocytozy itp. Jednak dane potwierdzające istnienie tych efektów pochodzą z badań *in vitro* i na zwierzęcych modelach miażdżycy oraz stosunkowo nielicznych badań klinicznych prowadzonych głównie u chorych z hipercholesterolemią i/lub stabilną postacią choroby wieńcowej.

Ekstrapolacja danych pochodzących z badań przeprowadzonych u chorych ze stabilną postacią choroby wieńcowej lub na modelach zwierzęcych opiera się jednak na założeniu, że mechanizmy leżące u podłoża ACS są podobne do tych obserwowanych w stabilnych warunkach. Jednak takie przybliżenie może być obarczone dużym błędem i dopiero wyniki badań u chorych z ACS lub w modelach zbliżonych do tej sytuacji klinicznej pozwolą uznać badany mechanizm za prawdopodobny.

Przeciwzakrzepowe

Wiele danych eksperymentalnych pokazało, że statyny istotnie zmniejszają potencjał trombogenny krwi [12, 14, 15]. Panuje pogląd, że zmniejszenie generacji trombiny pod wpływem statyn jest konsekwencją przede wszystkim zmniejszonej ekspresji czynnika tkankowego (TF) na śródbłonku naczyniowym oraz monocytach/makrofagach, a także w obrębie blaszek miażdżycowych. Inne przeciwkrzepliwe działania opisane *in vivo* obejmują zwiększoną ekspresję trombomoduliny na śródbłonku z następową wzmożoną inaktywacją czynnika Va, zmniejszoną szybkość aktywacji czynnika V i XIII [15]. U osób ze stężeniem cholesterolu całkowitego od prawidłowego do wysokiego (ponad 8 mmol/l) simwastatyna stosowana przez 3 miesiące znamiennie upośledza powstawanie trombiny oceniane *in vivo* w miejscu uszkodzenia drobnych naczyń [16]. Simwastatyna w dobowej dawce 20–40 mg stosowana u mężczyzn z hipercholesterolemią zmniejsza o ok. 30% tempo generacji trombiny i reakcji katalizowanych przez tę proteazę, a działanie to było niezależne od zmiany profilu lipidowego [17].

Dopiero w 2005 r. wykazano, że statyny potrafią zmniejszyć generację trombiny już po kilku dniach leczenia [18–20]. Po aktywacji krzepnięcia przez uszkodzenie naczyń oceniono, że po 3 dniach leczenia simwastatyną w dawce 40 mg na dobę chorych ze stabilną dławicą piersiową dochodzi do istotnego osłabienia reakcji katalizowanych przez trombinę, takich jak konwersja fibrynogenu do fibryny [19]. Ponadto simwastatyna upośledza aktywację płytek krwi po uszkodzeniu naczyń, czego wyrazem jest zmniejszenie uwalniania białek z ziarnistości płytkowych, takich jak β-tromboglobulina [20].

Czy jednak statyny są w stanie osłabić produkcję trombiny w ACS? Dwa dotychczas opublikowane badania nad układem krzepnięcia u chorych z ACS nie wykazały, aby leczenie atorwastatyną lub prawastatyną w dawce 40 mg/dobę mogło zahamować powstawanie trombiny w tej postaci choroby wieńcowej [21, 22]. Te wstępne wyniki tłumaczono faktem, że ACS charakteryzuje się bardzo silną stymulacją mechanizmów prozakrzepowych w miejscu uszkodzenia blaszki miażdżycowej, które są stosunkowo oporne na działanie kwasu acetylosalicylowego, a nawet heparyny niefrakcjonowanej [23]. Ten silny bodziec prozakrzepowy wywołuje zwiększoną syntezę trombiny we krwi przez wiele miesięcy od incydentu wieńcowego, a po zawale serca cechy stanu prozakrzepowego wykrywa się w żylnej krwi obwodowej nawet przez 2 lata [24, 25].

Przeciwzapalne

Proces zapalny bierze udział w patogenezie ACS, czego wyrazem jest zwiększone ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, obserwowane u osób z podwyższonym poziomem białka C-reaktywnego (CRP) we krwi. W prewencji pierwotnej wykazano, że CRP jest niezależnym czynnikiem ryzyka zawału serca, udaru mózgu, choroby tętnic obwodowych oraz nagłej śmierci sercowej u bezobjawowych kobiet oraz mężczyzn, i to w różnych populacjach [26–28]. Co ważne, oznaczenie CRP metodą o dużej czułości (hsCRP) dostarcza dodatkowych informacji dotyczących rokowania w chorobach układu sercowo-naczyniowego w stosunku do tych, których dostarcza wynik cholesterolu LDL przy różnym ryzyku ocenianym w skali Framingham [28].

Statyny zmniejszają stężenie CRP u ludzi średnio o 15–20% [29, 30]. Efekt ten pojawia się po kilku miesiącach leczenia, ale coraz więcej danych wskazuje na to, że już kilka dawek potrafi zmniejszyć stężenie CRP, którego okres półtrwania wynosi 19 godzin. Taki efekt stwierdzono po 3 dniach leczenia simwastatyną w dawce 40 mg na dobę chorych z hipercholesterolemią. Efekt ten jednak jest trudniejszy do uchwycenia, jeśli badania grupa ma wyjściowe stężenia CRP <2 mg/l. Wtedy podawanie simwastatyny w dawce 40 mg na dobę przez 7 dni nie wpływa na poziom CRP [31].

Tabela 1. Prawdopodobne mechanizmy korzystnego działania statyn w ostrych zespołach wieńcowych (ACS)

Table 1. *Potential mechanisms of beneficial effects induced by statins in patients with acute coronary syndrome (ACS)*

Mechanizm	Dane w stabilnej chorobie wieńcowej	Dane w ACS
stabilizacja blaszki miażdżycowej	przekonujące	niejednoznaczne
ograniczenie procesu zapalnego w ścianie naczyń	przekonujące	niejednoznaczne
efekty humoralne (zmniejszenie produkcji CRP, cytokin prozapalnych i białek adhezyjnych)	przekonujące	niejednoznaczne
efekty komórkowe (zmniejszenie aktywacji monocytów, limfocytów)	niejednoznaczne	niejednoznaczne
upośledzenie powstawania zakrzepu w naczyniu	przekonujące	niejednoznaczne
efekty antykoagulacyjne (zmniejszenie ekspresji czynnika tkankowego, produkcji trombiny)	przekonywujące	niejednoznaczne
efekty przeciwpłytkowe (upośledzenie aktywacji i agregacji)	niejednoznaczne	brak
poprawa dysfunkcji śródbłonka (zwiększenie biodostępności NO)	przekonujące	przekonujące

Dane dotyczące wpływu statyn na stężenie interleukiny-6 (IL-6), podstawowej cytokiny stymulującej syntezę CRP, są niejednoznaczne. Wykazano, że 6-tygodniowe leczenie simwastatyną (20 mg na dobę) nie obniża poziomu IL-6 [32] i wysunięto hipotezę, że istnieje część puli CRP, której produkcja jest niezależna od tej cytokiny. Inni badacze stwierdzali istotne zmniejszenie stężenia IL-6 w trakcie stosowania statyn, podobnie jak poziomu czynnika martwicy nowotworów α [30]. Najpewniej zmniejszanie stężenia cytokin prozapalnych wykrywa się częściej, jeśli wyjściowe poziomy są zwiększone, ale po wykluczeniu ostrych infekcji jako przyczyny ich zwiększonej produkcji. Intrygująca jest także obserwacja, że redukcja stężenia CRP obserwowana w trakcie leczenia simwastatyną w dawce 40 mg na dobę koreluje z upośledzeniem generacji trombiny, kluczowego enzymu układu krzepnięcia [19]. Sugeruje to, że również *in vivo* istnieje ścisły związek między nasileniem stanu zapalnego a aktywnością krzepnięcia. Nie wiadomo dotąd, czy podobna zależność dotyczy również chorych z ACS leczonych statyną. Również leczenie atorwastatyną w dawce 80 mg na dobę chorych z niestabilną chorobą wieńcową nie obniżało stężenia CRP po 5 dniach, ale u chorych nieotrzymujących leku hipolipemizującego poziom CRP wzrósł w tym samym czasie o 188% [33].

Badania nad wpływem statyn na ekspresję białek adhezyjnych na powierzchni śródbłonka, takich jak cząsteczka przylegania komórek naczyniowych (*vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1) i cząsteczka przylegania międzykomórkowego (*intercellular adhesion molecule-1*, ICAM-1) przyniosły niejednoznaczne wyniki [34, 35].

Ostatnio wykazano, że stosowanie atorwastatyny w dawce 10 mg/dobę u chorych z ACS wiąże się ze znamiennym zmniejszeniem stężenia mieloperoksydazy w surowicy, a redukcja ta nie ma związku z równoczesnym spadkiem stężenia CRP [36].

Inne

W analizie 50 osób biorących udział w badaniu PROVE IT-TIMI 22 [8] stwierdzono ok. 25% poprawę czynności śródbłonka, mierzonej rozszerzeniem tętnicy ramiennej zależnym od przepływu oraz wywołanym przez podjęzykowe podanie nitrogliceryny u chorych leczonych prawastatyną lub atorwastatyną. Te efekty, zarówno zależne, jak i niezależne od śródbłonka, obserwowano po 4 miesiącach leczenia i nie miały związku ze zmniejszeniem stężenia CRP w trakcie terapii [37]. Przesłanek do istnienia takiego działania dostarczyły m.in. badania nad szybkimi efektami działania statyn w odniesieniu do czynności śródbłonka. Stwierdzono je u mężczyzn z prawidłowym stężeniem cholesterolu w osoczu w ciągu 24 godzin po podaniu atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę [38] i u osób w podeszłym wieku chorych na cukrzycę po 3 dniach leczenia ceriwastatyną 0,15 mg na dobę [39].

Zalecenia dotyczące stosowania statyn w ACS

Wytyczne amerykańskiego Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej (NCEP ATPIII) z lipca 2004 r. rekomendują rozpoczęcie leczenia statyną przy przyjęciu lub w czasie pierwszych 24 godzin oraz dążenie u takich chorych obciążonych bardzo dużym ryzykiem wieńcowym do osiągnięcia stężenia cholesterolu LDL poniżej 100 mg/dl, do 70 mg/dl (1,8 mmol/l) [40]. Jednak prawie 50% pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową nie osiąga zalecanych stężeń lipidów zalecanych już wcześniej przez NCEP ATPIII [41].

Zalecenia AHA/ACC dotyczące ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST wskazuje na prawdopodobnie korzystne działania statyny (wraz z odpowiednią dietą) włączonej w ciągu 24 do 96 godzin od początku incydentu wieńcowego i kontynuowanej po wypisaniu chorego ze szpitala. Jednak zalecenie takiego postępowania zarezerwowano dla chorych, u których wyjściowe stężenie cholesterolu LDL przekraczało 100 mg/dl (2,6 mmol/l). Jeśli w 1. dobie od początku objawów nie udało się oznaczyć pełnego lipidogramu, zaleca się wykorzystanie wcześniejszego wyniku. Po 3 miesiącach należy ponownie oznaczyć pełny profil lipidowy i zmodyfikować dawkę, tak aby osiągnąć pożądany poziom cholesterolu LDL (poniżej 2,6 mmol/l) [2].

Większość narodowych wytycznych zaleca rozpoczęcie leczenia statynami przed wypisaniem chorych przyjętych do szpitala z powodu ACS, bez względu na stężenie cholesterolu LDL.

Nie ma zaleceń dotyczących wyboru rodzaju statyny, jednak preferuje się statyny silne. Atorwastatyna lub simwastatyna w dawce 80 mg na dobę powodują zwykle zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o ok. 50%, podczas gdy prawastatyna w dawce 40 mg na dobę daje redukcję cholesterolu o 30% wartości wyjściowej [42]. Silniejsze działanie hipolipemizujące ma jedynie rosuwastatyna, która jednak dotąd nie była stosowana w badaniach z randomizacją u chorych z ACS. Toczące się obecnie badanie LUNAR (*Limiting Undertreatment of Lipids in ACS with Rosuvastatin*) ma na celu porównanie efektów stosowania rosuwastatyny w 3 dawkach – 20, 40, 80 mg na dobę – podawanej począwszy od pierwszych 3 dni od pojawienia się objawów ACS [2].

Dopóki nie zostaną opublikowane nowe wyniki badań, stosowanie statyny w ACF wydaje się uzasadnione, zwłaszcza wobec małego ryzyka poważnych działań niepożądanych i dużego zagrożenia nawrotem incydentu wieńcowego oraz zgonem.

Podsumowanie

Obecnie dostępne dane sugerują, że wczesne rozpoczęcie leczenia chorych z ACS dużymi dawkami statyn mo-

że przynieść korzyści i zaleca się takie postępowanie. Jednak wciąż brakuje przekonującego dowodu celowości takiego postępowania. Przy stosowaniu dostępnych dziś statyn, np. atorwastatyny, w dawce 80 mg na dobę mało prawdopodobne jest osiągnięcie najważniejszego klinicznego punktu końcowego wszystkich badań, tzn. redukcji śmiertelności przynajmniej w obserwacji krótkoterminowej. Prawdopodobnie wyniki kilku toczących się aktualnie badań nad zastosowaniem statyn w ACS pozwolą na wyciągnięcie bardziej jednoznacznych wniosków.

Piśmiennictwo

1. Vaughan CJ, Gotto AM Jr. Update on statins: 2003. Circulation 2004; 110: 886-92.
2. Sacks FM. Do statins play a role in the early management of the acute coronary syndrome? Eur Heart J 2004; 6 (Suppl. A): A32-A36.
3. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD i wsp. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 1711-1718.
4. Arntz HR, Agrawal R, Wunderlich W i wsp. Beneficial effects of pravastatin (+/-colestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomized Lipid-Coronary Artery Disease [L-CAD] Study). Am J Cardiol 2000; 86: 1293-8.
5. Newby LK, Kristinsson A, Bhapkar MV i wsp. Early statin initiation and outcomes in patients with acute coronary syndromes. JAMA 2002; 287: 3087-3095.
6. Aronow HD, Topol EJ, Roe MT i wsp. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. Lancet 2001; 357: 1063-1068.
7. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. JAMA 2001; 285: 430-436.
8. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH i wsp. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004; 350: 1495-504.
9. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD i wsp. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. JAMA 2004; 292: 1307-1316.
10. Briel M, Schwartz GG, Thompson PL i wsp. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2006; 295: 2046-56.
11. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K i wsp. 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: 1061-1068.
12. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. JAMA 1998; 279: 1643-1650.
13. Krysiak R, Okopien B, Herman Z. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on coagulation and fibrinolysis processes. Drugs 2003; 63: 1821-54.
14. Undas A, Celinska-Lowenhoff M, Kaczor M i wsp. New nonlipid effects of statins and their clinical relevance in cardiovascular disease. Thromb Haemost 2004; 91: 1065-1077.
15. Undas A, Brummel-Ziedkins KE, Mann KE. Statins and blood coagulation. Artherioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25: 287-294.
16. Szczeklik A, Musial J, Undas A i wsp. Inhibition of thrombin generation by simvastatin and lack of additive effects of aspirin in patients with marked hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1286-1293.
17. Undas A, Brummel KE, Musial J i wsp. Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of prothrombin, factor V, and factor XIII and by enhancing factor Va inactivation. Circulation 2001; 103: 2248-2253.
18. Sanguigni V, Pignatelli P, Lenti L i wsp. Short-term treatment with atorvastatin reduces platelet CD40 ligand and thrombin generation in hypercholesterolemic patients. Circulation 2005; 111: 412-419.
19. Undas A, Celinska-Lowenhoff M, Brummel-Ziedins KE i wsp. Simvastatin given for 3 days can inhibit thrombin generation and activation of factor V and enhance factor Va inactivation in hypercholesterolemic patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25: 1524-1525.
20. Undas A, Celinska-Lowenhoff M, Domagala TB i wsp. Early antithrombotic and anti-inflammatory effects of simvastatin versus fenofibrate in patients with hypercholesterolemia. Thromb Haemost 2005; 94: 193-199.
21. Olivotti L, Ghigliotti G, Spallarossa P i wsp. High doses of atorvastatin do not affect activity of prothrombinase in patients with acute coronary syndromes. Blood Coagul Fibrinolysis 2002; 13: 315-322.
22. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P i wsp. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. Circulation 1999; 99: 3227-3233.
23. Merlini PA, Ardissino D, Bauer KA i wsp. Persistent thrombin generation during heparin therapy in patients with acute coronary syndromes. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 1325-1330.
24. Moss AJ, Goldstein RE, Marder VJ i wsp. Thrombogenic factors and recurrent coronary events. Circulation 1999; 99: 2517-2522.
25. Martinez-Sales V, Vila V, Reganon E i wsp. Elevated thrombotic activity after myocardial infarction: A 2-year follow-up study. Haemostasis 1998; 28: 301-306.
26. Ridker PM, Rifai N, Rose L i wsp. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med 2002; 347: 1557-1565.
27. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE i wsp. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000; 342: 836-843.
28. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. Circulation 2003; 108: 161-165.
29. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. Circulation 2001; 103: 1191-1193.
30. Musial J, Undas A, Gajewski P i wsp. Anti-inflammatory effects of simvastatin in subjects with hypercholesterolemia. Int J Cardiol 2001; 77: 247-253.
31. Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM i wsp. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. Circulation 2002; 106: 1447-1452.
32. Jialal I, Stein D, Balis D i wsp. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. Circulation 2001; 103: 1933-1935.
33. Correia LC, Sposito AC, Lima JC i wsp. Anti-inflammatory effect of atorvastatin (80 mg) in unstable angina pectoris and non-Q-wave acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2003; 92: 298-301.
34. Rosenson RS, Wolff D, Tangney CC. Statins reduce oxidized low-density lipoprotein levels, but do not alter soluble intercellular cell-adhesion molecule-1 and vascular cell-adhesion molecule-1 levels in subjects with hypercholesterolaemia. Clin Sci (Lond) 2004; 106: 215-217.
35. Meroni PL, Tremoli E. Modulation of adhesion molecule expression on endothelial cells: to be or not to be? J Thromb Haemost 2003; 1: 2280-2282.
36. Zhou T, Zhou SH, Qi SS i wsp. The effect of atorvastatin on serum myeloperoxidase and CRP levels in patients with acute coronary syndrome. Clin Chim Acta 2006; 13, in print.
37. Dupuis J, Tardif JC, Rouleau JL i wsp. Intensity of lipid lowering with statins and brachial artery vascular endothelium reactivity after acute coronary syndromes (from the BRAVER trial). Am J Cardiol 2005; 96: 1207-1213.
38. Laufs U, Wassmann S, Hilgers S i wsp. Rapid effects on vascular function after initiation and withdrawal of atorvastatin in healthy, normocholesterolemic men. Am J Cardiol 2001; 8: 1306-1307.
39. Tsunekawa T, Hayashi T, Kano H i wsp. Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days. Circulation 2001; 104: 376-379.
40. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN i wsp. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110: 227-239.
41. Andrews TC, Ballantyne CM, Hsia JA i wsp. Achieving and maintaining National Cholesterol Education Program low-density lipoprotein cholesterol goals with five statins. Am J Med 2001; 111: 185-191.
42. Jones PH, Davidson MH, Stein EA i wsp. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). Am J Cardiol 2003; 92: 152-160.