

## Nowe cele terapeutyczne i zastosowanie wysokich dawek statyn w leczeniu dyslipidemii – porównanie wytycznych europejskich i amerykańskich

### *New therapeutic goals and the use of high doses of statins in management of dyslipidaemias – the comparison of European and American guidelines*

Małgorzata Mierzejewska, Marcin Grabowski

I Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Warszawski Uniwersytet Medyczny

#### Streszczenie

Statyny należą do grup leków najszerzej zbadanych pod względem prewencji chorób sercowo-naczyniowych, jednakże ich głównym zastosowaniem jest leczenie dyslipidemii poprzez zmniejszanie biosyntezy cholesterolu i zwiększony wychwyt z krwi lipoprotein małej gęstości, czyli LDL. Najbardziej znanymi działaniami niepożądanymi statyn są objawy mięśniowe, w skrajnych przypadkach mogące prowadzić do rhabdomyolizy. W artykule zestawiono ze sobą wytyczne ESC/EAC z roku 2019 i 2016 na temat leczenia dyslipidemii z użyciem statyn, biorąc pod uwagę nowe cele terapeutyczne. Przedstawiono także wytyczne AHA/ACC dotyczące prewencji pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych i znaczenia statynoterapii w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia tychże chorób, zawierając w tym również informacje o znaczeniu wskaźnika obecności zwapniałych ognisk miażdżycy w obrębie tętnic wieńcowych, czyli *coronary artery calcium score*. (*Farm Współ 2019; 12: 194-198*)

*Słowa kluczowe: statyny, dyslipidemia, wytyczne, zalecenia, ESC/EAC, AHA/ACC, prewencja chorób sercowo-naczyniowych*

#### Abstract

Statins have been one of the most widely studied drugs in terms of prevention of cardiovascular diseases as they are mainly used in management of dyslipidemias by reducing cholesterol biosynthesis and increasing uptake of low density lipoproteins (LDL). The most well-known adverse effects of statins include muscle symptoms which may lead to a severe form of myopathy – rhabdomyolysis. This article compares the ESC/EAC guidelines of 2019 and 2016 on management of dyslipidaemias using statins by taking into account new therapeutic goals. AHA/ACC guidelines for primary prevention of cardiovascular diseases and the importance of statin therapy in reducing the risk of these diseases are also presented, including information on the importance of coronary artery calcium score – indicator of presence of calcified atherosclerotic foci within the coronary arteries. (*Farm Współ 2019; 12: 194-198*)

*Keywords: statins, dyslipidaemia, guidelines, recommendations, ESC/EAC, AHA/ACC, prevention of cardiovascular diseases*

Statyny, czyli leki zmniejszające biosyntezę cholesterolu poprzez hamowanie aktywności reduktazy HMG-CoA, stosowane są w leczeniu dyslipidemii – zarówno w przypadku hipercholesterolemii, jak i w leczeniu hipertriglicerydemii [1,2]. Poprzez zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia cholesterolu i mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego dochodzi do zwiększenia ekspresji receptora dla lipoprotein małej gęstości, czyli LDLR, co skutkuje zwiększonym wychwytem lipoprotein LDL z krwi [1].

Leki te, należą do grupy najszerzej zbadanych pod kątem prewencji pierwotnej, jak i wtórnej chorób sercowo-naczyniowych, a ich skuteczność jest niezależna od płci i wieku – wykazano też, że mogą spowalniać progresję a nawet wpływać na zmniejszenie rozległości zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. W badaniach eksperymentalnych i klinicznych wykazano także możliwe działanie przeciwzapalne i przeciwutleniające statyn [1].

Tabela I. Porównanie wytycznych europejskich ESC/EAC w leczeniu dyslipidemii z roku 2019 i 2016 oraz zastawienie ich z grupami pacjentów o bardzo wysokim, wysokim, umiarkowanym i niskim ryzyku sercowo-naczyniowym

Klasy zaleceń: I – wskazane, IIa – należy rozważyć, IIb – można rozważyć, III – niezalecane.

Table I. Comparison of 2019 and 2016 ESC/EAC Guidelines for Management of Dyslipidemias in various cardiovascular risk groups of patients – very high, high, moderate and low-risk  
Recommendation classes: I – recommended, IIa – should be considered, IIb – may be considered, III – not recommended.

Ryzyko grupy pacjentów	Porównanie wytycznych	2019 ESC/EAC	Klasa zaleceń (2019 ESC/EAC)	2016 ESC/EAC	Klasa zaleceń (2016 ESC/EAC)
Bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe		Zmniejszenie poziomu LDL o co najmniej 50% jego wartości początkowej; celem jest utrzymanie go na poziomie <b>&lt; 1,4 mmol/l</b> (< 55 mg/dl)	Klasa I	Docelowe stężenie LDL-C < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) lub jego zmniejszenie o $\geq$ 50%, jeżeli początkowe stężenie LDL wynosi 1,8-3,5 mmol/l (70-135 mg/dl)	Klasa I
Wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe		Redukcja poziomu LDL o co najmniej 50% jego wartości początkowej; celem jest osiągnięcie jego wartości <b>&lt; 1,8 mmol/l</b> (70 mg/dl)	Klasa I	Docelowe stężenie LDL-C < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) lub jego zmniejszenie o $\geq$ 50%, jeżeli początkowe stężenie LDL wynosi 2,6-5,2 mmol/l (100-200 mg/dl)	Klasa I
Umiarkowane ryzyko sercowo-naczyniowe		Należy rozważyć osiągnięcie wartości LDL na poziomie <b>&lt; 2,6 mmol/l</b> (< 100 mg/dl)	Klasa IIa	Należy rozważyć osiągnięcie wartości LDL na poziomie <b>&lt; 3,0 mmol/l</b> (115 mg/dl)	Klasa IIa
Niskie ryzyko sercowo-naczyniowe		Można rozważyć osiągnięcie wartości LDL na poziomie <b>&lt; 3,0 mmol/l</b> (116 mg/dl)	Klasa IIb	Należy rozważyć osiągnięcie wartości LDL na poziomie <b>&lt; 3,0 mmol/l</b> (115 mg/dl)	Klasa IIa

Źródło/Source: na podstawie [5,6].

W kwestii działań niepożądanych należy brać pod uwagę przede wszystkim objawy mięśniowe, takie jak bóle mięśni czy ich bolesność uciskowa, tak zwana mialgia, którym zwykle nie towarzyszy wzrost aktywności kinazy kreatynowej (CK). Jednakże, gdy aktywność CK zwiększa się co najmniej dziesięciokrotnie i towarzyszy temu mioglobulinuria, możemy mieć do czynienia z rabdomiolizą, czyli najcięższą postacią miopatii wywołaną przez statyny [1]. Częstość tego zjawiska można oceniać na prawdopodobieństwo, że w ciągu 100000 pacjentolat leczenia może wystąpić 1 do 3 przypadków rabdomiolizy [3]. Badania skierowane na ocenę wpływu statyn na objawy mięśniowe wykazały, że częstość tych dolegliwości wynosi ok. 5% [4].

U pacjentów leczonych szczególnie dużymi dawkami statyn należy także brać pod uwagę zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2, możliwy niewielki wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej

(ALAT) w osoczu oraz interakcje z innymi lekami, takimi jak leki przeciwinfekcyjne, antagoniści wapnia oraz inne substancje metabolizowane za pośrednictwem cytochromu P450, czyli układu CYP. Ponadto jednoczesne stosowanie fibratów podczas terapii statynami może zwiększać ryzyko wystąpienia miopatii [1].

U pacjentów z istotnym ryzykiem sercowo-naczyniowym i występującymi działaniami niepożądanymi należy rozważyć leczenie największą tolerowaną przez pacjenta dawką, zanim zrezygnuje się z licznych korzyści przyjmowania statyn – można także rozważyć alternatywne dawkowanie tego typu leków, na przykład poprzez stosowanie ich co drugi dzień lub kilka razy w tygodniu [1].

### Nowe cele terapeutyczne w leczeniu dyslipidemii

Według wytycznych europejskich ESC/EAC w leczeniu dyslipidemii z 2019 roku [5] pacjentom

z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej, zaleca się zmniejszenie poziomu LDL o co najmniej 50% jego wartości początkowej a celem jest utrzymanie go na poziomie niższym niż 1,4 mmol/l, czyli < 55 mg/dl w porównaniu z wytycznymi z 2016 roku [6] – kiedy celem terapii było osiągnięcie wartości < 1,8 mmol/l (70 mg/dl).

Według wytycznych z 2019 roku, w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, oprócz redukcji poziomu LDL o co najmniej 50% jego wartości początkowej celem jest osiągnięcie jego wartości poniżej 1,8 mmol/l, za to w wytycznych z 2016 roku jest to wartość poniżej 2,6 mmol/l (<100 mg/dl) u tej grupy pacjentów.

Obecnie, u pacjentów z umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym należy rozważyć osiągnięcie wartości <2,6 mmol/l (<100 mg/dl), a w przypadku pacjentów z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym można rozważyć utrzymanie tej wartości poniżej <3,0 mmol/l (115 mg/dl) – obecna wartość zalecana dla pacjentów z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym

według wytycznych z roku 2016 była wartością LDL zalecaną zarówno dla grupy pacjentów z ryzykiem umiarkowanym, jak i niskim [5,6].

W każdym przypadku bardzo istotna jest też zmiana trybu życia pacjenta – jest ona właściwie pierwszym krokiem, który należy podjąć w celu kontroli poziomu lipidów, jeżeli jednak kontrola ta nie jest możliwa, konieczne jest włączenie statyn [5].

### Redukcja ryzyka miażdżycy

Według wytycznych amerykańskich AHA/ACC dotyczących prewencji chorób sercowo-naczyniowych statynoterapia istotnie zmniejsza ryzyko ich wystąpienia – u dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz ze współistniejącą cukrzycą poziom LDL powinien być zredukowany o co najmniej 50%, natomiast u pacjentów z ryzykiem umiarkowanym – o 30%. U dorosłych pacjentów z cukrzycą, z wieloma czynnikami ryzyka zalecana jest terapia statynami o wysokiej intensywności, takimi jak atorwastatyna (40-80 mg) lub rosuwastatyna (20-40 mg), natomiast u pacjentów z ryzykiem umiarkowanym

Tabela II. Przedstawienie wytycznych amerykańskich AHA/ACC dotyczących prewencji pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych oraz zastawienie ich z poszczególnymi grupami pacjentów  
Klasy zaleceń: I – wskazane, IIa – należy rozważyć, IIb – można rozważyć, III – niezalecane.

Table II. AHA/ACC Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Diseases presented with particular patient groups.

Recommendation classes: I – recommended, IIa – should be considered, IIb – may be considered, III – not recommended.

Ryzyko grupy pacjentów	Wytyczne	2019 AHA/ACC	Klasa zaleceń (2019 AHA/ACC)
Wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe (> 20% ryzyka wystąpienia tego typu schorzeń w ciągu następnych 10 lat)		Poziom LDL powinien być zredukowany o co najmniej <b>50%</b>	Klasa I
Dorośli z umiarkowanym ryzykiem (7,5% - <20% 10-letniego ryzyka wystąpienia schorzenia sercowo-naczyniowego)		Poziom LDL powinien być zredukowany o co najmniej <b>30%</b> ; powinna być zalecona terapia statynami o umiarkowanej intensywności: simwastatyna (20-40 mg), prawastatyna (40-80 mg), lowastatyna (40 mg), atorwastatyna (10-20 mg) lub rosuwastatyna (5-10 mg)	Klasa I
Dorośli ze współistniejącą cukrzycą i wieloma czynnikami predysponującymi do choroby sercowo-naczyniowej		Poziom LDL powinien być zredukowany o co najmniej <b>50%</b> poprzez zastosowanie terapii statynami o wysokiej intensywności: atorwastatyna (40-80 mg) lub rosuwastatyna (20-40 mg)	Klasa IIa
Dorośli pomiędzy 40 a 75 r.ż. ze współistniejącą cukrzycą		Zalecane jest zastosowanie terapii statynami o umiarkowanej intensywności: simwastatyna (20-40 mg), prawastatyna (40-80 mg), lowastatyna (40 mg), atorwastatyna (10-20 mg) lub rosuwastatyna (5-10 mg)	Klasa I
Pacjenci pomiędzy 20 a 75 r.ż. z poziomem LDL utrzymującym się > 190 mg/dl (> 4,9 mmol/l)		Zaleca się zastosowanie maksymalnej tolerowanej dawki statyny	Klasa I

Źródło/Source: na podstawie [7].

oraz u pacjentów w wieku 40-75 lat i współistniejącą cukrzycą powinna być ona o umiarkowanej intensywności – tu można zastosować simwastatynę (20-40 mg), prawastatynę (40-80 mg) czy lowastatynę (40 mg) a także niższe dawki atorwastatyny (10-20 mg) lub rosuwastatyny (5-10 mg). Pacjenci w wieku od 20 do 75 lat z utrzymującym się poziomem LDL co najmniej 190 mg/dl powinni stosować maksymalną tolerowaną dawkę statyny [7].

W przypadku pacjentów z umiarkowanym ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych należy także brać pod uwagę czynniki predysponujące, takie jak: cukrzyca, występowanie chorób sercowo-naczyniowych w rodzinie oraz palenie papierosów, a także wskaźnik obecności zwapniałych ognisk miażdżycy w obrębie tętnic wieńcowych, tak zwany *coronary artery calcium score* [7].

Gdy wskaźnik ten wynosi co najmniej 100 należy włączyć statyny do terapii, natomiast jeżeli wynosi on od 1 do 99 terapię tę należy zastosować szczególnie w przypadku pacjentów powyżej 55 roku życia. Jeżeli natomiast u pacjentów wskaźnik ten jest zerowy zaleca się wstrzymanie od tego rodzaju terapii na 5 do 10 lat, jeżeli nie występują czynniki predysponujące do ryzyka [7].

Istotną grupą stanowią pacjenci na tak zwanym pograniczu ryzyka (*borderline risk*), czyli z ryzykiem wynoszącym 5%-<7,5%, że w ciągu następnych 10 lat

wystąpi u nich choroba o podłożu sercowo-naczyniowym – tutaj rozważenie statynoterapii o umiarkowanej intensywności jest kwestią bardzo indywidualną. O ile wiadome jest, że w przypadku niskiego ryzyka (<5%) należy położyć nacisk na zmianę trybu życia, a w przypadku ryzyka umiarkowanego (7,5%-<20%) zalecana jest terapia statynami o umiarkowanej intensywności, grupa pacjentów na pograniczu ryzyka jest niejako szarą strefą, której leczenie należy rozważać indywidualnie [7].

## Podsumowanie

Korzyści płynące ze statynoterapii nie ograniczają się jedynie do kontroli stężenia lipidów i do leczenia hipercholesterolemii – mają one też duże znaczenie w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, a nawet mogą przyczyniać się do regresji zmian miażdżycowych w obrębie tętnic wieńcowych. Ryzyko poważnego działania niepożądanego, jakim jest rhabdomyoliza, sprawia, że niektórzy pacjenci mogą obawiać się tego typu terapii – w takiej sytuacji zanim się z niej zrezygnuje, należy rozważyć możliwość zmniejszenia dawki do maksymalnej tolerowanej przez pacjenta, a także możliwość alternatywnego dawkowania. Obecne wytyczne w kwestii leczenia dyslipidemii wskazują nowe intensywniejsze cele terapeutyczne, dzięki czemu korzyściami z terapii statynami będzie mogła być objęta większa grupa pacjentów. Według

Tabela III. Przedstawienie znaczenia wskaźnika obecności zwapniałych ognisk miażdżycy w obrębie tętnic wieńcowych (*coronary artery calcium score*) na podstawie wytycznych AHA/ACC dotyczących prewencji pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych oraz zastawienie z docelową grupą pacjentów Klasy zaleceń: I – wskazane, IIa – należy rozważyć, IIb – można rozważyć, III – niezalecane.

Table III. Presentation of the importance of coronary artery calcium score based on AHA/ACC guidelines as the indicator of presence of calcified atherosclerosis foci within the coronary arteries for the group of patients with a moderate cardiovascular risk Recommendation classes: I – recommended, IIa – should be considered, IIb – may be considered, III – not recommended.

Ryzyko grupy pacjentów Coronary artery calcium score	Pacjenci z umiarkowanym ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych	Klasa zaleceń (2019 AHA/ACC)
100 i więcej	Zaleca się włączenie statyn do terapii	Klasa IIa
1-99	Terapię statynami należy zastosować szczególnie w przypadku pacjentów powyżej 55 roku życia	Klasa IIa
0	Zaleca się wstrzymanie od terapii na 5 do 10 lat jeżeli nie występują czynniki predysponujące	Klasa IIa

Źródło/Source: na podstawie [7]

wytycznych AHA/ACC z 2019 na temat pierwotnej prewencji chorób sercowo-naczyniowych w klasie IIa, czyli wśród zaleceń, które należy rozważyć, wzięto także pod uwagę wskaźnik obecności zwapniałych ognisk miażdżycy w obrębie tętnic wieńcowych, tak zwany *coronary artery calcium score*, który może stanowić dodatkowy parametr przy dostosowaniu indywidualnej terapii pacjentów z umiarkowanym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych.

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Marcin Grabowski – honoraria wykładowe od firm: Sandoz, Teva, Polpharma, Berlin-Chemie

Adres do korespondencji / Correspondence address  
✉ Marcin Grabowski  
I Katedra i Klinika Kardiologii  
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Warszawski  
Uniwersytet Medyczny  
ul. Banacha 1a; 02-097 Warszawa  
☎ (+48 22) 599 29 58  
✉ marcin.grabowski@wum.edu.pl

### Piśmiennictwo/References

1. Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku. *Kardiologia Polska*. 2016;74(11):1234-318; doi: 10.5603/KP.2016.0157.
2. Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med*. 2001 Oct-Dec;5(4):378-87.
3. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol*. 2006;97(8A):52C-60C.
4. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*. 2013;127:96-103.
5. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
6. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
7. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596-e646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678.