

FARMAKOTERAPIA CHOROÓB UKŁADU KRAŻENIA

Redaktor działu: prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon

Statyny — leki stosowane w Polsce wciąż za rzadko lub w zbyt małych dawkach

Statins — drugs used in Poland is still too rare or too low doses

Piotr Chruściel, Maciej Banach

Zakład Nadciśnienia Tętniczego Katedry Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Hipercholesterolemia jest najczęstszym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w populacji polskiej. Większość chorych nie ma świadomości obecności tego czynnika ryzyka, kolejna duża grupa pacjentów, mimo świadomości choroby, nie stosuje ani niefarmakologicznych, ani farmakologicznych metod obniżania stężenia cholesterolu. W artykule przedstawiono niepokojące dane epidemiologiczne dotyczące hipercholesterolemii w populacji polskiej, wskazując jednocześnie sposoby poprawienia diagnostyki i leczenia tego zaburzenia.

*Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (2), 99–105***Słowa kluczowe:** atorwastatyna, hipercholesterolemia, WOBASZ, NATPOL, POLKARD-SPOK, 3ST-POL**ABSTRACT**

Hypercholesterolaemia is the most common risk factor for cardiovascular disease in the Polish population. Most patients are not aware of the presence of this risk factor, while another large group of patients, despite being aware of the disease, does not apply neither non-pharmacological nor pharmacological methods of lowering cholesterol. In the article, the authors present alarming epidemiological data relating to hypercholesterolemia in the Polish population and point out ways to improve the diagnosis and treatment of this disorder.

*Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (2), 99–105***Key words:** atorvastatin, hypercholesterolaemia, WOBASZ, NATPOL, POLKARD-SPOK, 3ST-POL

Badania epidemiologiczne, które przeprowadzono w Polsce, wskazują, że hipercholesterolemia jest najczęstszym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Z uzyskanych danych wynika również, że leczenie tego zaburzenia jest w Polsce nieefektywne zarówno w odniesieniu do pierwotnej, jak i wtórnej pro-

filaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego. Nieskuteczność leczenia jest spowodowana wieloma powodami. Większość osób z hipercholesterolemią, czy w ogóle dyslipidemią, pozostaje niezdiagnozowana i nieświadoma choroby. Część osób z rozpoznanymi zaburzeniami lipidowymi nie stosuje żadnego leczenia lub wdrożona terapia jest u nich nieefektywna. Niewyjaśnienie przez lekarza znaczenia obecności czynnika ryzyka, jakim jest hipercholesterolemia, często przyczynia się do zaprzestania przez pacjenta początkowo wdrożonego leczenia. Wreszcie niemożność osiągnięcia celów terapeutycznych

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Maciej Banach
Zakład Nadciśnienia Tętniczego
Katedra Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Medycyny Rodzinnej
Uniwersytet Medyczny
ul. Żeromskiego 113, 90–549 Łódź
e-mail: maciej.banach@umed.lodz.pl

mimo prowadzonej farmakoterapii wynika ze stosowania zbyt słabej statyny zamiast jednej z dwóch najsilniejszych (atorwastatyny albo rosuwastatyny) lub zalecenia przez lekarza zbyt małych dawek leku.

Na podstawie badań epidemiologicznych wiadomo, że w Polsce hipercholesterolemia występuje w bardzo licznej grupie pacjentów. W badaniu WOBASZ [1], przeprowadzonym w latach 2003–2005 wśród mieszkańców dużych miast w wieku 20–74 lata, stwierdzono ją u 67% mężczyzn i 64% kobiet, w badaniu NATPOL 2011 [2] natomiast, do którego włączono mieszkańców zarówno wsi, jak i miast ($n = 2413$) w wieku 18–79, stężenie cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*) powyżej 190 mg/dl rejestrowano u 54,3% pacjentów, przy czym rozpowszechnienie tego zaburzenia nie różniło się między kobietami i mężczyznami (54,4% *v.* 54,3%). Należy podkreślić, że hipercholesterolemię najczęściej, bo aż u 71,6% badanych, rozpoznawano w grupie pacjentów relatywnie młodych (w wieku 40–59 lat). Ciężką hipercholesterolemię (stężenie TC > 310 mg/dl) zdiagnozowano u 0,8% mężczyzn i u 0,6% kobiet. Biorąc pod uwagę fakt, że część pacjentów była leczona statyną lub fibratem z powodu już zdiagnozowanej hipercholesterolemii, ostatecznie zaburzenie to rozpoznano u 61,1% mężczyzn i 61,3% kobiet. Ekstrapolacja wyników na całą populację polską wykazała, że ten czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego dotyczy 18 mln dorosłych Polaków.

Jeszcze bardziej niepokoi fakt, że większość osób w ogóle nie ma świadomości tej choroby — w badaniu WOBASZ o występującej u nich hipercholesterolemii nie wiedziało 76% mężczyzn i 69% kobiet. Z kolei z badania NATPOL 2011 wynika, że najmniej świadomą populacją są młode osoby w wieku 18–39 lat, wśród których odsetek ten wyniósł aż 88,9%; pacjenci w wieku 50–69 lat, u których najczęściej stwierdza się to zaburzenie, nie wiedzieli o jego istnieniu w 60,7% przypadków.

Konsekwencją nieświadomości istnienia hipercholesterolemii jest niewdrożanie postępowania terapeutycznego. Jednak nawet świadomość obecności podwyższonych wartości lipidów nie jest gwarancją właściwie prowadzonego leczenia. W badaniu WOBASZ aż 14% mężczyzn i 18% kobiet wiedzących o swojej chorobie nie próbowało stosować jakiegokolwiek postępowania, by obniżyć stężenie lipidów; nieefektywne leczenie (niefarmakologiczne lub farmakologiczne) stosowało kolejnych 7% mężczyzn i 11% kobiet, a zaledwie 3% mężczyzn i 2% kobiet osiągało docelowe stężenia lipidów. W badaniu NATPOL 2011 co 5. chory wiedział o obecności hiper-

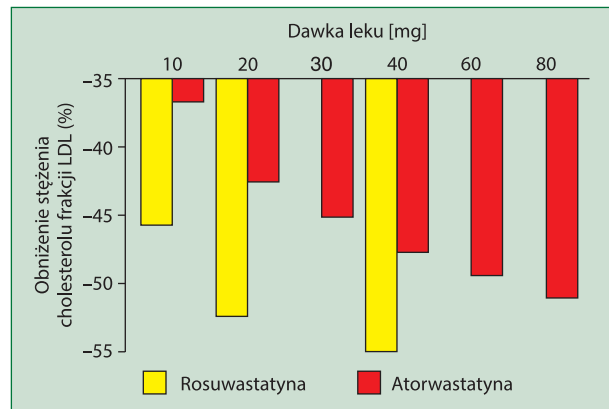
cholesterolemii, ale nie stosował żadnych metod jej leczenia, kolejne 8% leczyło się nieefektywnie, natomiast skuteczne leczenie stosowano jedynie u 11% chorych.

Brak lub nieefektywne leczenie dotyczy również chorych z grupy najwyższego ryzyka sercowo-naczyniowego, także w prewencji wtórnej. W badaniu POLKARD-SPOK (standard podstawowej opieki kardiologicznej) stwierdzono, że w Polsce statyny są stosowane zaledwie u 4 na 5 chorych (79,4%) po zawale serca; paradoksalnie niestosowanie statyn ankietowani lekarze najczęściej uzasadniali brakiem wskazań do ich podawania (81%), kolejnymi zaś dwiema podawanymi przyczynami były względy ekonomiczne i możliwe działania niepożądane (odpowiednio, ok. 11% i 8%) [3].

Jak stwierdzono w badaniu 3ST-POL [4], do którego włączono 49 950 pacjentów w wieku 40–85 lat stosujących statyny co najmniej od 3 miesięcy, w grupie pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (72% badanych) docelowe stężenie TC osiągnięto jedynie u 3,7% pacjentów. Najczęściej stosowanymi statynami były simwastatyna (44,8%) oraz atorwastatyna (49%), w obu przypadkach zwykle w dawkach 20 mg/dobę. Głównym powodem nieskutecznego leczenia, poza niewłaściwym doбором leku o niskim potencjale hipolipemizującym, była zbyt mała dawka silnie działającej statyny. W porównaniu z lekarzami pierwszego kontaktu kardiologów częściej stosowali większe dawki statyn, co przełożyło się na znacznie lepsze efekty leczenia osiągnięte przez tych ostatnich w grupie pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 2,05 (95%-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 1,707; 2,453) $p < 0,001$).

Jak wspomniano, atorwastatyna jest najczęściej zalecaną statyną w Polsce. Wydaje się to słusznym wyborem ze względu na jej duży potencjał hipolipemizujący. Lek ten wchłania się po spożyciu bardzo szybko, osiągając maksymalne stężenie we krwi po 2–3 godzinach. Jest metabolizowana przez izoformy 3A4 i 3A5 cytochromu P-450 do aktywnych metabolitów — para- i orto hydroksyatorwastatyny. Okres półtrwania atorwastatyny wynosi około 20 godzin, natomiast jej aktywnych pochodnych — 20–30 godzin, co powoduje, że atorwastatyna, mimo powszechnej opinii o konieczności jej stosowania wieczorem (co jest prawdą w odniesieniu do niektórych starszych statyn), może być przyjmowana o dowolnej porze dnia [5]. Mechanizm działania leku jest powszechnie znany i polega na hamowaniu produkcji cholesterolu poprzez nieodwracalną inhibicję reduktazy 3-hydroksy-3-metylogluta-

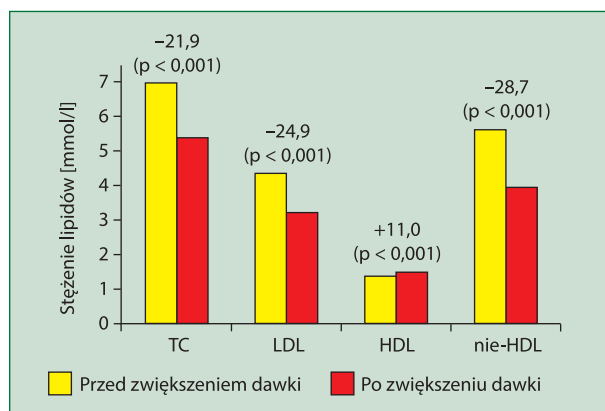
rylokoenzymu A (HMG-CoA, *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A*) — enzymu odpowiedzialnego za przemianę HMG-CoA do kwasu mewalonowego [6]. Zahamowanie produkcji cholesterolu w komórkach powoduje obniżenie stężenia jego nośników we krwi — lipoprotein o bardzo małej (VLDL, *very low-density lipoproteins*) i małej gęstości (LDL, *low-density lipoproteins*) oraz nasilenie wychwytu LDL poprzez wtórne zwiększenie liczby receptorów LDL na powierzchni hepatocytów [7, 8]. Ponadto statyny zmniejszają syntezę apolipoproteiny B-100, która jest głównym białkowym składnikiem bogatych w triglicerydy (TG, *triglycerides*) VLDL oraz ich pochodnych, lipoprotein będących przede wszystkim nośnikami cholesterolu i jego estrów — o pośredniej gęstości (IDL, *intermediate-density lipoproteins*) i LDL [9, 10]. Statyny zwiększają również stężenie we krwi lipoproteiny o dużej gęstości (HDL, *high-density lipoproteins*) poprzez nasilenie aktywności receptorów alfa aktywowanych przez proliferatory peroksyosomów (PPAR α , *peroxisomal proliferator-activated receptor alpha*) i tym samym zwiększenie wątrobowej syntezy apolipoproteiny AI [11]. Opisane zmiany w stężeniu lipidów prowadzą do spowolnienia rozwoju miażdżycy i jej powikłań. Inhibicja przemian HMG-CoA powoduje również zahamowanie produkcji wielu innych związków, które mogą mieć ważny wpływ na złożone procesy zachodzące w organizmie, co określa się terminem korzystnego plejotropowego (z grek. Oznaczający 'więcej sposobów działania') działania statyn [12]. Zmiana stężenia poszczególnych komponentów lipidogramu — TC, LDL, TG i HDL pod wpływem leczenia statyną zależy od dawki leku. Uzyskane odsetkowe zmiany stężenia lipidów różnią się dość znacząco w wielu badaniach, na przykład opisywana redukcja stężenia cholesterolu frakcji LDL w przypadku stosowania atorwastatyny w dawce 20 mg/dobę waha się od 29 do 52% [13, 14]. W praktyce klinicznej, decydując się na jedną z silnie działających statyn (atorwastatynę lub rosuwastatynę), można przyjąć, że dawka 10 mg rosuwastatyny odpowiada tak zwanej dawce pośredniej atorwastatyny wynoszącej 30 mg oraz posiłkować się regułą podaną w 1997 roku przez Robertsa, zgodnie z którą podwojenie dawki statyny spowoduje dalsze zmniejszenie o 5% stężenia TC i 7-procentowe obniżenie stężenia [cholesterolu frakcji LDL (ryc. 1) [15]. Warto wspomnieć, że przewagą atorwastatyny nad rosuwastatyną jest możliwość jest stosowania u chorych z przewlekłą chorobą nerek bez potrzeby dostosowywania dawki do szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*).



Rycina 1. Oczekiwane zmiany stężenia cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoproteins*) zależnie od stosowanej dawki atorwastatyny lub rosuwastatyny (zmodyfikowano na podstawie: Jones P.H. i wsp. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 152–160)

Dodatkowo w badaniach *Planet I* (*Prospective Evaluation of Proteinuria and Renal Function in Diabetic Patients with Progressive Renal Disease*) i *Planet II* (*Evaluation of Proteinuria and Renal Function in Nondiabetic Patients with Progressive Renal Disease*) wykazano, że atorwastatyna stosowana w dawce 80 mg/dobę działa nefroprotekcynie — w okresie 52 tygodni obserwacji stwierdzono zmniejszenie białkomoczu o 15–24% z niewielką utratą eGFR wynoszącą od 1 do 2 ml/min/1,73 m², natomiast rosuwastatyna nie wpływa na proteinurię i przyczynia się do dalszej szybkiej progresji przewlekłej choroby nerek — stwierdzono zmniejszenie eGFR od 4 ml/min/1,73 m² do 8 ml/min/1,73 m² w ciągu 52 tygodni w przypadku stosowania, odpowiednio, 10 mg/dobę lub 40 mg/dobę leku [16].

Należy pamiętać, że leczenie hipercholesterolemii powinno być wielokierunkowe i oparte nie tylko na lekach, ale również na nefarmakologicznych metodach postępowania, co pozwala uzyskać pożądane efekty bez jednoczesnej konieczności stosowania od razu podwojonej dawki leku. W niedawno ogłoszonym badaniu ATORNOVA przedstawiono wyniki takiego właśnie postępowania w praktyce lekarza pierwszego kontaktu. Do badania włączono 117 mężczyzn i 120 kobiet w wieku 20–83 lat, u których w ramach początkowo stosowanego leczenia 20 mg atorwastatyny nie osiągnięto satysfakcjonujących wyników. Docelowe stężenie TC rejestrowano jedynie u 2,5% pacjentów, docelową wartość cholesterolu frakcji LDL — u 9,3% chorych, cholesterolu frakcji nie-HDL (nHDL) natomiast — u 5,6%. Następnie pacjentom zalecono wdrożenie postępowania nefarmakologicznego i zwiększono dawkę atorwastatyny jedynie do tak zwanej dawki pośredniej wynoszącej 30 mg. Po 3 miesiącach



Rycina 2. Zmiany stężenia lipidów po modyfikacji dawki atorwastatyny z 20 mg/dobę do 30 mg/dobę oraz wdrożeniu leczenia niefarmakologicznego w badaniu ATORNOVA (na podstawie [17]); TC (*total cholesterol*) — cholesterol całkowity; LDL (*low-density lipoproteins*) — lipoproteiny o małej gęstości; HDL (*high-density lipoproteins*) — lipoproteiny o dużej gęstości

uzyskano zmniejszenie stężenia TC o $1,58 \pm 1,01$ mmol/l (wyjściowo $6,94 \pm 1,20$ mmol/l; $p < 0,001$), cholesterolu frakcji LDL o $1,16 \pm 0,88$ mmol/l (wyjściowo $4,34 \pm 1,14$ mmol/l; $p < 0,001$), cholesterolu frakcji nHDL o $1,68 \pm 1,07$ mmol/l (wyjściowo $5,59 \pm 1,28$ mmol/l; $p < 0,001$) oraz zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL o $0,10 \pm 0,34$ mmol/l (wyjściowo $1,34 \pm 0,40$ mmol/l; $p < 0,001$); docelowe wartości TC osiągnęło 33,1% badanych, cholesterolu frakcji LDL — 32,8% pacjentów, a cholesterolu frakcji nHDL — 38,7% chorych (ryc. 2). W badaniu tym udowodniono, że postępowanie zgodne z wytycznymi, tj. leczenie niefarmakologiczne (przestrzeżenie diety, zwiększenie aktywności fizycznej i utrata masy ciała) w połączeniu z racjonalnym zwiększeniem, czasem nawet niewielkim, dawki statyny, może się okazać skuteczne u wielu chorych. Istotnym elementem osiągnięcia sukcesu przy tak niewielkim zwiększeniu dawki leku była z pewnością również optymalna współpraca pacjenta z lekarzem i stosowanie się chorego do zaleceń lekarskich. Należy jednak pamiętać, że pozostali pacjenci, u których nie udało się osiągnąć docelowych wartości stężenia lipidów za pomocą pośredniej dawki atorwastatyny (30 mg), nadal wymagają określenia przyczyn nieskuteczności leczenia i ewentualnej optymalizacji farmakoterapii poprzez zwiększanie dawki atorwastatyny lub nawet stosowanie leczenia skojarzonego [17].

Na tle przedstawionych wyżej danych epidemiologicznych autorzy niniejszej pracy pragną się odnieść do wskazywanych często przez lekarzy przyczyn niestosowania statyn. Jak wspomniano, duża grupa ankietowa-

nych lekarzy (81%) w badaniu POLKARD-SPOK stwierdziła, że u chorego po incydencie sercowo-naczyniowym nie było wskazań do podawania statyny. Pogląd taki jest zupełnie niezrozumiały. Według wytycznych *European Society of Cardiology* (ESC) z 2015 roku dotyczących postępowania u osób z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS, *no ST elevation acute coronary syndrome*) [18] statyny są lekami pierwszego rzutu i ich podawanie należy wdrożyć możliwie szybko po przyjęciu do szpitala (w przypadku braku przeciwwskazań). Jednocześnie w wytycznych podkreślono konieczność stosowania intensywnego leczenia, czyli takiego, które pozwoli obniżyć stężenie cholesterolu frakcji LDL o 50% w tej grupie chorych, lub optymalizacji już prowadzonego leczenia o niskiej lub umiarkowanej intensywności z długotrwałą kontynuacją takiego postępowania (zalecenie IA). W wytycznych postępowania ESC z 2012 roku dotyczących leczenia pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym z uniesieniem odcinka ST (STEMI-ACS, *ST elevation acute coronary syndrome*) nakazano stosowanie u wszystkich chorych, niezależnie od wartości stężenia cholesterolu, statyny w dużej dawce — za optymalny wybór uważa się atorwastatynę w dawce 80 mg/dobę i możliwe szybkie jej wdrożenie w warunkach szpitalnych [19]. Podobne postępowanie według wytycznych ESC z 2013 roku obowiązuje w grupie chorych ze stabilną chorobą wieńcową (CAD, *coronary artery disease*) — pacjenci ci powinni otrzymywać statynę niezależnie od stężenia cholesterolu, ponieważ w ten sposób obniża się ryzyko wystąpienia ostrych zespołów wieńcowych (ACS, *acute coronary syndrome*) (zalecenie IA). Ponadto u chorych z CAD poddawanych zabiegowi przezskórnej angioplastyki należy stosować dużą dawkę atorwastatyny, by zmniejszyć ryzyko zawału okołozabiegowego [20]. U chorych ze stabilną CAD wykorzystuje się przy tym nie tylko potencjał hipolipemizujący statyn, ale także wspomniane ich korzystne działanie plejotropowe, przejawiające się między innymi ograniczeniem procesu zapalnego i stabilizacją blaszki miażdżycowej. Udowodniono także, że dwie spośród statyn o najsilniejszym potencjale hipolipemizującym — atorwastatyna i rosuvastatyna — mogą nawet zmniejszać objętość blaszki miażdżycowej [21–24]. Należy pamiętać, że zarówno pacjenci z CAD, jak i po ACS należą do grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego i docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL w tej grupie chorych wynosi poniżej 70 mg/dl (alternatywą jest ≥ 50 -proc. obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL) [18–20].

Zdarzają się również głosy o wątpliwych korzyściach ze stosowania statyn w grupach niskiego ryzyka — w tym kontekście często przytacza się tak zwany wskaźnik NNT (*numer needed-to-treat*), który ukazuje, ilu chorych musi być leczonych, by odnieść konkretną korzyść ze stosowania danego leku. Argument ten jest nietrafiony. Udowodniono, że każde zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 1 mmol/l (ok. 40 mg/dl) zmniejsza śmiertelność ogólną o 10%, ryzyko zgonu z powodu CAD — o 20% i powoduje 17-procentowe obniżenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu; podobnie 10-procentowe zmniejszenie stężenia TC wiąże się z aż o 25% mniejszym prawdopodobieństwem rozwoju choroby układu sercowo-naczyniowego w okresie 5-letniej obserwacji [25]. Z tego względu w europejskich wytycznych dotyczących leczenia dyslipidemii u każdego chorego z hipercholesterolemią zaleca się włączenie statyny w największej tolerowanej dawce, tak by osiągnąć docelowe stężenie lipidów (zalecenie IA). W praktyce oznacza to wykorzystanie całego panelu dawek dostępnych na rynku — w tym, często pomijanych, tak zwanych pośrednich dawek atorwastatyny 30 i 60 mg [26].

Mimo wieloletniej obecności na rynku i udokumentowanego bezpieczeństwa statyn nadal wytaczany jest argument możliwych działań niepożądanych zniechęcających do stosowania leków z tej grupy, wśród których najczęściej wymienia się dolegliwości mięśniowe (począwszy od bólów, a skończywszy na rhabdomyolizie), uszkodzenie komórki wątrobowej oraz — jak wykazano w ostatnich latach — możliwość rozwoju cukrzycy. Poniżej autorzy niniejszej pracy próbują rozwiązać te obawy i wskazać możliwości radzenia sobie z nimi w przypadku ewentualnego wystąpienia.

Dolegliwości mięśniowe mogą mieć różne nasilenie — od osłabienia, poprzez ból, możliwe podwyższenie stężenia kinazy kreatynowej (CK, *creatine kinase*), aż do rhabdomyolizy [27]. Uważa się, że mniej nasilone dolegliwości bólowe może zgłaszać nawet od 1 do 25% chorych [28, 29], natomiast ryzyko rhabdomyolizy jest minimalne i wynosi 3,4 na 100 tys. osób leczonych w ciągu roku [30]. Objawy te mogą częściej występować u osób z wywiadem nietolerancji statyn, chorobami mięśni, niedoborami witaminy D, jak również u osób stosujących terapię skojarzoną, na przykład z fibratami. W przypadku wystąpienia objawów mięśniowych wskazana jest ocena stężenia CK, a przy przekroczeniu 5-krotnie (wg wytycznych ESC z 2011 r.), względnie 4-krotnie [31] górnych wartości normy konieczne jest czasowe odstawienie statyny. Istnieją

dane, których autorzy wiążą powikłania mięśniowe z niedoborem koenzymu Q i upośledzoną mitochondrialną produkcją energii; nie ma obecnie konsensusu co do tego, czy suplementacja koenzymu Q przynosi jakąkolwiek korzyść, tym niemniej autorzy części prac wskazują, że stosowanie tego leku może obniżyć ryzyko pojawienia się objawów mięśniowych, pozwalając tym samym na kontynuację leczenia [32]. Należy wspomnieć, że w części dużych badań w ogóle neguje się związek między leczeniem statynami a zgłaszanymi przez chorych dolegliwościami mięśniowymi [33, 34].

Z kolei przejściowe uszkodzenie komórki wątrobowej, przejawiające się wzrostem aktywności aminotransferaz (AT, *aminotransferase*), występuje u 0,2–2% pacjentów [35]. Jak wykazano w dużej metaanalizie, ryzyko uszkodzenia hepatocytów zwiększa się wraz z dawką leku [34]. Dobrym rozwiązaniem w takiej sytuacji jest czasowe zmniejszenie dawek leku; na rynku jest dostępny wybór dawek atorwastatyny — 10, 20, 30, 40, 60, 80 mg. W przypadku wystąpienia niewielkiego wzrostu aktywności enzymów wątrobowych słuszniej będzie zmniejszyć dawkę leku, na przykład z 40 do 30 mg lub z 80 do 60 mg, korzystając z takiej możliwości, niż całkowicie zrezygnować z podawania statyny, czyli tym samym pozostawić pacjenta, zwłaszcza z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, zupełnie bez leczenia hipolipemizującego. Zmniejszenie dawki często wystarcza, by uzyskać normalizację aktywności AT, a jednocześnie wciąż może zabezpieczać pacjenta przed wystąpieniem incydentu sercowo-naczyniowego. Należy też pamiętać, że w świetle nowych doniesień nie trzeba się obawiać stosowania statyn u chorych z niealkoholową chorobą tłuszczową wątroby (NAFLD, *non-alcoholic fatty liver disease*), zwiększającą ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [36], i już wyjściowo podwyższoną aktywnością AT. Stosowanie statyn, a zwłaszcza atorwastatyny, w odniesieniu do której istnieją najsilniejsze dowody dotyczące tej grupy chorych, powoduje hamowanie postępu NAFLD lub nawet jej regresję, przejawiającą się laboratoryjnie normalizacją aktywności AT [37–40]. Wydaje się, że efekt ten statyny wywołują poprzez ograniczenie czynników zapalnych (np. czynnika martwicy nowotworu alfa [TNF- α , *tumor necrosis factor α]*) i produkcji tak zwanych końcowych produktów zaawansowanej glikacji, zwiększających produkcję wolnych rodników i przyczyniających się do progresji NAFLD [37, 41].

W ostatnim czasie statyny zyskały również złą prasę z powodu przedstawionych wyników kilku metaanaliz,

w których dowodzą ich działania procukrzycowego [42–44]. Czy z tego względu należy zarzucić ich stosowanie? Bezwzględnie nie. Jak udowadniają Preiss i wsp. [45], stosowanie statyny wywoła w ciągu roku rozwój cukrzycy u 1 na 498 pacjentów, a jednocześnie zapobiegnie incydentowi sercowo-naczyniowemu u 1 na 155 chorych (stosunek korzyści do strat 3:1); podobne dane podają Sattar i wsp. [43] — 1 nowy przypadek cukrzycy i 5,4 mniej zgonów sercowych lub zawałów serca na 255 chorych w okresie 4 lat leczenia [45]. Należy jednocześnie podkreślić, że najprostszym działaniem, które ogranicza rozwój cukrzycy u pacjentów leczonych statyną, jest zapobieganie przyrostowi masy ciała chorego [46].

Na koniec pozostaje odnieść się do argumentu ekonomicznego. Należy pamiętać, że statyny są jednymi z najtańszych leków dostępnych na rynku. Z doświadczenia własnego autorzy niniejszej pracy wiedzą, że kluczowy w tym przypadku jest czas poświęcony przez lekarza na rozmowę z chorym, w którym uświadomi się mu korzyści, jakie może odnieść z leczenia statyną. W przypadku palaczy odniesienie do kosztów nałogu często wystarcza, by zmobilizować chorego nie tylko do rozpoczęcia leczenia statyną, ale także, by zrobić pierwszy krok do porzucenia nałogu lub przynajmniej zmniejszenia liczby wypalanych papierosów; najprościej jest uświadomić choremu, że jeden papieros mniej dziennie oznacza możliwość realizacji recepty na miesięczną terapię statyną. Czas poświęcony na rozmowę z chorym nigdy nie jest stracony, a odpowiednia edukacja chorego zaprocentuje również lepszą współpracę z lekarzem i stosowaniem się do jego zaleceń, w tym kontynuacją leczenia przez odpowiednio długi czas.

Reasumując, należy stwierdzić, że zwiększenie efektywności leczenia hipercholesterolemii jest możliwe jedynie poprzez stosowanie się do europejskich wytycznych kardiologicznych, które obejmują:

- skuteczne rozpoznawanie dyslipidemii;
- poświęcenie odpowiednio dużej ilości czasu na edukację chorego;
- zalecanie zarówno leczenia nefarmakologicznego, jak i — w razie potrzeby — farmakologicznego;
- stosowanie statyn o dużej sile hipolipemizującej (atorwastatyna lub rosuwastatyna) w celu osiągnięcia docelowego stężenia lipidów;
- stosowanie odpowiednich dawek statyn — maksymalizacja dawki do największej tolerowanej z wykorzystaniem pełnego panelu dawek obecnych na rynku (w przypadku atorwastatyny 10, 20, 30, 40, 60, 80 mg);

- racjonalizację możliwości wystąpienia działań niepożądanych statyn.

Mając przed sobą pacjenta ze wskazaniami do leczenia statyną, u którego skłonni jesteśmy od takiego postępowania odstąpić z błahego powodu, warto z uśmiechem zadać sobie Barejowskie pytanie „(...) a gdyby to była wasza matka?” — czy równie łatwo zrezygnowalibyśmy z podawania tego leku w identycznej sytuacji jednemu z członków naszej rodziny?

PIŚMIENICTWO

1. Pająk A., Wiercińska E., Polakowska M. i wsp. Rozpowszechnienie dyslipidemii u mężczyzn i kobiet w wieku 20–74 lat w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol. Pol.* 2005; 63 (supl. 4): S620–S625.
2. Zdrojewski T., Solnica B., Cybulska B. i wsp. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. *Kardiol. Pol.* 2016; 74: 213–223.
3. Pietrasik A., Starczewska M.E., Główczyńska R. i wsp. Leczenie choroby wieńcowej — polska rzeczywistość w świetle wyników badania POLKARD-SPOK. *Przew. Lek.* 2006; 6: 52–58.
4. Śliż D., Filipiak K.J., Naruszewicz M. i wsp. Standards of statin usage in Poland in high-risk patients: 3ST-POL study results. *Kardiol. Pol.* 2013; 71: 253–259.
5. Lins R.L., Matthys K.E., Verpooten G.A. i wsp. Pharmacokinetics of atorvastatin and its metabolites after single and multiple dosing in hypercholesterolaemic haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 967–976.
6. Moghadasian M.H. Clinical pharmacology of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Life Sci.* 1999; 65: 1329–1337.
7. Hobbs H.H., Brown M.S., Goldstein J.L. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum. Mutat.* 1992; 1: 445–466.
8. Corsini A., Bellosta S., Baetta R. i wsp. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol. Ther.* 1999; 84: 413–412.
9. Ginsberg H.N., Le N.A., Short M.P. i wsp. Suppression of apolipoprotein B production during treatment of cholesteryl ester storage disease with lovastatin: implications for the regulation of apolipoprotein B synthesis. *J. Clin. Invest.* 1987; 80: 1692–1697.
10. Grundy S.M. Consensus statement: role of therapy with “statins” in patients with hypertriglyceridemia. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 1B–6B.
11. Martin G., Duez H., Blanquart C. i wsp. Statin-induced inhibition of the Rho-signaling pathway activates PPARalpha and induces HDL apoA-I. *J. Clin. Invest.* 2001; 107: 1423–1432.
12. Liao J.K., Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2005; 45: 89–118.
13. Economides P.A., Caselli A., Tiani E. i wsp. The effects of atorvastatin on endothelial function in diabetic patients and subjects at risk for type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 740–747.
14. Vansant G., Mertens A., Muls E. The effect of atorvastatin on postprandial lipidaemia in overweight or obese women homozygous for apo E3. *Acta Cardiol.* 2001; 56: 149–154.
15. Roberts W.C. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80: 106–107.
16. de Zeeuw D., Anzalone D.A., Cain V.A. i wsp. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3: 181–190.
17. Caprnda M., Hencel J., Farkasovsky J. i wsp. Reaching target values of LDL cholesterol with a more effective dose of atorvastatin 30 mg in GP practice. 2016 (dane niepublikowane).

18. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST w 2015 roku. *Kardiol. Pol.* 2015; 73: 1207–1294.
19. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w ostrym zawałe serca z uniesieniem odcinka ST. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zawałe serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST. *Kardiol. Pol.* 2012; 70 (supl. VI): S255–S318.
20. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej w 2013 roku. *Kardiol. Pol.* 2013; 71 (supl. X): 243–318.
21. Taylor A.J., Kent S.M., Flaherty P.J. i wsp. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002; 106: 2055–2060.
22. Smilde T.J., van Wissen S., Wollersheim H. i wsp. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577–581.
23. Schoenhagen P., Tuzcu E.M., Apperson-Hansen C. i wsp. Determinants of arterial wall remodeling during lipid-lowering therapy: serial intravascular ultrasound observations from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering Therapy (REVERSAL) trial. *Circulation* 2006; 113: 2826–2834.
24. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. i wsp.; ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–1565.
25. 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: 1670–1681.
26. Grupa Robocza do spraw postępowania w dyslipidemiach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (EAS). Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach. *Kardiol. Pol.* 2011; 69 (supl. IV): 143–200.
27. Pasternak R.C., Smith S.C. Jr, Bairey-Merz C.N. i wsp.; American College of Cardiology; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* 2002; 106: 1024–1028.
28. Thompson P.D., Clarkson P., Karas R.H. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; 289: 1681–1690.
29. Phillips P.S., Haas R.H., Bannayk S. i wsp. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann. Intern. Med.* 2002; 137: 581–585.
30. Law M., Rudnicka A.R. Statin safety: a systematic review. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 52C–60C.
31. Stroes E.S., Thompson P.D., Corsini A. i wsp. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy. European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur. Heart J.* 2015; 36: 1012–1022.
32. Caso G., Kelly P., McNurlan M.A. i wsp. Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 1409–1412.
33. Kashani A., Phillips C.O., Foody J.M. i wsp. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006; 114: 2788–2797.
34. Naci H., Bruggs J., Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246,955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 2013; 6: 390–399.
35. Mancini G.B., Tashakkor A.Y., Baker S. i wsp. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *Can. J. Cardiol.* 2013; 29: 1553–1568.
36. Stepanova M., Younossi Z.M. Independent association between non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10: 646–650.
37. Hyogo H., Tazuma S., Arihiro K. i wsp. Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia. *Metabolism* 2008; 57: 1711–1718.
38. Athyros V.G., Tziomalos K., Gossios T.D. i wsp. GREACE Study Collaborative Group. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376: 1916–1922.
39. Athyros V.G., Giouleme O., Ganotakis E.S. i wsp. Safety and impact on cardiovascular events of long-term multifactorial treatment in patients with metabolic syndrome and abnormal liver function tests: a post hoc analysis of the randomised ATTEMPT study. *Arch. Med. Sci.* 2011; 7: 796–805.
40. Tikkanen M.J., Fayyad R., Faergeman O. i wsp. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on cardiovascular outcomes in coronary heart disease patients with mild-to-moderate baseline elevations in alanine aminotransferase levels. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168: 3846–3852.
41. Kimura Y., Hyogo H., Yamagishi S. i wsp. Atorvastatin decreases serum levels of advanced glycation endproducts (AGEs) in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients with dyslipidemia: clinical usefulness of AGEs as a biomarker for the attenuation of NASH. *J. Gastroenterol.* 2010; 45: 750–757.
42. Rajpathak S.N., Kumbhani D.J., Crandall J. i wsp. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009; 32: 1924–1929.
43. Sattar N., Preiss D., Murray H.M. i wsp. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–742.
44. Culver A.L., Ockene I.S., Balasubramanian R. i wsp. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172: 144–152.
45. Preiss D., Seshasai S.R., Welsh P. i wsp. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 2556–2564.
46. Ong K.L., Waters D.D., Messig M. i wsp. Effect of change in body weight on incident diabetes mellitus in patients with stable coronary artery disease treated with atorvastatin (from the treating to new targets study). *Am. J. Cardiol.* 2014; 113: 1593–1598.