

Opcje terapeutyczne u chorych wymagających leczenia statynami – jak postępować?

Treatment options in patients requiring statin therapy – how to manage?

Dariusz Kozłowski

Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Statyny to najczęściej stosowana grupa leków w terapii zaburzeń lipidowych. Dowody na redukcję stężeń lipidów i poprawę rokowania dzięki leczeniu statynami są silne i jednoznaczne. Dwie z nich - atorwastatyna i rosuwastatyna – charakteryzują się najsilniejszym efektem hipolipemizującym spośród preparatów dostępnych obecnie na rynku. Są lekami dobrze tolerowanymi i bezpiecznymi, ale z powodu działań ubocznych przez część pacjentów odstawianymi. W poniższym artykule na podstawie dostępnej literatury omówiono różne grupy pacjentów: rygorystycznie stosującą się do zaleceń, niestandardowo przyjmującą statyny i odstawiającą leki. Podsumowano również wpływ takiego postępowania na osiągnięcie wartości docelowych frakcji LDL cholesterolu, jak i przeżycie chorych. *Geriatrics 2013; 7: 243-251.*

Słowa kluczowe: statyna, leczenie rygorystyczne, niestandardowe przyjmowanie leków, odstawianie statyny, śmiertelność, stężenie frakcji LDL cholesterolu

Abstract

Statins are the most commonly used class of drugs in the treatment of lipid disorders. There is strong and clear evidence for lipid reduction and improved outcomes through statin therapy. Those drugs have a powerful hypolipidemic effect, are well tolerated and safe, but often were withdrawn. A significant number of patients can not tolerate statins. The following article summarizes treatment strategies (non standard dosing) for patients intolerant to statin therapy. Such strategy of dosing can be effective in some patients and may result in reduction of LDL-cholesterol and mortality as well. *Geriatrics 2013; 7: 243-251.*

Keywords: statin intolerance, treatment strategies options, discontinuation of the drug, LDL-cholesterol goal

Wprowadzenie

Choroby układu krążenia

Choroby układu sercowo-naczyniowego, mimo że w malejącym trendzie, od wielu lat stanowią główną przyczynę zgonów w Polsce. Wspólnym ogniwem prowadzącym do groźnych, ostrych zespołów wieńcowych, w tym zawału serca i nagłego zgonu sercowego, jest miażdżycza. Powszechnie znane są wyniki badań, które udowodniły, że stężenie cholesterolu – frakcji lipoprotein o małej gęstości – stanowią główną przyczynę ostrych zespołów wieńcowych.

Odkrycie leków, które hamują aktywność enzymu reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA) pokazało, że jesteśmy w stanie obniżyć tę frakcję lipidów i w ten sposób zapobiegać zgonom z powodu zawału mięśnia sercowego. Na przestrzeni lat wchodziły standardy kardiologicznych towarzystw naukowych, które nakazały nam zmniejszać poziom LDL wg zasady: im niżej, tym lepiej [1]. W etiopatogenezie miażdżycy najistotniejszą rolę odgrywają: frakcja lipoprotein LDL, a szczególnie tzw. małe, gęste LDL, a także podwyższone poziomy trójglicerydów. Stężenia lipoprotein frakcji LDL przekraczające 115 mg/dl

dotyczą ponad 60% dorosłych Polaków. Zmiana stylu życia, przede wszystkim regularna aktywność fizyczna oraz modyfikacja diety, mają korzystne, aczkolwiek ograniczone, działanie w zakresie normalizacji stężeń poszczególnych frakcji lipoprotein osocza. Większość chorych z dyslipidemią wymaga leczenia farmakologicznego. Współczesne piśmiennictwo szczególnie szeroko podkreśla pozahipolipemizujące, tzn. plejotropowe działanie statyn. W świetle aktualnej wiedzy plejotropowe właściwości statyn tłumaczą większe oraz wcześniejsze korzyści płynące z ich stosowania, niejednokrotnie niewspółmierne do stopnia obniżenia stężeń cholesterolu.

Dowody na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego dzięki obniżaniu stężenia lipidów we krwi są niepodważalne. Korzyści zaś są tym większe, im większe było ryzyko wyjściowe. Szacuje się, że zmniejszenie osoczowego stężenia cholesterolu całkowitego o 10% powoduje około 25% redukcję ryzyka wystąpienia choroby układu krążenia w obserwacji 5-letniej. Zmniejszenie stężenia LDL-C o każde 40 mg/dl to redukcja ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych o 22% [2]. Stężenie cholesterolu całkowitego to również jeden z elementów skali SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) – podstawowego narzędzia, które pozwala ocenić 10-letnie ryzyko zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej. W populacji ogólnej za prawidłowe przyjmuje się stężenie TC < 190 mg/dl, zaś LDL-C < 115 mg/dl [3]. W przypadku pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (osoby o ryzyku > 5 i < 10% wg SCORE, znacznie podwyższone poziomy pojedynczych czynników ryzyka, takie jak dyslipidemie rodzinne i ciężkie nadciśnienie tętnicze) należy rozważyć wartość docelową LDL-C < 100mg/dl. U pacjentów z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (udokumentowana choroba sercowo-naczyniowa za pomocą badań inwazyjnych lub nieinwazyjnych, przeżyty zawał serca, ostry zespół wieńcowy (OZW), rewaskularyzacja

wieńcowa, inne zabiegi rewaskularyzacji tętnic, udar niedokrwienny mózgu, cukrzyca typu 2, cukrzyca typu 1 z powikłaniami narządowymi, umiarkowana do ciężkiej przewlekła choroba nerek, wyliczone 10-letnie ryzyko według SCORE 10% i wyższe) celem leczenia jest uzyskanie stężenia LDL-C < 70 mg/dl lub redukcja LDL-C o co najmniej 50% względem wartości wyjściowych (tabela I) [4].

Zalecenia European Society of Cardiology i Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

W wytycznych ESC i PTK na temat postępowania w dyslipidemii, statyny zajmują pierwsze miejsce (IA klasa zaleceń) w kontroli stężenia frakcji LDL cholesterolu. Wynika to z prostego faktu, że jedynie ta grupa leków udowodniła w licznych badaniach klinicznych istotną redukcję: ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego, zgonów z tej przyczyny, jak i zgonów ogółem. Na podstawie badań klinicznych ze statynami ustalono, że docelowe stężenie cholesterolu LDL jest zależne od kategorii ryzyka, a to dzieli chorych na 4 kategorie: bardzo duże ryzyko, duże, umiarkowane i małe. Bardzo duże ryzyko obejmuje chorych z chorobą niedokrwienną serca, cukrzycą, ciężką chorobą nerek. I tacy chorzy, podczas intensywnej statynoterapii, powinni osiągnąć docelowy poziom cholesterolu LDL < 70 mg/dl. Dużym ryzykiem zgonu są obarczeni chorzy z dyslipidemią rodzinną, ciężkim nadciśnieniem tętniczym, z cukrzycą a także z chorobą nerek o umiarkowanym stopniu. Zalecenie nakazuje nam leczyć tych chorych tak, aby osiągnęli LDL < 100 mg/dl [3,4].

W ostrej i przewlekłej niewydolności nerek rekomendacje ESC zalecają rozważenie leczenia statyną w przypadku chorych w wieku podeszłym z objawową przewlekłą niewydolnością serca oraz niewydolnością skurczową o etiologii niedokrwiennej w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczynio-

Tabela I. Zalecenia dotyczące docelowych wartości LDL-C w poszczególnych grupach pacjentów [4]

Table I. Recommendations for treatment targets for LDL-C [4]

Ryzyko	SCORE	Cele: LDL	non-HDL	Apo-B
Bardzo wysokie	≥ 10% lub DM2 lub CVD	< 70 mg% ewentualnie ⊖ o ≥ 50%	< 100 mg%	< 80 mg%
Wysokie	5 – < 10%	< 100 mg%	< 130 mg%	< 100 mg%
Umiarkowane	> 1 – 5%	< 115 mg%		

wych (klasa zaleceń IIb, poziom wiarygodności B) [5]. W europejskich wytycznych postępowania w nadciśnieniu tętniczym zaleca się, aby u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub cukrzycą typu 2 rozważyć leczenie statyną, dążąc do uzyskania stężenia TC oraz LDL-C odpowiednio: < 175 mg/dl oraz < 100 mg/dl lub jeszcze mniejszego, jeżeli jest to możliwe. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez jawnej choroby układu sercowo-naczyniowego, ale z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (ryzyko incydentu w ciągu > 10 lat wynoszące > 20%) należy także rozważyć leczenie statyną, nawet jeżeli początkowe stężenie TC i LDL-C nie jest zwiększone [6].

Według aktualnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) 2013 leczenie statyną należy rozpocząć u chorych na cukrzycę ze współistniejącymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego niezależnie od wartości stężenia lipidów oraz u chorych na cukrzycę > 40. roku życia, bez współistniejących chorób układu sercowo-naczyniowego, ale z obecnym 1 czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Docelowe stężenie TC powinno być < 175 mg/dl.

Terapię statyną należy rozważyć u chorych na cukrzycę typu 1 oraz typu 2, w wieku 18-39 lat, bez współistniejących chorób układu sercowo-naczyniowego, ale charakteryzujących się stężeniem LDL-C > 100 mg/dl lub zwiększonym ryzykiem schorzeń sercowo-naczyniowych związanym z obecnością innych czynników ryzyka, takich jak: nefropatia, retinopatia, nieprawidłowa kontrola glikemii, nadciśnienie tętnicze, dodatni wywiad rodzinny w kierunku przedwczesnego występowania choroby naczyń lub długim czasem trwania cukrzycy [7].

Profil pacjenta a wybór odpowiedniej statyny

Rosuwastatyna – czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca, czyli prewencja pierwotna

Rosuwastatyna jest obecnie najsilniejszą, regularnie stosowaną statyną w leczeniu ambulatoryjnym. Jej siła działania została między innymi określona w jednym z przełomowych, jak się dziś obecnie sądzi, badań klinicznych. W badaniu JUPITER, bo o nim mowa, określono wpływ przyjmowania rosuwastatyny na ryzyko układu sercowo-naczyniowego. Wykazano to także w odniesieniu do stężenia białka C-reaktywnego (hsCRP). Wiadomo bowiem, że białko C-reaktywne wpływając na stan

zapalny bierze czynny udział w patogenezie schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Stanowi bowiem nie tylko wskaźnik zapalenia, ale jest także niezależnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej. W związku z tym badanie JUPITER (*Justification for the use of statins of primare prevention: an intervention trial evaluation rosuvastatin*) miało odpowiedzieć na pytanie czy zastosowanie rosuwastatyny w populacji osób z prawidłowym stężeniem cholesterolu LDL i podwyższonym stężeniem CRP wpływa na ryzyko sercowo-naczyniowe (stąd jest to badanie z zakresu prewencji pierwotnej). Do badania włączono ogromną liczbę osób, 17802 w wieku średnim 66 lat (dla mężczyzn > 50 lat, dla kobiet > 60 lat) bez istotnych obciążeń krążeniowych i metabolicznych. Osoby te randomizowano do dwóch grup przyjmujących rosuwastatynę (8901 osób) w dawce 20 mg/dobę oraz grupy placebo (8901 osób). Za pierwotny punkt końcowy, który był złożony przyjęto: zawał serca, udar mózgu, hospitalizację z powodu ostrego zespołu wieńcowego, konieczność przeprowadzenia rewaskularyzacji wieńcowej oraz zgony sercowo-naczyniowe. Wyniki badania pokazały, że w grupie rosuwastatyny po 12 miesiącach uzyskano spadek stężenia cholesterolu LDL o 50% w stosunku do wyjściowego (średnio poziom LDL 55 mg/dcl) i redukcję stężenia CRP o 37% w porównaniu z wartościami wyjściowymi ($p < 0.001$). Natomiast leczenie rosuwastatyną nie miało wpływu na poziom HDL. Pierwotny punkt końcowy wystąpił w grupie rosuwastatyny u 142 osób, natomiast w grupie placebo u 251, co wiązało się z 44% redukcją w grupie leczonej aktywnie ($p < 0,00001$). Leczenie rosuwastatyną spowodowało istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka: zawału serca ($p < 0,0002$), udaru mózgu ($p < 0,003$), rewaskularyzacji lub ostrego zespołu wieńcowego ($p < 0,00001$). Natomiast redukowało również złożony punkt końcowy, zawierający zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub zgon sercowo-naczyniowy o 44% ($p < 0,00001$).

Atorwastatyna – stabilna i niestabilna choroba niedokrwiennej serca, czyli prewencja wtórna

Atorwastatyna jest obecnie drugą co do siły działania powszechnie dostępną na rynku statyną. Jej działanie zostało określone w przełomowym badaniu MIRACL (*Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*). W badaniu tym oceniano korzyści płynące z intensywnego, bardzo wczesnego leczenia hipolipemizującego (dawka 80 mg/24 h) u chorych z cechami niestabilnej dławicy piersiowej. W okresie obserwacji, który trwał 16 tygodni, stosowanie atorwasta-

tyny miało korzystny wpływ na występowanie zaostżeń objawów niedokrwiennych mięśnia sercowego wymagających hospitalizacji - zmniejszyła częstość takich zdarzeń o 26% ($p < 0,02$). Złożony punkt końcowy pierwszorzędowy (niedokrwienia, zgon, zawał serca niezakończony zgonem, nagłe zatrzymanie krążenia) osiągnął po 16 tygodniach terapii 16% zmniejszenie w grupie aktywnie leczonej. W badaniu MIRACL uzyskano ponadto zmniejszenie udarów mózgowych (po 16 tyg. leczenia).

Rosuwastatyna i atorwastatyna – istotne zmniejszenie blaszki miażdżycowej

Niezależnie od wpływu na ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego obydwie wyżej wymienione statyny mają niezwykle silny wpływ na morfologię blaszki miażdżycowej. Okazuje się, że - jak do tej pory - są to jedyne statyny, które potrafią zahamować progresję blaszki a także doprowadzić do jej regresji. Przełomowym badaniem w tym zakresie dla rosuwastatyny, było badanie ASTEROID (*A Study To Evaluate the effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden*). Celem tego badania była ocena regresji zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych przy bardzo intensywnym obniżeniu stężenia cholesterolu LDL za pomocą rosuwastatyny. Grupę badaną stanowiło 349 chorych > 18. r.ż., kierowanych do zabiegu angiograficznego z powodu stabilnej dusznicy, niestabilnej dusznicy lub z udokumentowanymi badaniami wskazującymi na niedokrwienie mięśnia sercowego (co najmniej jedna stenoza wieńcowa 20-50%). Okazało się, że po leczeniu zmieniła się całkowita objętość blaszek miażdżycowych i wyniosła (-) $14,7 \pm 25,7 \text{ mm}^3$, ze zmianą objętości z $212,2 \pm 27 \text{ mm}^3$, do $197,5 \pm 79,1 \text{ mm}^3$ po leczeniu. Średnia różnica wyniosła (-) $12,5 \text{ mm}^3$ ($p < 0,001$). Analiza podgrup z uwzględnieniem wieku, płci, BMI, obecności cukrzycy i w zależności od stężenia LDL-C i HDL-C wykazała podobny stopień redukcji procentowej blaszki miażdżycowej. Najlepszy wynik osiągnęli chorzy z wyjściowym stężeniem LDL-C > 100 mg/dl (redukcja wyniosła $-6,9 \text{ mm}^3$ ($p = 0,004$)) i stężeniem HDL-C < 35 mg/dl (redukcja wyniosła $-5,9 \text{ mm}^3$ ($p < 0,001$)). W zakresie atorwastatyny było to badanie REVERSAL (*Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering*), gdzie również wykazano zahamowanie progresji zmian miażdżycowych. Do badania włączono 654 pacjentów (wiek 30-75 lat) z potwierdzoną angiograficznie miażdżycą tętnic wieńcowych. W badaniu wykazano brak progresji miażdżycy w grupie przyjmującej atorwastatynę (-0,4%). Dodatkowo stwierdzono korzystne różnice intensywnego leczenia hipolipemizującego przy

porównaniu nominalnych zmian całkowitej objętości blaszki miażdżycowej i zmian odsetka objętości blaszki miażdżycowej.

Nietolerancja terapii statynami

Działania uboczne stosowania statyn

Stosowanie statyn w terapii powoduje działania niepożądane. Jednym z najpoważniejszych jest mioпатия mięśni poprzecznie prążkowanych, która może prowadzić do rhabdomyolizy, a w dalszej konsekwencji do niewydolności nerek, a nawet zgonu w przebiegu ostrej niewydolności nerek. Uwalniana z mięśni mioglobina może bowiem spowodować bezpośrednie uszkodzenie kanalików nerkowych. W celu oceny uszkodzenia mięśni wskazane jest kontrolowanie kinazy kreatynowej (CK – *creatine kinase*). Dopuszczalnym podwyższeniem jest pięciokrotne podwyższenie tego enzymu potwierdzone w dwóch badaniach. W przypadku podwyższenia CK > 5 x powyżej górnej granicy normy należy odstawić lek i kontrolować czynność nerek oraz monitorować CK co 2 tygodnie. U 0,5-2% pacjentów leczonych statynami może dojść do podwyższenia wskaźników uszkodzenia komórki wątrobowej aminotransferazy alaninowej (ALAT). Za istotne podwyższenie ALAT uznaje się trzykrotny wzrost poziomu enzymu powyżej górnej granicy normy. Zredukowanie dawki lub odstawienie leku prowadzi często do cofnięcia się podwyższonych parametrów. Kontrolne badanie należy przeprowadzić po okresie 4-6 tygodni. Dlatego każdy pacjent przed rozpoczęciem leczenia statynami powinien mieć oznaczone ALAT i CK, oraz powtórne oznaczenie ALAT po okresie 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia [8].

Jednym z najnowszych badań oceniających działania uboczne dwóch najczęściej stosowanych statyn jest badanie SATURN. Już sama nazwa z kręgu „planet” pokazuje, że badanie dotyczyło rosuwastatyny i jej porównania w ramach tzw. *head-to-head study* z atorwastatyną. Badanie SATURN (*Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin*) było bezpośrednim porównaniem wpływu maksymalnych dawek rosuwastatyny i atorwastatyny na regresję zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. U wszystkich chorych wykonywano IVUS naczyń wieńcowych. Badaniem objęto łącznie 1385 osób w wieku 18-75 lat, u których stwierdzono co najmniej jedną tętnicę wieńcową z 20-procentowym zwężeniem i z docelową tętnicą doobrazowania ze zwężeniem nieprzekraczającym 50%. Pacjenci zostali zrando-

Parameter	Atorvastatin (n=691)	Rosuvastatin (n=691)
Major cardiovascular event	7.1%	7.5%
AIAT 3x > g.g.normy	2.0%	0.7%
CK >5x ULN	0.7%	0.3%
Białkomocz	1.7%	3.8%
Creatinine >ULN	3.0%	3.3%
Change HbA1c (%)	0.09	0.05

Rycina 1. Wpływ rosuwastatyny i atorwastatyny na profil nefrologiczny (białkomocz) i hepatologiczny (AIAT) w oparciu o badanie SATURN

Figure 1. Influence of rosuvastatin and atorvastatin on kidney and liver parameters in the SATURN trial (Clinical Medicine Insights: Cardiology 2012:6)

Agents	Relative Risk	95% Confidence Interval
Highly lipophilic*	1.58	0.81, 3.05
Mildly lipophilic†	3.54	1.83, 6.85‡
All agents	3.10	1.72, 5.58‡

Highly lipophilic: SIMWASTATYNA, LOWASTATYNA;

Mildly lipophilic: ATORWASTATYNA, PRAWASTATYNA;

Hydrophilic: ROSUWASTATYNA

Newman C et al. Am J Cardiol. 2006;97:61-67; Cannon CP et al. N Engl J Med. 2004;350:1495-1504; LaRosa JC et al. N Engl J Med. 2005;352:1425-1435; Pedersen TR et al. JAMA. 2005;294:2437-2445.

Rycina 2. Działania niepożądane ze strony wątroby przy dawkach 80 mg poszczególnych statyn
Figure 2. Effects of different statins on hepatic enzymes in the long term treatment

mizowani do grupy leczonej atorwastatyną w dawce 80 mg, rosuwastatyną w dawce 40 mg lub rosuwastatyną w dawce 10 mg. Jednakże w tym badaniu oceniano również ewentualne działania uboczne obydwu leków: nefrologiczne i hepatologiczne (rycina 1). Oceniano białkomocz, wystąpienie ostrego uszkodzenia nerek lub podwojenia stężenia kreatyniny. Po 52 tygodniach obserwacji białkomocz zmniejszył się w grupie stosującej atorwastatynę (o około 15%), a pozostał niezmienny w obu grupach stosujących rosuwastatynę. Filtracja kłębuszkowa uległa obniżeniu o 1-2 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej atorwastatyną, o 4 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej rosuwastatyną w dawce 10 mg i o 8 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej rosuwastatyną w dawce 40 mg. Stwierdzono więc, że rosuwastatyna może

upośledzać funkcję nerek i jest przeciwwskazana w niewydolności nerek przy GFR < 30 ml/min/1,73 m², jak również u pacjentów dializowanych. Natomiast różnice w zakresie działań ubocznych ze strony wątroby przedstawione są na rycinie 2. Okazało się, że w tym zakresie hydrofilna rosuwastatyna ma znikomy wpływ na podwyższenie enzymów wątrobowych, a zwłaszcza AIAT. Rosuwastatyna jest hydrofilna i nie podlega znaczącemu metabolizmowi z udziałem enzymów cytochromu P450. Bierna dyfuzja poprzez błonę komórkową hepatocyty tu jest odpowiedzialna za absorpcję statyn lipofilnych, podczas gdy związki hydrofilne podlegają aktywnym procesom z udziałem mediatorów. Ponadto hydrofilna rosuwastatyna wykazuje większą hepatoselektywność niż lipofilna atorwastatyna (rycina 2). Atorwastatyna

	Atorvastatin	Cerivastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
Rhabdomyolysis	0,04	3,16	0,00	0,19	0,04	0,06	0,12

1. Staffa JA et al., *N Engl J Med* 2002; 346: 539-540.
2. Psaty BM et al., *JAMA* 2004; 292: 2658-2659.
3. Shepherd J et al., *Cardiology* 2007; 107: 433-443.

Rycina 3. Ryzyko miolizy podczas statynoterapii z uwzględnieniem poszczególnych rodzajów statyn.
Figure 3. Incidence of myolysis in patients with statin therapy.

przekracza błony komórkowe łatwiej niż rosuvastatyna, co może skutkować większą liczbą działań niepożądanych, związanych z łatwiejszym przenikaniem leku do tkanek pozawątrobowych oraz innych narządów.

Postępowanie z chorym w przypadku nietolerancji statyn

Problem nietolerancji statyn był właściwie wielokrotnie dyskutowany na forum fachowej prasy. Najczęściej jednak były to spostrzeżenia natury klinicznej. Jednakże grupa badaczy z Cleveland Clinic w oparciu o własne badania podsumowała wyniki dotyczące działań ubocznych statyn i ich wpływu na stężenie LDL-cholesterolu oraz na ich regularne przyjmowanie. Badaniem CCE (Cleveland Clinic Experience) objęto grupę 1605 pacjentów hospitalizowanych w klinice z powodu nietolerancji odpowiednich dawek statyn. Jako działania uboczne, zgodnie ze standardami ACC/AHA, określono trzy grupy zaburzeń: *mialgia* – ból mięśni, osłabienie siły mięśniowej, brak wzrostu kinazy kreatyninowej CK, *myositis* – wyżej wymienione objawy mięśniowe z podwyższonymi wartościami kinazy CK < 10-krotnej wartości, *myolysis* - ból mięśni, osłabienie siły mięśniowej, z istotnym > 10x wzrostem kinazy kreatyninowej CK (rycina 3) [9,10,11].

Podczas trwania badania stwierdzono również, że oprócz powyższych działań rozpoznawano także: *pancreatitis* (z istotnym podwyższeniem stężenia amylazy lub lipazy w surowicy krwi) i skargi *neurologiczne*. Całą

grupę chorych podzielono ponadto na 3 podgrupy: 442 chorych, którzy odstawili statynę (*discontinued group*), 149 chorych, którzy przyjmowali ją niezgodnie z zaleceniami (nie codziennie, pomniejszone dawki – *intermittent group*) i 1014 chorych którzy stosowali się do zaleceń lekarskich (*daily statin dosing group*) [12]. Chorych obserwowano średnio 31 miesięcy (2,5 roku) a dla celów statystycznych wyznaczono 8-letnie krzywe przeżycia Kaplana-Meiera. Obserwując całą grupę chorych okazało się, że 72,5% chorych przyjmowało przepisane wcześniej statyny: 63,2% zgodnie z preskrypcją a 9,3% z modyfikacją dni i dawki. Natomiast 27,5% chorych całkowicie odstawiło lek. Pod względem demograficznym bardziej rygorystycznymi okazali się mężczyźni, zaś kobiety częściej odstawiały bądź modyfikowały przepisane dawki statyn. W całej grupie chorych było 65% chorych z umiarkowanym i wysokim ryzykiem choroby wieńcowej (LDL < 130 mg/dl lub < 100 mg/dl). Znaczną większość stanowili pacjenci z już rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca, natomiast 42% chorych leczonych było w ramach prewencji wtórnej. W podgrupie odstawiającej statynę częściej stwierdzano choroby współistniejące z zakresu chorób nerek (glomerulonephritis, przewlekłej niewydolności nerek, wielotorbielowatość nerek) i chorób wątroby (marskość wątroby, hepatitis B lub C, stłuszczenie wątroby). Wszyscy chorzy, którzy zostali włączeni do badania nie osiągnęli tzw. targetu czyli docelowego stężenia LDL – średnio na wejściu do badania wynosił on 144 ± 58 mg/dl i był najwyższy w grupie *intermittent*.

Tabela II. Rozkład stężenia poszczególnych frakcji cholesterolu: TC- całkowitego, LDL- frakcji o niskiej gęstości, HDL-frakcji o wysokiej gęstości, TG-trójglicerydów w poszczególnych grupach pacjentów (opis w tekście).

Table II. Lipoprotein changes between different observed group

Lipoprotein change (%)	Statin discontinued (n= 442), LS mean \pm SE	Intermittent statin dosing (n= 149), LS mean \pm SE	Daily statin dosing (n= 1014), LS mean \pm SE
TC	-8,0 \pm 1,5 * ^a	-17,2 \pm 2,7	-21,2 \pm 0,9
LDL-C	-8,3 \pm 2,2 * ^a	-21,3 \pm 4,0 ^a	-27,7 \pm 1,4
HDL-C	-0,2 \pm 1,3 ^a	-0,2 \pm 2,3	-2,9 \pm 0,8
TG	-15,1 \pm 2,7 ^a	-13,7 \pm 5,0	-21,1 \pm 1,7

LS, Least-squared. Adjusted for baseline lipoproteins value and other cholesterol-lowering agents.

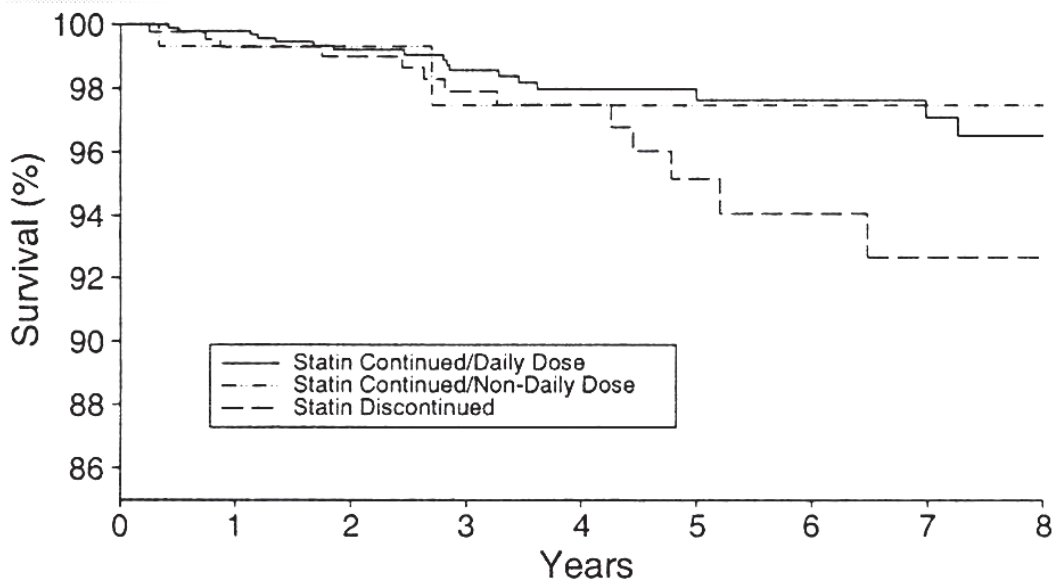
* P < ,05 compared with intermittent dosing. ^a P < ,05 compared with daily dosing.

(źródło: Am.H.J. 2013; 166:597-603)

Bardzo ciekawy był rozkład stosowanych statyn i ich wpływ na podejmowanie działań zaniechających leczenie. Aż 72% zgłaszało słabą tolerancję atorwastatyny, 44% simwastatyny, 26% rosuwastatyny, 20% prawastatyny. Inne statyny – lowastatyna, fluwastatyna, ceriwasatyna – były stosowane w śladowych ilościach. Do 4 wyżej wymienionych podstawowych statyn dodawano również inne leki hipolipemizujące – fibraty, niacynę, ezetimib i sekwestranty kwasów żółciowych. Najlepiej tolerowaną i najdłużej stosowaną w obserwacji statyną była rosuwastatyna. Na drugim miejscu uplasowała się atorwastatyna. W grupie *daily statin dosing* stosowano ją w 43%, w *intermittent group* 38%. Statyna ta wyprzedziła inne w tej grupie – atorwastatynę (21%), simwastatynę (20%) i prawastatynę (18%). Uważna analiza osiągniętych wyników pod względem stężenia LDL-cholesterolu uwidoczniała, że jego istotne obniżenie miało miejsce w grupach przyjmujących statyny (permanentnie lub okresowo; 27,7% i 21,3%) w porównaniu z grupą, która przerwała terapię (8,3%). Oczywiście, jak można było się spodziewać, chorzy *intermittent group* osiągnęli słabsze obniżenie stężenia LDL niż w grupie regularnie przyjmującej statyny, ale i grupa *discontinued* miała zaznaczony spadek LDL cholesterolu w stosunku do wartości wyjściowych. Wszystkie te zmiany podsumowuje tabela II. Analizując osiągnięty cel poziomu cholesterolu LDL stwierdzono, że 79% chorych z grupy okresowo stosującej statynę osiągnęło ten cel, a tylko 44% z grupy odstawiającej lek (różnice te były istotne statystycznie, p=0,002). Dodatkowo przeprowadzona analiza wieloczynnikowa pokazała, że na obniżenie

LDL cholesterolu miały także wpływ: płeć (p = 0,002), incydenty neurologiczne (p = 0,03) i choroby odmiażdżycowe naczyń obwodowych (p = 0,003).

Kolejną analizę statystyczną przeprowadzono, aby stwierdzić czy regularne i niestandardowe (w zakresie codzienności, jak i dawki) przyjmowanie statyn miało wpływ nie tylko na stężenie cholesterolu LDL, ale także na śmiertelność. Wielokierunkowa analiza przeżycia za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Coxa uwzględniająca wszystkie badane parametry, w tym także demograficzne, dowiodła, że ostatecznie na przeżycie mają niezależnie wpływ wiek pacjenta, wywiad niewydolności serca i choroba naczyń obwodowych. Jak pokazuje jednak krzywa przeżycia Kaplana-Meiera, zmniejszenie śmiertelności w okresie 8-letnim zaznacza się jako trend w grupach w jakikolwiek sposób przyjmujących statynę. Oznacza to, że przyjmowanie statyn niestandardowe (np. dawki pośrednie, np. co drugi dzień), jak i zgodne z zaleceniami, przynosi poprawę przeżywalności, mimo nie do końca osiągniętego celu terapeutycznego wyrażonego w postaci stężenia LDL-cholesterolu. Porównując grupy przyjmujące statyny (jakkolwiek) z grupą, która odstawiła statyny zaznacza się trend zmniejszenia przeżywalności w tej ostatniej grupie o średnio 5% (p = 0,08). W liczbach bezwzględnych z grupy 442 osób stanowiących *discontinued group* zmarło 31 osób (7%), zaś w obydwu pozostałych grupach – *intermittent & daily dosing* jedynie 3%. Co należy dodatkowo podkreślić, spadek przeżywalności jest już wyraźnie zaznaczony po 2 latach takiego postępowania (rycina 4).



Rycina 4. Krzywe Kaplana –Meira dotyczące 8-letniej przeżywalności w odniesieniu do trzech badanych podgrup chorych: regularnie przyjmujących przepisane statyny (continued/daily doce), niestandardowo przyjmujących lek (continued/non-daily dose) i odstawiających lek (discontinued).

Figure 4. Kaplan-Meier survival curve according to long-term statin standard and non-standard and discontinuation statin use. (źródło: Am.H.J. 2013; 166:597-603)

Podsumowanie

Problem hiperlipidemii, a zwłaszcza jej skutecznego leczenia stał się bardziej palący niż kiedykolwiek przedtem. Coraz bardziej restrykcyjne zalecenia zmuszają lekarzy do obniżenia cholesterolu do średnich wartości poniżej 80-100 mg/dl i mniej. Najnowsze doniesienia sugerują, że optymalny poziom LDL cholesterolu plasuje się coraz niżej, nawet na granicy między 50 mg/dl a 70 mg/dl. Dlatego też zdanie profesora O'Keefe *Lower is better and physiological normal* cały czas jest aktualne. Aby to jednak uzyskać należy stosować odpowiednie dawki statyny. A to niestety wiąże się z większymi powikłaniami. Ponadto wybierając odpowiednią statynę należy zwrócić baczną uwagę na współistniejące choroby. Dla szeroko stosowanej rosuwastatyny – niekorzystna jest niewydolność nerek czy zespół metaboliczny, a dla atorwastatyny – uszkodzenie wątroby. A jedynie właściwa statyna i zarazem dawka, zapewniając dodatkowo silniejszy efekt plejotropowy, pozwala istotnie obniżyć śmiertelność. Cały czas powinna obowiązywać zasada, że jeśli chcesz osiągnąć takie same efekty jak w badaniu, musisz stosować takie same dawki leku jak w przeprowadzonym

badaniu. Niestety, z praktyki klinicznej wiemy, że część pacjentów nie stosuje się do zaleceń lekarskich. Do tej pory uznawaliśmy, iż nie powinno być odstępstwa od zasady systematycznego i w odpowiedniej dawce przyjmowania statyn. A jednak badania pokazują, że istnieje szansa dla pacjentów źle tolerujących leczenie. Opisane w artykule niestandardowe postępowanie (przyjmowanie okresowe leku, w dawkach pomniejszonych) w wybranej grupie pacjentów, przekłada się na istotne obniżenie stężenia frakcji LDL cholesterolu i osiągnięcie wyznaczonych celów terapeutycznych nawet w 66%. Najgorzej wypada grupa chorych, która całkowicie zaprzestała przyjmowania leku. Zjawisko to zresztą jest już znane od dawna, ponieważ takie postępowanie doprowadza nie tylko do podwyższenia stężenia LDL-cholesterolu, ale także destabilizuje blaszkę miażdżycową. W grupie chorych niesystematycznie leczących się, zaznaczony jest również pozytywny trend zmniejszania się śmiertelności, co wiąże się ze wzrostem przeżywalności.

Podsumowując – nie ulega wątpliwości, że należy stosować odpowiednie, czyli wysokie dawki statyn, bo tylko one zapewniają pełną stabilizację blaszki miażdżycowej.

dżycowej, a co za tym idzie zmniejszają liczbę incydentów sercowo-naczyniowych i zmniejszają śmiertelność. Właśnie o takie postępowanie terapeutyczne apelują dziś wszystkie Towarzystwa Kardiologiczne na świecie nakazując swoim członkom zachowanie w czasie leczenia zasad zgodnych z EBM. W świetle jednak najnowszych doniesień należy podkreślić, że w przypadku istotnej nietolerancji na lek należy podjąć odpowiednie kroki aby chorzy nie odstawiali go całkowicie tylko przyjmowali w niestandardowy, ograniczony sposób – tak w zakresie częstości przyjmowania, jak i dawki. Jest to wyjście bardziej zalecane niż całkowite pozba-

wienie chorych możliwości leczenia statynami i ich korzystnych właściwości na zdrowie i długość życia.

Adres do korespondencji:

✉ Dariusz Kozłowski
 Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca
 II Katedra Kardiologii
 Gdański Uniwersytet Medyczny
 ul. Dębinki 7; 80-211 Gdańsk
 ☎ (+48 58) 349 39 10
 📧 dkozl@gumed.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Kozłowski D. Miejsce statyn we współczesnej kardiologii. *Folia Cardiol Excerpta* 2008;3:55-61.
2. Neaton JD, Wenworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1992;152:56-64.
3. Banach M, Filipiak JK, Opolski K. Aktualny stan wiedzy na temat statyn. Poznań: Termedia Wydawnictwa Medyczne; 2013.
4. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
6. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159-219.
7. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013;34:3035-87.
8. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:11725.
9. Graham DI, Staffa IA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004;292:2585-90.
10. Tomlinson SS, Mangione KK. Potential adverse effects of statins on muscle. *Phys Ther* 2005;85:459-65.
11. Vasudevan AR, Hamirani YS, Jones PH. Safety of statins: effects on muscle and the liver. *Cleve Clin J Med* 2005;72:990-1001.
12. Mampuya WM, Frid D, Rocco M, et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. *Am Heart J* 2013;166:597-603.