

Simwastatyna w prewencji powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca

Simvastatin in prevention of cardiovascular complications in subjects with ischaemic heart disease

Dariusz Kozłowski, Olga Staszak, Adam Kowalczyk, Grzegorz Raczak

Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, II Katedra Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Choroba niedokrwienna serca wiąże się ze znacznie zwiększonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych. Celem współcześnie rozumianego postępowania profilaktycznego prowadzącego do redukcji tego ryzyka powinno być: zwalczanie palenia tytoniu, zwiększenie aktywności fizycznej, zwalczanie otyłości, stosowanie odpowiedniej diety, leczenie nadciśnienia tętniczego, korekta profilu lipidowego oraz leczenie cukrzycy. Tak zdefiniowany cel, znalazł swoje odbicie w wytycznych zarówno europejskiego (European Society of Cardiology), jak i amerykańskich (*American College of Cardiology i American Heart Association*) towarzystw kardiologicznych. *Geriatrics 2010; 4: 15-20.*

Słowa kluczowe: choroba niedokrwienna serca, ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, modyfikacja stylu życia, leczenie farmakologiczne

Summary

Ischaemic heart disease is connected with considerably higher risk of cardiovascular incidents. The purpose of modern prevention proceedings should be: smoking cessation, increase of physical activity, fight against obesity, use of appropriate diet, treatment of hypertension, correction of the lipid profile and the treatment of diabetes. These defined objectives were reflected in the guidelines of european (the European Society of Cardiology) and both U.S. (the American College of Cardiology and the American Heart Association) cardiac societies. *Geriatrics 2010; 4: 15-20.*

Keywords: ischaemic heart disease, risk of cardiovascular incidents, lifestyle modification, pharmacological treatment

Wstęp

Choroba niedokrwienna serca spowodowana jest zwężeniem tętnic wieńcowych w następstwie powstałych w ich świetle zmian. Główną zmianą doprowadzającą do stenozы naczynia jest blaszka miażdżycowa. Stanowi ona wyraz odpowiedzi naczynia na procesy uszkodzające ścianę naczynia. Od jej morfologii i stabilności zależy obraz kliniczny choroby niedokrwiennej serca. Kliniczna manifestacja we wczesnych etapach miażdżycy jest bezobjawowa, zaś blaszka z uformowanym rdzeniem i czapczką stanowi wyraz stabilnej

choroby niedokrwiennej serca. Jej pęknięcie i zakrzep objawia się niestabilną chorobą niedokrwienną serca lub zawałem serca [1].

Choroba wieńcowa, zwana inaczej dławicą piersiową bądź dusznicą bolesną, jest objawem niedrożności tętnic wieńcowych prowadzących do przemijającego niedokrwienia mięśnia sercowego. Niedokrwieniem określamy ograniczenie podaży tlenu i substancji odżywczych do narządu w wyniku zwężenia odżywiającego go naczynia. Do niedokrwienia serca dochodzi wtedy, kiedy zapotrzebowanie na tlen przewyższa jego podaż. Może być to wynikiem zwężenia miażdżycy-

wego tętnic wieńcowych, ale również zakrzepicy tych tętnic, ich skurczu czy procesu zapalnego. O stabilności dusznicy bolesnej decyduje powolny rozwój miażdżycy i morfologia blaszki miażdżycowej. Za stabilną blaszkę uważa się taką, która rzadko ulega uszkodzeniu a to oznacza, że procesy zapalne toczące się w niej są minimalne. Typowym wówczas objawem, i praktycznie jedynym, jest ból, który występuje przy wysiłku.

Czynniki ryzyka stabilnej choroby niedokrwiennej serca

Leczenie stabilnej choroby niedokrwiennej serca obejmuje przede wszystkim zwalczanie czynników ryzyka [2]. Do głównych należy eliminacja palenia tytoniu, skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego, uzyskanie optymalnego poziomu lipidów, skuteczne leczenie cukrzycy, normalizacja wagi ciała i prozdrowotny styl życia. Równocześnie należy wdrożyć leczenie farmakologiczne. Obejmuje ono leki poprawiające rokowanie, a więc obniżające śmiertelność i poprawiające jakość życia [3]. Do pierwszej grupy należy zaliczyć leki przeciwplatekcyjne, beta-adrenolityki, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, statyny. Do drugiej zaś azotany, blokery kanału wapniowego, syndoiminy, diuretyki i leki o działaniu metabolicznym.

U wszystkich pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową (z wyjątkiem dławicy Prinzmetal'a) należy prowadzić przewlekłą terapię beta-adrenolitykiem w celu ograniczenia niedokrwienia, zapobiegania zawałom i poprawy przeżywalności. Nie ma wątpliwości co do skuteczności tej grupy leków w zmniejszaniu częstości epizodów dławicowych mimo braku badań z randomizacją - potwierdzających jej korzystny wpływ na redukcję poważnych incydentów sercowo-naczyniowych w stabilnej chorobie niedokrwiennej serca. Retrospektywna analiza badań dowiodła, iż stosowanie tej grupy leków wiąże się ze zmniejszeniem śmiertelności niezależnie od wieku, rasy, choroby płuc, ciśnienia tętniczego, cukrzycy, frakcji wyrzutowej czy częstości rytmu serca (klasa IA). Przeprowadzono również szereg ciekawych badań z ACEi, które pozwoliły na znalezienie ich miejsca w leczeniu chorych z chorobą niedokrwinną serca. Badania te dowiodły, że wieńcowe działanie ACEi zmniejsza o 22% całkowite ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego i o 37% zmniejsza zagrożenia nagłym zgonem sercowym (klasa IA). Również stosowanie statyn jest w pierw-

szej klasie zaleceń (IA). Przez takie działanie dążymy do obniżenia cholesterolu całkowitego do poziomu mniej niż 175 mg/dl i cholesterolu LDL mniej niż 100 mg/dl. W tej grupie leków dokonano analizy 14 dużych randomizowanych badań, które udowodniły, że zmniejszenie cholesterolu LDL o 38 mg/dl w ciągu pięcioletniej obserwacji daje redukcję 12% całkowitej śmiertelności, 23% zmniejszenia ryzyka wystąpienia zawału serca i 24% zmniejszenie potrzeby wykonania zabiegu PTCA (simwastatyna 20-40 mg). Ponadto stosuje się leki przeciwplatekcyjne. Kwas acetylosalicylowy znajduje szerokie zastosowanie w leczeniu stabilnej i niestabilnej choroby niedokrwiennej serca, w profilaktyce powikłań zawałowych a zwłaszcza w prewencji wystąpienia powtórnego zawału i nagłego zgonu sercowego. Dawka 75-150 mg/dobę wydaje się być optymalna, ponieważ stopień redukcji ryzyka względnego po podaniu aspiryny maleje podczas zastosowania zarówno dawek mniejszych jak i większych. Pozostałe grupy leków, pomimo możliwości ich szerokiego stosowania stanowią grupę leków poprawiających jakość życia [4].

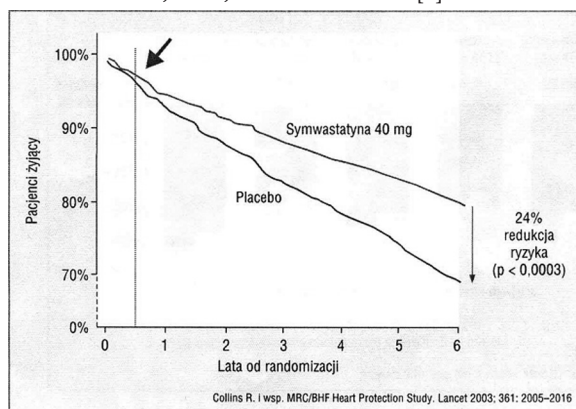
W niniejszym artykule skupimy swoją uwagę głównie na terapii hipolipemizującej. Przede wszystkim, dlatego że hiperlipidemia wg WHO zajmuje trzecie miejsce pod względem wszystkich przyczyn zgonów w populacji na całym świecie. Okazuje się, że również w Polsce na podstawie badania POLSCREEN obejmującego 1 milion chorych, częstość występowania hiperlipidemii jest podobna [5]. Co więcej, w oparciu o analizę chorych z pierwszej dekady współczesnego wieku odsetek osób z zaburzeniami lipidowymi niebezpiecznie zwiększył się z poziomu 63% do 89%. Dlatego też problem hiperlipidemii, także w stabilnej chorobie wieńcowej, jest nadal bardzo ważny i wymaga pilnego rozwiązania. Tym bardziej, że współczesne leczenie zaburzeń lipidowych powinno stanowić wyzwanie nie tylko dla lekarzy specjalistów kardiologii, ale również dla lekarzy rodzinnych.

Działanie statyn jest powszechnie znane i wiadomo, że zahamowanie aktywności reduktazy HMG-CoA wpływa na obniżanie stężenia cholesterolu frakcji LDL. Zablokowanie bowiem drogi wewnątrzwątrobowej prowadzi do obniżenia poziomu cząstek LDL i cholesterolu całkowitego. Wynika to ze wzrostu gęstości receptorów komórkowych wychytujących cząstki lipidów zawierających cholesterol, a dzięki zwiększonej liczbie tych receptorów - szybszego usuwania cholesterolu LDL z krwioobiegu.

Leczenie hiperlipidemii

Na przestrzeni lat publikowanych było wiele badań dotyczących leczenia hiperlipidemii.

Statyny oceniano u osób z chorobą wieńcową (WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS, HPS - prewencja pierwotna, 4S, CARE, LIPID, HPS - prewencja wtórna), w ostrych zespołach wieńcowych (A to Z, PACT, MIRACL), z nadciśnieniem tętniczym (ASCOT, HPS, PROSPER, ALLHAT), z cukrzycą (CARE, LIPID, HPS) czy potwierdzoną za pomocą obiektywnych badań miażdżycą naczyniową (LIPS, PROVE- IT, REVERSAL). Jak widać, jest to duża grupa badań i co się z tym wiąże - wiele różnych punktów końcowych. Jednak od czasu przełomowej publikacji Lauera i Topola [6] wiadomo, że mimo stosowania różnych punktów końcowych najważniejsza jest ocena śmiertelności ogólnej. Jedynie bowiem śmiertelność całkowita jest obiektywnym, istotnym klinicznie i niepodlegającym wpływowi różnych czynników zakłócających, punktem końcowym. W przeprowadzonych badaniach dość szybko ustalono wpływ leczenia na śmiertelność, bo jest ona znacznie zwiększona u chorych na chorobę niedokrwienną serca. Najważniejsze badania w tym zakresie to: 4S, HPS, LIPID i CARDS [7].



Rycina 1. Redukcja ryzyka śmiertelności całkowitej w badaniu 4S [11]

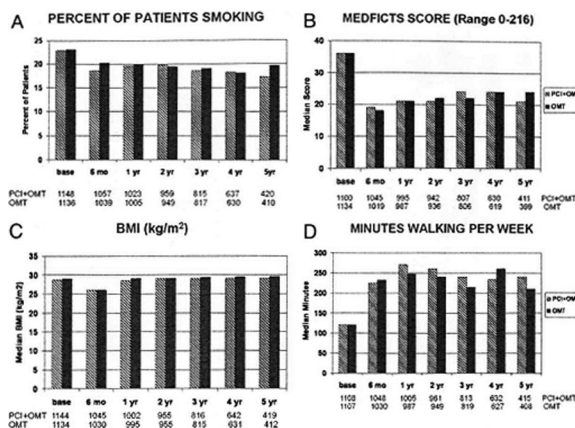
W badaniu **HPS** (*Herat Protection Study*), którym objęto 20536 pacjentów udowodniono, że 5-letnie stosowanie simwastatyny zmniejszyło ryzyko zgonu i poważnych incydentów naczyniowych (rycina 1). Do tych ostatnich korzyści zaliczono zmniejszenie ryzyka poważnego incydentu wieńcowego, udaru mózgu i innych poważnych incydentów naczyniowych. Dodatkowo stwierdzono, że korzyści wynikające ze

stosowania simwastatyny nie zależały od wyjściowych stężeń cholesterolu frakcji LDL [8]. Niezależnie od tego czy wyjściowy poziom LDL wynosił 130 czy 90 mg/dl to obniżenie go odpowiednio do 100 mg/dl i 60 mg/dl dawały istotne korzyści klinicznych.

Jak ważne jest podawanie statyn chorym ze stabilną chorobą niedokrwienną serca pokazało w 2007 r. badanie **COURAGE** (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*) [9]. W czasie kilkuletniej obserwacji (ok. 4.6 lat) nie odnotowano różnicy w częstości występowania głównego punktu końcowego. Punktem najważniejszym, podobnie jak w innych badaniach z zakresu EBM, był zgon z jakiegokolwiek przyczyny, czyli śmiertelność całkowita oraz zawał serca nie zakończony zgonem. Badanie COURAGE pokazało więc w oczywisty sposób, że podstawą leczenia jest intensywne, dobrze zaplanowane, przeprowadzone i systematycznie kontrolowane farmakoterapia. W badaniu tym bowiem porównano dwie grupy pacjentów: grupę leczoną angioplastyką wieńcową (PTCA) przy równoczesnym stosowaniu optymalnej farmakoterapii, z grupą leczoną tylko farmakologicznie. Jak widać warunkiem powodzenia terapii było rygorystyczne przestrzeganie terapii, tj. wszystkich zaleceń farmakologicznych, jak i nefarmakologicznych. Zabieg angioplastyki był jedną z możliwych opcji terapeutycznych stosowanych w czasie intensywnego leczenia farmakologicznego. Badanie to pokazało, że intensywne optymalne farmakoterapia jest skuteczna na równi z angioplastyką wieńcową w stabilnej chorobie wieńcowej. W obecnym, 2010 roku ukazało się kolejne badanie oparte na powyższym tzw. **COURAGE-II**, które miało sprawdzić wpływ stosowanej terapii na modyfikację czynników ryzyka. Przypomnieć należy, że w badanych grupach oryginalnego badania, pochodzącego z 2007 roku, wszyscy pacjenci zmienili swój tryb życia i zastosowali się do podstawowego wymogu leczenia nefarmakologicznego. Poza tym dodatkowo byli oni edukowani w zakresie prozdrowotnego trybu życia, ale także w rozpoznawaniu objawów zaostrzeń choroby niedokrwiennej serca i również działań niepożądanych leków. Niezwykle ważną rzeczą była również edukacja lekarzy prowadzących tych chorych. Dzięki temu powstał bezwzględnie najlepszy pod względem spójności protokół badawczy, nadal unikalny w skali światowej. Obecne badanie COURAGE-II [10] miało przede wszystkim sprawdzić wpływ długotrwałego leczenia na redukcję czynników ryzyka. W związku z powyższym, podobnie jak

wcześniej, analizie poddano dwie grupy: intensywnie leczoną farmakologicznie oraz grupę po angioplastyce wieńcowej. Oceniano wpływ leczenia na zmianę stylu życia pacjentów leczonych inwazyjnie i nieinwazyjnie. Obserwowano grupę 2287 pacjentów. Na początku badania grupy nie różniły się istotnie pod względem występowania czynników ryzyka. Stwierdzono, że zmniejszyła się liczba palaczy z 23% do 19% oraz osób, które zmniejszyły zapotrzebowanie kaloryczne o ponad 7% (zwiększono przyjmowanie WKT). Zwiększyła się też liczba pacjentów, którzy przyjmowali kwasy omega-3 z 46% do 80% ($p<0,001$) (rycina 2). Zwiększyła się też aktywność fizyczna pacjentów. Okazało się, że 66% pacjentów (wzrost z 58% istotnie statystycznie ($p<0,001$)) zwiększyło swoją aktywność fizyczną o ponad 160 minut na tydzień. Kolejną rzeczą dość istotną był BMI, który niestety wzrósł z 28,8 do 29,3 przy $p<0,001$. W porównaniu z badaniem wyjściowym farmakologia była bardziej intensyfikowana i leczenie przeciwplatek zwiększyło się o 9% (87%→96%), przyjmowanie beta-blokerów o 16% (wzrost z 69% do 85%), przyjmowanie blokerów układu RAA zwiększyło się bardzo znacznie, bo o 26% (46%→72%) i statyn najbardziej, bo o 29% (64%→93%). W analizie parametrów hemodynamicznych u chorych stwierdzono obniżenie się skurczowego ciśnienia tętniczego średnio ze $131 \pm 0,49$ mmHg do $123 \pm 0,88$ mmHg. Również obniżył się, istotnie statystycznie poziom LDL ze $101 \pm 0,83$ mg/dl do $72 \pm 0,88$ mg/dl. Autorzy wysnuli więc wniosek, że prewencja wtórna w obydwu grupach pacjentów prowadzona zarówno przez lekarzy, jak i pielęgniarki powodowała znaczącą poprawę czynników ryzyka. Oznacza to, że optymalna farmakoterapia, która wynikała z badania COURAGE stanowi współcześnie efektywny i bardzo skuteczny model prewencji wtórnej wśród pacjentów z przewlekłą chorobą niedokrwienną serca [10].

Oprócz niepodważalnej roli statyn w prewencji wtórnej choroby niedokrwiennej serca, powszechnie wiadomo, że mają one ugruntowane znaczenie także u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą. Cukrzyca stanowi jedno z największych wyzwań współczesnej terapii. Wynika to z bardzo dużej śmiertelności wśród osób, u których rozpoznano tę chorobę, a dodatkowo z upośledzenia jakości życia. Trudno sobie bowiem wyobrazić chorobę powodującą większą liczbę powikłań niż cukrzyca, od mikroangiopatii, poprzez nefropatię, neuropatię aż do makroangiopatii. Szybkie, skuteczne i zarazem wieloprofilowe leczenie ma więc ogromne znaczenie [11].

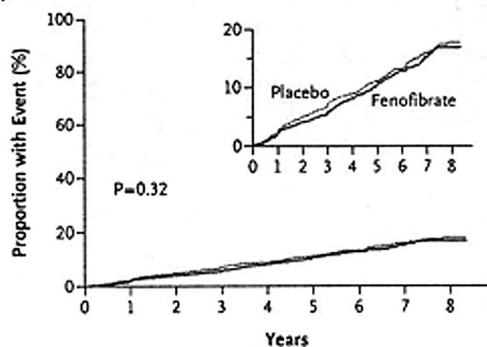


Rycina 2. Zmiany czynników ryzyka w obydwu grupach pacjentów, na terapii kontynuowanej z badania COURAGE-II [10]

Kolejnym nowym badaniem z tego zakresu, gdzie zastosowano i porównano hipolipemizującą terapię kombinowaną u chorych z cukrzycą typu 2, jest badanie ACCORD [12]. Ze względu na heterogeniczność profilu lipidowego u chorych z cukrzycą w badaniu ACCORD Study Group (*The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) postanowiono zbadać, czy leczenie kombinowane statyna plus fibrat jest lepsze niż monoterapia statyną i czy dodatkowo wpływa na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z podwyższonym i wysokim ryzykiem (czyli z cukrzycą typu 2). Zrandomizowano 5518 pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy byli leczeni simwastatyną bądź kombinacją simwastatyna i fenofibrat. Obserwacja trwała 4.7 lat, a pierwotnym punktem końcowym było wystąpienie zawału serca nie zakończonego zgonem, udaru nie zakończonego zgonem bądź zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (złożony punkt końcowy). Na podstawie badań, których wyniki opublikowano w bieżącym roku stwierdzono, że roczne występowanie pierwotnego punktu końcowego w grupie fenofibrat + simwastatyna było na poziomie 2,2%, a w grupie placebo + simwastatyna 2,4% ($p=0,32$) (rycina 3). Nie było więc różnic istotnie statystycznych pomiędzy tymi dwoma grupami w aspekcie prewencji wtórnej. Jeśli chodzi o zgony to w grupie dołączonego fenofibratu było to 1,5% a w grupie dołączonego do simwastatyny placebo 1,6% (również statystycznie nieistotne, $p=0,33$). Odpowiednia analiza podgrup pokazała pewną heterogeniczność w uzyskaniu efektów leczniczych w aspekcie płci większą korzyść uzyskiwali mężczyźni, ($p=0,001$) i również interakcji dotyczących profilu lipi-

dowego (wysoki poziom trójglicerydów i niski poziom HDL, $p=0,057$). Na podstawie tych badań stwierdzono, że leczenie złożone fenofibrat z simwastatyną nie redukuje istotnie zakończonych zgonem incydentów sercowo-naczyniowych, nie zakończonych zgonem incydentów, zawału serca czy udarów w porównaniu z grupą leczoną samą simwastatyną. Dlatego też głównym wnioskiem, który wysnuli autorzy badania było stwierdzenie, że stosowanie terapii kombinowanej (fenofibrat i simwastatyna) celem redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego nie daje przesłanek do tego, aby rutynowo stosować taką terapię. Badanie to jest bardzo ważne bowiem pokazuje przede wszystkim, że wszyscy pacjenci przyjmowali simwastatynę w różnych dawkach, aby spełnić standardy prewencji wtórnej AHA/ACC. Średnia dawka simwastatyny nie była jednak wysoka, wynosiła średnio 22.3-22.4 mg. Odpowiednie dane zawiera rycina 3.

A Primary Outcome



No. at Risk									
Fenofibrate	2765	2644	2565	2485	1981	1160	412	249	137
Placebo	2753	2634	2528	2442	1979	1161	395	245	131

Rycina 3. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące osiągnięcie złożonych punktów końcowych w badaniu ACCORD [12]

Na zakończenie chciałbym przedstawić badanie szwedzkie o bardzo prowokującym tytule *Saving lives, money and resources* [13], które odnosiły się do kosztów terapii angioplastyką wieńcową i intensywnej farmakoterapii chorych po zawale mięśnia sercowego. Najciekawszym spostrzeżeniem przedstawionym w tabeli 1 jest analiza pokazująca ile leków przyjmują chorzy po zawale serca w ciągu 28 dni po incydencie.

Jak widać z tabeli 1 aż 819 chorych nie przyjmowało żadnych leków należących do grupy ACE, inhibitorów kwasu acetylosalicylowego, beta-blokerów, klopidogrelu i simwastatyny. Natomiast w całkowitej

grupie pacjentów (4 tys. osób) liczba przyjmowanych tabletek systematycznie zwiększa się i najczęściej chorzy ci przyjmowali kwas acetylosalicylowy 2200 osób, następnie beta-bloker 2400 osób i na trzecim miejscu simwastatynę 1500 osób. Zadziwiające jest że klopidogrel (1400 osób) i ACE inhibitory (1200 osób) są na miejscach końcowych. Autorzy tego artykułu pokazują również jak wpływa intensywne leczenie farmakologiczne na średni pobyt chorych w szpitalu z powodu zawału mięśnia sercowego i co przedstawione jest w tabeli 2.

Tabela 1. Liczba i rodzaj najczęściej przepisywanych leków w ciągu 28 dni po incydencie zawału serca [13]

No. of drugs	No. of patients	ACE-inhibitors	ASA	Beta-blockers	Simvastatin	Clopidogrel
0	819					
1	499	50	122	190	25	70
2	722	134	411	509	112	150
3	687	273	492	569	306	246
4	715	311	632	657	575	474
5	496	437	478	490	449	457
6	71	58	70	71	61	70
Total	4,009	1,263	2,205	2,486	1,528	1,467

Tabela 2. Charakterystyka pacjentów, którzy przeżyli 28 dni od incydentu zawału serca i przyjmowali dane grupy leków [13]

Drug group	Median days in hospital for index MI*	Number of patients	Mean age	SD
All patients	7	4,009	73.6	12.8
Beta-blockers	7	2,471	73.0	12.8
Calcium-blockers	8	378	75.9	11.8
ACE inhibitors	7	1,263	71.6	12.1
ARB	8	218	74.0	11.3
Simvastatin	6	1,528	68.3	11.9
Non-generic statins ^b	7	116	67.3	12.4
Fibrates	8	17	69.9	11.8
Ezetimib	11	7	62.7	12.8
ASA	7	2,205	72.5	13.4
Clopidogrel	6	1,467	68.2	12.3
LMWH	10	85	72.2	10.3
No drug	11	826	73.9	13.2

Z tabeli 2 wynika, że najkrótszy pobyt w szpitalu miały osoby, u których stosowano właśnie klopidogrel i simwastatynę (mediana hospitalizacji 6 dni), zaś najdłuższy, kiedy nie stosowano żadnych leków (mediana 11 dni). Koszty terapii, to oczywiście kolejny problem, który należałoby omówić ale brak w artykule danych polskich. W przedstawionym opracowaniu, w oparciu o dane z WHO, na pierwszym miejscu jest

Luksemburg szczytający się nakładem 5 tys. dolarów na głowę mieszkańca na rok, zaś najniżej Portugalia 1800 dolarów. Warto jednak stwierdzić, że niezależnie od tego, jakie nakłady ponosimy w Polsce to są one coraz większe tak w zakresie kardiologii inwazyjnej jak i zachowawczej. W świetle badań przytoczonych powyżej powinniśmy bezwzględnie przestrzegać standardów leczenia farmakologicznego. Jak to jest w istocie - pokazują badania STOK i SPOK przeprowadzone przez Warszawski Uniwersytet Medyczny. Odpowiedni poziom TC i LDL osiąga jedynie 13% chorych. Można byłoby zastanawiać się, czy jest to wina bardziej pacjenta, czy tzw. bezwładności klinicznej (czyli lekarza). Dlatego ze szczególnym naciskiem należy podkreślić, że wybierając odpowiednie leki, w tym statynę, musimy uwzględnić całość obrazu klinicznego i ryzyko zgonu dla konkretnego chorego. Nie wystarczy też wybrać odpowiedniej statyny o udowodnionym wpływie na zmniejszenie śmiertelności, należy ją jeszcze zastosować w odpowiedniej dawce [14,15]. Opierając się bowiem na wynikach badań należy pamiętać, że powinno się uzyskać u pacjentów ten sam efekt kliniczny, który uzyskano w danym

badaniu klinicznym. Aby uzyskać ten sam procent zmniejszenia zgonów, należy stosować takie same dawki leków, jakie właśnie były stosowane w tym badaniu. Podając lek w nieodpowiedniej dawce nie możemy oczekiwać takich samych efektów, jakie osiągnęli badacze w kontrolowanych i randomizowanych badaniach [16]. Musi obowiązywać zasada, że leki należy stosować w dawkach, dla jakich wykazano korzystne efekty a odstępstwo od tej zasady nie powinno mieć miejsca. Dlatego też o takie postępowanie terapeutyczne apelują wszystkie towarzystwa kardiologiczne na świecie, nakazując swoim członkom leczenie wg jasno określonych standardów, które wypływają z zasad zgodnych z *evidence based medicine*.

Adres do korespondencji
 Dariusz Kozłowski
 Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca
 II Katedra Kardiologii
 Gdański Uniwersytet Medyczny
 ul. Dębinki 7; 80-211 Gdańsk
 Tel.: (+48 58) 349 39 10
 E-mail: dkozl@gumed.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Kozłowski D, Bidzan L. Psychokardiologia w przypadkach. Warszawa: Wydawnictwo Akademia Medycyny; 2008.
2. Guidelines of the Prevention Committee of the Polish Cardiac Society. Prevention of coronary heart disease. *Kardiol Pol* 2000;53(Supp. I):1-48.
3. Banasiak W, Gielerak G, Ponikowski P. Stabilna choroba wieńcowa. Trudne pytania i wątpliwości kliniczne. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2008.
4. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341-81.
5. Cieśliński A, Pająk P, Podolec A. Rynkiewicz (red.) POLSCREEN – Ogólnopolski Program Prewencji Choroby Wieńcowej. Poznań: Wydawnictwo Termedia; 2006.
6. Lauer M, Topol E. Clinical trials – multipletreatment, multiple end points, and multiple lessons. *JAMA* 2003;289:2575-7.
7. Lazara R. From first class to third class - lessons from clinical trials. *Am. J Cardiol* 1996;78:28-33.
8. Banach M, Okoński P. Statyny w leczeniu chorób układu krążenia. *Lekarz* 2003;11:30-4.
9. Kereiakes DJ, Teirstein PS, Sarembock IJ, et al. The truth and consequences of the COURAGE trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1598-603.
10. Maron DJ, Boden WE, O'Rourke RA, Hartigan PM, Calfas KJ i wsp. Intensive multifactorial intervention for stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1348-58.
11. Kozłowski D. Miejsce statyn we współczesnej kardiologii. *Folia Cardiologica Excerpta* 2008;3:55-61.
12. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC i wsp. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 10.1056/NEJMoa1001282, March 14, at NEJM. Org.
13. Wilhelmssen L, Welin L, Odén A, Björnberg A. Saving lives, money and resources: drug and CABG/PCI use after myocardial infarction in a Swedish record-linkage study. *Eur J Health Econ* 2010;11:177-84.
14. Farmer JD. Statins and myotoxicity. *Curr Ather Rep* 2003;5:96-8.
15. Furberg CD, Herrington DM, Psaty BM. Are drugs within a class interchangeable? *Lancet* 1999;354:1202-4.
16. La Rosa JC. Effect of statins on risk of coronary disease. A metaanalysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340-6.