

Peter P. Toth¹,
Michael H. Davidson²

¹Department of Family oraz Community
Medicine, University of Illinois School
of Medicine, Peoria, Sterling Rock Falls
Clinic, Sterling, Illinois

²The University of Chicago,
Pritzker School of Medicine,
Radiant Research, Chicago, Illinois

Leczenie dużymi dawkami statyn: korzyści i bezpieczeństwo intensywnej terapii hipolipemizującej

Przedrukowano z: *The Journal of Family Practice Supplement 2008; 57 (5): S29–S36*

PODSTAWOWE ZAGADNIENIA DO ZAPAMIĘTANIA

- Cholesterol frakcji LDL (LDL-C) jest biomarkerem miażdżycy. Zmniejszenie stężenia LDL-C wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka niepożądanych punktów końcowych o etiologii sercowo-naczyniowej.
- W ostatnich badaniach wykazano korzyści z obniżenia stężenia LDL-C poniżej 100 mg/dl, a nawet poniżej 70 mg/dl. Na ich podstawie dokonano aktualizacji zaleceń, sugerując niższe docelowe stężenia LDL-C u niektórych pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka.
- U pacjentów bez potwierdzonej choroby wieńcowej lub ekwiwalentu choroby wieńcowej z co najmniej 2 czynnikami ryzyka, należy obliczyć 10-letnie ryzyko według skali *Framingham* w celu ustalenia docelowej wartości LDL-C.
- Wydaje się, że optymalne stężenie LDL-C u wszystkich pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową wynosi poniżej 70 mg/dl. U pacjentów bez choroby sercowo-naczyniowej celowe jest zmniejszenie stężenia LDL-C o co najmniej 50% w stosunku do stężenia wyjściowego.
- Stężenie LDL-C poniżej 70 mg/dl można osiągnąć w bezpieczny sposób u większości pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową, o ile stosuje się wysoce skuteczne leki hipolipemizujące.
- W ciągu ponad 20 lat stosowania statyn przez miliony pacjentów udowodniono, że taka terapia jest bezpieczna i dobrze tolerowana.
- Lekarze powinni wybrać lek, który pozwoli osiągnąć odpowiednie stężenie LDL-C, na podstawie danych dotyczących klinicznych punktów końcowych, wybrać odpowiednio dużą dawkę początkową oraz modyfikować dawkę tak, aby osiągnąć docelowe stężenie.

Mimo oczywistych korzyści płynących ze stosowania leków modyfikujących stężenia lipidów, obecnie leczenie dyslipidemii uważa się za suboptymalne. Wielu pacjentom z grupy ryzyka nie udaje się osiągnąć zalecanych wartości stężeń lipidów, co często jest spowodowane brakiem terapii lub suboptymalnym leczeniem statyną [1]. Lekarze rodzinni mogą poprawić jakość opieki nad takimi pacjentami. W niniejszym artykule dokonano przeglądu siły ostatnio przeprowadzonych badań przemawiających za przyjęciem niższych docelowych wartości stężeń cholesterolu frakcji LDL (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) i stosowaniem statyn w grupie pacjentów wysokiego ryzyka oraz z podwyższonym stężeniem LDL-C i bez tego. Z uwagi na konieczność stosowania większych dawek niż zalecane w początkowej fazie terapii, ocenie zostanie poddane bezpieczeństwo leczenia statyną w dużej dawce.

WSKAZANIA DO LECZENIA NA PODSTAWIE RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Całkowite ryzyko wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej — na podstawie oceny licznych czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej — powinno mieć wpływ na potrzebę stosowania oraz intensywność terapii hipolipemizującej, z zarezerwowaniem intensywnego leczenia dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Zmiany stylu życia pozostają najważniejszym elementem prewencji pierwotnej. Bardzo wysokie stężenie LDL-C lub obecność licznych czynników ryzyka zwiększają ryzyko oraz wymagają leczenia statyną w celu jego obniżenia.

Dla ustalenia indywidualnego docelowego stężenia LDL-C u każdego pacjenta klinicyści powinni określić kategorię ryzyka, szczególnie u pacjentów bez choroby wieńcowej lub ekwiwalentów choroby wieńcowej (np. cukrzyca). Stężenie LDL-C jest pośrednim celem działań mających umożliwić całkowite zmniejszenie ryzyka wystąpienia nie-

pożądanych incydentów sercowo-naczyniowych. Ocena 10-letniego ryzyka choroby wieńcowej — w lepszym stopniu niż zsumowanie czynników ryzyka — umożliwi bardzo precyzyjne określenie celu intensywnej terapii dla pacjentów, którzy odniosą największą korzyść z takiego postępowania [2]. Oceny można dokonać przy użyciu kalkulatora ryzyka według *Framingham* dostępnego pod adresem <http://hp2010.nhlbi-hin.net/atpiii/calculator.asp?usertype=prof>. Na przykład kalkulator pokazuje, że 56-letni palący mężczyzna ze stężeniem cholesterolu całkowitego wynoszącym 210 mg/dl, stężeniem HDL-C (*high-density lipoprotein cholesterol*) wynoszącym 32 mg/dl oraz z leczonym nadciśnieniem tętniczym (skurczowe ciśnienie tętnicze = 132 mm Hg) ma 10-letnie ryzyko na poziomie 25%. Docelowa wartość stężenia LDL-C wynosi u tego chorego poniżej 100 mg/dl.

Zatem, im większe całkowite ryzyko, tym większe korzyści ze zmniejszenia stężenia LDL-C, szczególnie do wartości powyżej 100 mg/dl. W wytycznych *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)* (2001) zdefiniowano docelowe stężenie LDL-C poniżej 100 mg/dl dla pacjentów wysokiego ryzyka (potwierdzona choroba wieńcowa, choroba tętnic obwodowych, tętniak aorty brzusznej, przebyty incydent niedokrwienny mózgu, > 50-procentowe zwężenie światła tętnicy szyjnej przez płytkę miażdżycową, cukrzyca lub 10-letnie ryzyko choroby wieńcowej > 20%) [2]. Na podstawie danych pochodzących z badań, zalecenia NCEP ATP III zostały uaktualnione w 2004 roku i uwzględniono w nich opcjonalne docelowe stężenie LDL-C poniżej 70 mg/dl u pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową współistniejącą z cukrzycą, zespołem metabolicznym, źle kontrolowanymi klasycznymi czynnikami ryzyka oraz osób palących nadal tytoń [3]. Uzywanie docelowego stężenia LDL-C poniżej 100 mg/dl zalecane jest jako postępowanie

Tabela 1

Stężenia docelowe LDL-C według uaktualnionych zaleceń NCEP ATP III (2004) oraz wartości LDL-C, przy których wdraża się leczenie

Kategoria ryzyka	LDL-C [mg/dl]		
	Wartość docelowa	Stężenie do rozpoczęcia terapeutycznych zmian stylu życia	Stężenie, przy którym należy rozważyć farmakoterapię
Bardzo wysokie ryzyko: Choroba wieńcowa + inne czynniki ryzyka	< 70 (dowolnie)	≥ 100	≥ 100 (< 100: rozważ farmakoterapię)
Wysokie ryzyko: Choroba wieńcowa lub ekwiwalenty choroby wieńcowej (ryzyko 10-letnie > 20%)	< 100	≥ 100	≥ 100 (< 100: rozważ farmakoterapię)
Umiarkowanie wysokie ryzyko: 2 + czynniki ryzyka (ryzyko 10-letnie 10–20%)	< 130 (dowolne: < 100)	≥ 130	≥ 130 (100–129: rozważ farmakoterapię)
Umiarkowane ryzyko: 2 + czynniki ryzyka (ryzyko 10-letnie < 10%)	< 130	≥ 130	≥ 160
Małe ryzyko: 0–1 czynnik ryzyka	< 160	≥ 160	≥ 190 (160–189: farmakoterapia dowolna)

ATP III — Adult treatment Panel III; NCEP — National Cholesterol Education Program
Zaadaptowano za [3]

alternatywne w ramach prewencji pierwotnej u pacjentów z co najmniej 2 czynnikami ryzyka oraz 10-letnim ryzykiem sercowo-naczyniowym w granicach 10–20%. W aktualizacji pojawia się stwierdzenie, że redukcja stężenia LDL-C, przynajmniej w zakresie 30–40% w stosunku do stężenia początkowego, gwarantuje zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego [3]. W tabeli 1 znajduje się podsumowanie uaktualnionych docelowych stężeń LDL-C oraz wartości, przy których rozpoczyna się leczenie.

DOWODY PRZEMAWIAJĄCE ZA INTENSYWNYM LECZENIEM STATYNAMI

Wyniki niedawno przeprowadzonych dużych badań klinicznych pozwoliły ustalić, że przy użyciu statyny stosowanej w dużej dawce (terapia intensywna) w porównaniu z dawką umiarkowaną (terapia standardowa) osiągnięto dodatkowe zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z chorobą wieńcową [4–6]. Główne wyniki

tych badań poświęconych prewencji wtórnej pokazują, że leczenie statyną w dużej dawce pozwala osiągnąć stężenia LDL-C wyraźnie niższe niż obecnie zalecane, czyli poniżej 100 mg/dl, które zapewniają większą ochronę przed wystąpieniem epizodów sercowo-naczyniowych w przyszłości (tab. 2). W badaniach tych wykazano, że leczenie dużą dawką statyny wiąże się z dodatkowym 11–22-procentowym zmniejszeniem ryzyka względnego (RR, *relative risk*) wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych w porównaniu ze stosowaniem statyny w dawce umiarkowanej. U pacjentów leczonych statynami w dużych dawkach w bezpieczny sposób obniżono stężenie LDL-C do średnich wartości w zakresie 62–81 mg/dl bez zwiększenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Wyniki tych badań te potwierdzają korzyści takiego postępowania u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi, chorobą wieńcową oraz z przebyłym zawałem serca.

Tabela 2

Korzyści z terapii dużą dawką statyny w porównaniu z leczeniem umiarkowaną dawką: najważniejsze wyniki 3 badań

Badanie	Dawka statyny		Osiągnięte stężenie LDL-C [mg/dl]		RR (wartość p)	
	Duża	Umiar-kowana	Duża	Umiar-kowana	Śmier-telność z jakiej-kolwiek przyczyny	Epizody sercowo-naczynio-we łącznie*
IDEAL (n = 4439) ^a	80 mg atorwastatyna	20 mg simwastatyna	81	104	0,98 (0,80)	0,87 (0,02)
TNT (n = 10 001) ^b	80 mg atorwastatyna	10 mg atorwastatyna	77	101	1,01 (0,92)	0,78 (< 0,001)
PROVE IT-TIMI 22 (n = 4162) ^c	80 mg atorwastatyna	40 mg prawastatyna	62	95	0,72 (0,07)	0,84 (0,005)

RR (relative risk) — ryzyko względne. *epizody sercowo-naczyniowe zdefiniowane jako: IDEAL (*Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering*) — główny incydent wieńcowy (złożony punkt końcowy, na który składały się zgon z przyczyn wieńcowych, potwierdzony ostry zawał serca niezakończony zgonem lub zatrzymanie krążenia z resuscytacją) + udar mózgu w ciągu 5-letniej obserwacji; TNT (*Treating to New Targets*) — zgon z powodu choroby wieńcowej, niezakończony zgonem i niezwiązany z zabiegiem zawału serca, resuscytacja po zatrzymaniu krążenia lub zakończony bądź niezakończony zgonem udar mózgu w ciągu 5-letniej obserwacji; PROVE IT-TIMI 22 (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22*) — zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zawał serca, udokumentowana niestabilna dławica piersiowa wymagająca ponownej hospitalizacji, rewaskularyzacja oraz udaru mózgu w ciągu 2-letniej obserwacji. ^a[4]; ^b[5]; ^c[6].

W badaniu *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22* (PROVE IT-TIMI 22) wykazano korzyści oraz dobrą tolerancję leczenia dużą dawką statyny. U hospitalizowanych pacjentów z niedawno przebyłym ostrym zespołem wieńcowym (dławica niestabilna, zawał serca), intensywne leczenie atorwastatyną (80 mg) zapewniało większą ochronę przed zgonem lub wystąpieniem głównych epizodów sercowo-naczyniowych niż standardowe leczenie prawastatyną (40 mg) [6]. Odsetki wystąpienia pierwotnego punktu końcowego po upływie 2 lat wynosiły odpowiednio 26,3% w grupie otrzymującej prawastatynę oraz 22,4% w grupie otrzymującej atorwastatynę, odzwierciedlając zmniejszenie hazardu względnego (HR, *hazard ratio*) o 16% na korzyść atorwastatyny ($p = 0,005$; 95-procentowy przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 5–26%). Wartość NNT (*number needed to treat*) wyniosła 26 dla głównych epizodów sercowo-naczyniowych oraz 40 dla udaru mózgu [7].

W dalszych subanalizach oceniano stosowanie atorwastatyny w grupach pacjentów, którzy: osiągnęli stężenie LDL-C powyżej 100 mg/dl, stężenie w zakresie 80–100 mg/dl, stężenie w zakresie 60–80 mg/dl, stężenie w zakresie 40–60 mg/dl, oraz stężenie LDL-C poniżej 40 mg/dl [8]. U pacjentów, którzy osiągnęli bardzo niskie stężenie LDL-C (< 40 mg/dl oraz 40–60 mg/dl) obserwowano mniejszą liczbę głównych epizodów sercowo-naczyniowych (20,4%) niż u pacjentów ze stężeniem LDL-C w zakresie 80–100 mg/dl (26,1%), bez istotnych różnic między grupami dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku. Dane te sugerują, że nie istnieje dolny zakres docelowego stężenia LDL-C, którego przekroczenie nie wiązałoby się z uzyskaniem dodatkowej korzyści. Korzystne HR dla niższych stężeń LDL-C wynosiły 0,67 (CI: 0,50–0,92) dla pacjentów, którzy uzyskali stężenie 40–60 mg/dl oraz 0,61 (CI: 0,40–0,91), dla pacjentów, którzy uzyskali stężenie najwyższe 40 mg/dl w porównaniu z grupą kontrolną, w której wartość stężenia wyniosła 80–100 mg/dl.

WYBRANE POPULACJE PACJENTÓW

W ocenie terapii statynami skupiono się także na wybranych populacjach pacjentów. W niektórych badaniach oceniano wpływ leczenia statyną na chorobowość i śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych u pacjentów z zespołem metabolicznym. Analiza *post hoc* badania *Treating to New Targets* (TNT) wykazała dodatkowe, do osiągniętego za pomocą standardowej terapii z atorwastatyną (10 mg), 29-procentowe zmniejszenie ryzyka częstości incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów poddanych intensywnej terapii atorwastatyną (80 mg) (9,5% v. 13,0%, $p < 0,0001$) [9]. Jak przedstawiono w tabeli 3, w badaniu TNT NNT dla epizodów sercowo-naczyniowych wyniosła 19 oraz dla „twardych” epizodów (zdefiniowanych jako zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) NNT wyniosła 44 [10].

W niedawno opublikowanej analizie *post hoc* badania *Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering* (MIRACL) porównywano korzyści ze stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg u starszych (≥ 65 lat, średni wiek 74 ± 6 lat) oraz młodszych (< 65 lat) pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym [11]. Zmniejszenie RR wystąpienia pierwotnego punktu końcowego było podobne w grupach młodszych i starszych pacjentów (odpowiednio 22% v. 14%). Podobną skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania zaobserwowano we wtórnej analizie badania TNT: bezwzględne zmniejszenie ryzyka wystąpienia głównych incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów w wieku co najmniej 65 rż. wynosiło 2,3%, a zmniejszenie RR — 19% w grupie otrzymującej atorwastatynę w dużej dawce (80 mg) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi atorwastatynę w małej dawce (10 mg) (HR

Tabela 3

Zgłoszone odsetki pacjentów, którzy przerwali stosowanie badanego leku z powodu działań niepożądanych; wartości NNH i NNT

Badanie	Leczenie	Średnie uzyskane stężenie LDL-C [mg/dl]	Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku (% pacjentów)	NNH związane z przerwanym stosowaniem leku z powodu działań niepożądanych związanych z jego stosowaniem	NNT, do zapobieżenia 1 zdarzeniu (jakimkolwiek zdarzeniu sercowo-naczyniowemu/„twardemu” punktowi końcowemu ^a)
TNT	Atorwastatyna 80 mg	77	7,2	53	19/44
	Atorwastatyna 10 mg	101	5,3		
IDEAL	Atorwastatyna 80 mg	81	9,6	19	23/60
	Simwastatyna 20–40 mg	104	4,2		
4S	Simwastatyna 20–40 mg	122	6	0 ^b	NR/10
	Placebo	190	6		
CARE	Prawastatyna 40 mg	98	3,2	0	NR/24
	Placebo	136	3,5		

CARE — *Cholesterol and Recurrent Events*; IDEAL — *Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering*; NNH (*number needed to harm*) — liczba pacjentów, których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT (*number needed to treat*) — liczba pacjentów, których należy poddać interwencji, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu; NR (*not reported*) — nie zaobserwowano; 4S — *Scandinavian Simvastatin Survival Study*; TNT — *Treating to New Targets*

^a„twardy” punkt końcowy określono jako: zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

^bodsetek osób przerywających leczenie wyższy niż w grupie otrzymującej placebo
Zaadaptowano z [10]

= 0,81; $p = 0,032$) [12]. Poprawę dotyczącą klinicznego punktu końcowego osiągnięto bez utrzymującego się wzrostu stężenia kinazy kreatynowej. Analiza ta sugeruje możliwość bezpiecznego osiągnięcia dodatkowej korzyści klinicznej u starszych pacjentów z chorobą wieńcową podczas redukcji stężenia LDL-C do wartości poniżej 100 mg/dl.

Badanie *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)* przeprowadzono w grupie pacjentów z niedawno przeżytym udarem mózgu lub przemijającym atakiem niedokrwiennym mózgu oraz ze stężeniem LDL-C w zakresie 100–190 mg/dl, ale bez rozpoznanej choroby wieńcowej. W tym podwójnie ślepych badaniu kontrolowanym placebo, leczenie atorwastatyną w dawce 80 mg znamienne obniżyło całkowitą częstość występowania udarów mózgu oraz incydentów sercowo-naczyniowych, mimo niewielkiego wzrostu częstości wystąpienia udaru krwotocznego mózgu [13]. Pięcioletnie bezwzględne zmniejszenie ryzyka wystąpienia głównych incydentów sercowo-naczyniowych wynosiło 3,5% (HR = 0,80; 95% CI: 0,69–0,92; $p = 0,002$), zaś 5-letnie bezwzględne zmniejszenie ryzyka występowania epizodów zakończonych zgonem wynosiło 2,2% (skorygowany HR = 0,84; 95% CI: 0,71–0,99; $p = 0,03$; nieskorygowane $p = 0,05$). Co ważne, wzrost częstości występowania epizodów udaru krwotocznego był ograniczony do pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku udaru krwotocznego i/lub źle kontrolowanym ciśnieniem tętniczym.

W badaniu *Heart Protection Study* wykazano korzyści z leczenia simwastatyną w dawce 40 mg dziennie u pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia epizodu wieńcowego, bez względu na wyjściowe stężenie LDL-C [14]. Istotne zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych zaobserwowano u pacjentów w różnym wieku: poniżej 65 lat — 24%; 65–69 lat—23%; oraz powyżej

70 lat — 18%. Wskaźnik NNT, aby zapobiec wszystkim zgonom, wyniósł 57 oraz NNT, aby zapobiec incydentom sercowo-naczyniowym — 19. Dostępność generyków simwastatyny, wiążąca się z niższym kosztem terapii, być może umożliwi objęcie leczeniem większej liczby pacjentów.

Subanaliza badania TNT wykazała, że intensywna terapia pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową za pomocą atorwastatyny (80 mg) znamienne zmniejszyła odsetek hospitalizacji z powodu niewydolności serca wśród pacjentów z niewydolnością serca ($p = 0,008$) w porównaniu z atorwastatyną w dawce 10 mg [15]. Zatem ta kliniczna interwencja może zmniejszyć wysoką śmiertelność związaną z hospitalizacją w tej grupie pacjentów.

DAWKOWANIE ORAZ ZWIĘKSZANIE DAWKI PODZAS LECZENIA STATYNAMI

Szacowane zmiany stężeń LDL-C w zależności od dawki dostępnych na rynku statyn przedstawiono w tabeli 4 [16]. Początkowe dawki zapewniają zasadniczo zmniejszenie stężenia LDL-C w granicach 21–26%; zmniejszenie stężenia LDL-C w zakresie 40–50% obserwuje się jedynie przy stosowaniu początkowych dawek atorwastatyny (10–40 mg) oraz rosuwastatyny (5–10 mg). Informacja o leku oraz doświadczenie kliniczne sugerują, że tylko kilka statyn stosowanych w monoterapii powoduje redukcję stężenia LDL-C o co najmniej 50%: atorwastatyna w dawce 40–80 mg oraz rosuwastatyna w dawce 10–40 mg. W celu osiągnięcia stężenia LDL-C poniżej 70 mg/dl lub nawet poniżej 100 mg/dl większość pacjentów z grup ryzyka od umiarkowanie wysokiego do bardzo wysokiego wymaga leczenia statyną w dużej dawce lub zastosowania terapii skojarzonej.

W badaniu *Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorwastatyna Stratified Titration 2 (ACTFAST-2)* uzależniono dawkę początkową atorwastatyny od wyjściowego stężenia LDL-C pacjenta. Umożliwiło to osobom

Tabela 4

Szacowane zmiany stężeń LDL-C w zależności od dawkowania obecnie stosowanych statyn

	Dawka statyny [mg/d]	Zmiana stężenia LDL-C (%)
Atorwastatyna	10	-39
	20	-43
	40	-50
	80	-60
Fluwastatyna	20	-22
	40	-25
	80 (40 dwa razy dziennie)	-36
	80 ^a	-35
Lowastatyna	10	-21
	20	-27
	40	-31
	80	-42
Prawastatyna	10	-22
	20	-32
	40	-34
	80	-37
Rosuwastatyna	5	-45
	10	-52
	20	-55
	40	-63
Simwastatyna	5	-26
	10	-30
	20	-38
	40	-41
	80	-47

^apostać o powolnym uwalnianiu

Zaadaptowano za zgodą z opublikowanego w sierpniu 2007 numeru Family Practice recertification. © 2007 Ascend Media LLC. www.fpronline.com/ArticlePrinterFriendly.cfm?id=383

charakteryzującym się wysokim ryzykiem na osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C w ciągu 12 tygodni od podania pierwszej dawki przy stosowaniu dawki początkowej lub po jednokrotnym jej zwiększeniu [17]. Elastycznie dobierana dawka początkowa pozwoliła 68% pacjentów na bezpieczne (pod względem badanych parametrów) osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C poniżej 100 mg/dl. Zalecenia dotyczące dawkowania przedstawiono w tabeli 5.

W badaniu *New Atorvastatin Starting Doses: A Comparison* (NASDAC) oceniano bezpieczeństwo oraz skuteczność stosowania atorwastatyny w dawkach początkowych wynoszących odpowiednio 10, 20, 40 oraz 80 mg [18]. Stężenie LDL-C zmniejszyło się w zależności od dawki (zakres dawek 10–80 mg); każda większa dawka powodowała istotne zmniejszenie stężenia LDL-C w porównaniu z mniejszymi ($p < 0,01$) (ryc. 1). Niemal wszyscy pacjenci osiągnęli docelowe stężenia LDL-C ustalone przez NCEP ATP III przy stosowaniu atorwastatyny w dawce 40 mg. Lek był dobrze tolerowany w każdej dawce. Wyniki badania wskazują, że pacjenci z grupy wysokiego ryzyka mogą odnieść korzyści z przyjmowania większej dawki początkowej w porównaniu z rozpoczęciem od mniejszej dawki i stopniowym jej zwiększaniem.

W badaniu *Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events*

Tabela 5

Początkowe zalecane dawki atorwastatyny w zależności od stężeń LDL-C i stosowania statyny

Wyjściowa wartość LDL-C [mg/dl]	Pacjenci nieleczeni statyną	Pacjenci uprzednio leczeni statyną
100–149	10 mg	20 mg
150–159	20 mg	40 mg
160–169	40 mg	80 mg
170–220	80 mg	80 mg

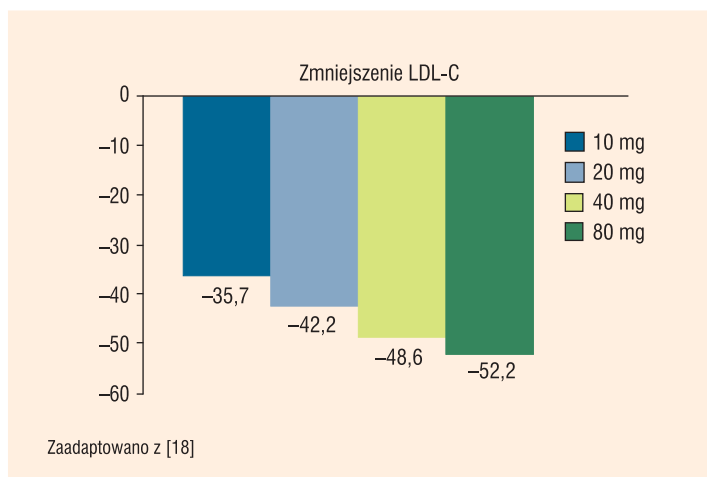
Zaadaptowano za zgodą z [17]

(ALLIANCE) intensywne leczenie za pomocą atorwastatyny powodowało zmniejszenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych o 17% w porównaniu z pacjentami z grupy leczonej typowo ($p = 0,02$) [19]. Do tej dużej redukcji przyczyniło się głównie 47-procentowe zmniejszenie częstości występowania zawału serca niezakończonego zgonem w porównaniu z pacjentami z grupy leczonej typowo ($p < 0,0002$). W grupie otrzymującej atorwastatynę dawkę leku dobierano odpowiednio tak, aby osiągnąć u pacjentów docelowe stężenie LDL-C poniżej 80 mg/dl lub uzyskać maksymalną dawkę 80 mg. Średnia dawka atorwastatyny podawana podczas badania wyniosła 40,5 mg; 545 pacjentów (45%) otrzymało atorwastatynę w dawce 80 mg. Pacjenci w grupie leczonej typowo otrzymali każdy rodzaj terapii, który lekarze uznawali za odpowiedni.

Aby ustalić początkową dawkę statyny, klinicysta powinien ocenić ryzyko u każdego pacjenta (niskie, umiarkowane, umiarkowanie wysokie lub wysokie), ocenić procent wymaganego zmniejszenia stężenia LDL-C, wybrać odpowiedni lek, a następnie dostosować dawkę, jeśli jest to konieczne (obserwacja przez 6 i 12 tygodni, szybciej, jeśli u pacjenta rozwinęła się tolerancja lub z innych przyczyn).

BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA STATYN

Wszystkie obecnie dostępne na rynku statyny charakteryzują się dobrym stosunkiem korzyści do ryzyka, uzględniając obawy o powikłania dotyczące wątroby, mięśni oraz nerek. Zaprzestanie terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych przy intensywnym leczeniu jest tak samo częste jak podczas terapii standardowej [7, 20]. Wyniki badań TNT (obniżenie stężenia LDL-C do 70 mg/dl) oraz PROVE IT-TIMI 22 (obniżenie stężenia LDL-C < 40 mg/dl) pokazują także, że działania niepożądane nie zależą od stężenia, do którego obniżono stężenie LDL-C [7, 20]. Retrospektywna analiza połączonych danych z 49



Rycina 1. Zależne od dawki atorwastatyny zmniejszenie stężenia LDL-C

badan klinicznych, w których podawano atorwastatynę 14 236 pacjentom leczonych średnio od 2 tygodni do 52 miesięcy wykazała, że częstość występowania działań niepożądanych oraz częstość wycofywania się z badania z ich powodu były podobne u osób przyjmujących atorwastatynę w dawce 80 mg i w grupie otrzymującej atorwastatynę w dawce 10 mg oraz placebo [21]. Częstość występowania miażdżycy związanej z leczeniem wyniosła maksymalnie 1,5% we wszystkich grupach oraz była niezależna od dawki, a wzrost stężenia enzymów wątrobowych występował z częstością 0,6% lub mniejszą. Wydaje się zatem, że klinicznie istotna miopatia oraz wzrost stężenia enzymów wątrobowych podczas stosowania terapii atorwastatyną w dużej dawce występują wyjątkowo rzadko. Jednak Waters wykazał w swoim badaniu poglądowym, że stosowanie simwastatyny w dawce 40 mg wiąże się z niskimi odsetkami występowania wzrostu stężenia enzymów wątrobowych oraz miopatii, podczas gdy podawanie simwastatyny w dawce 80 mg niesie za sobą ryzyko miopatii z częstością około 1 na 250 przypadków [22].

Hepatotoksyczność

Mimo że wzrost stężenia transaminaz zależy od dawki statyny, ryzyko pojawienia się działań niepożądanych ze strony wątroby jest niezależne od stopnia zmniejszenia stężenia

LDL-C, a ostateczny związek między leczeniem statyną a hepatotoksycznością nie został do tej pory potwierdzony odpowiednimi badaniami [23].

■ Uszkodzenie mięśni

Miopatia oraz rhabdomyoliza związane z przyjmowaniem statyn występują stosunkowo rzadko (odpowiednio 1 na 1000 oraz 1 na 10 000) i są niezależne od stopnia redukcji stężenia LDL-C [23, 24]. W badaniu pogładowym oceniającym 49 badań miałgie związane z leczeniem obserwowano u 1,4%, 1,5% oraz 0,7% pacjentów przyjmujących atorwastatynę odpowiednio w dawkach 10 mg, 80 mg oraz placebo [21]. W bazie danych pochodzących z badań klinicznych, przeprowadzonych w grupie 41 050 pacjentów leczonych simwastatyną, częstość występowania miopatii oszacowano na 0,02%, 0,08% oraz 0,53% odpowiednio dla dawek 20, 40 oraz 80 mg/dobę [25]. Rhabdomyoliza, choć rzadko obserwowana podczas terapii statynami, jest poważnym działaniem niepożądanym terapii skojarzonej statyny z fibratem oraz statyny z niacyną. U pacjentów otrzymujących takie połączenia leków powinno się monitorować aktywność transaminaz wątrobowych oraz powinni być poinformowani o konieczności zgłaszania jakichkolwiek objawów mogących sugerować miopatię [26].

■ Nowotwory złośliwe

Prowadzący badanie *Cholesterol Treatment Trialists (CTT)* zebrali dane 90 056 pacjentów pochodzących z 14 randomizowanych badań dotyczących stosowania statyn oraz ocenili 5103 nowych przypadków zachorowania na nowotwór złośliwy. Wyciągnęli wniosek, że nie ma dowodów na zwiększenie całkowitego ryzyka rozwoju nowotworu złośliwego pod wpływem przyjmowania statyn (RR = 1,0; 95% CI: 0,95–1,06; p = 0,9) oraz zwiększenia częstości jego występowania poszczególnych nowotworów [27]. Inna metaanaliza 26 randomizowanych badań kontrolowanych wyka-

zała, że statyny mają neutralny wpływ na ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego oraz zgonu z jego przyczyny [28].

■ Interakcje lekowe

Do leków, które najczęściej zwiększają ryzyko wystąpienia działań toksycznych statyn należą cyklosporyna oraz leki, które są metabolizowane przy udziale cytochromu P450 (CYP) lub glukuronizacji. Przy udziale CYP metabolizowane są naparstnica, diltiazem, werapamil, itrakonazol oraz ketokonazol, natomiast gemfibrozil hamuje glukuronizację [29]. Nie wykazano, aby atorwastatyna wchodziła w interakcję z warfaryną, podczas gdy niedawno opublikowane badanie sugeruje, że simwastatyna może wchodzić w taką interakcję [30]. Inne spożywane substancje, takie jak dziurawiec oraz sok grejpfrutowy (≥ 1 l na dobę), zwiększają także ryzyko wystąpienia działań toksycznych statyn [10, 31]. Lekarze powinni być czujni wobec zgłaszanych przez starszych pacjentów przyjmujących jednocześnie statynę i amiodaron dolegliwości ze strony mięśni, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów przyjmujących wiele leków [32]. Może być uzasadnione stosowanie w takich przypadkach statyny, która nie jest metabolizowana przez CYP3A4 (np. prawastatyna oraz rosuwastatyna) [10, 32]. Atorwastatyna, lowastatyna oraz simwastatyna są metabolizowane głównie przez CYP3A4, podczas gdy fluwastatyna jest metabolizowana głównie przez CYP2C9 [10].

Lekarze zasadnie obawiają się o możliwość wchodzenia statyn w interakcje z innymi lekami hipolipemizującymi, takimi jak fibraty oraz niacyna (kwas nikotynowy), które mogą być stosowane przez pacjentów z dyslipidemią mieszaną. Na przykład bardziej zalecane jest stosowanie fenofibratu niż gemfibrozilu w skojarzeniu ze statynami, z uwagi na fakt, że fenofibrat nie wpływa na metabolizm statyn [33]. Analiza danych pochodzących z badania *Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avo-*

idance (CHARISMA) nie potwierdziła obaw na istnienie interakcji statyna–klopidogrel [34]. Co więcej, w analizie działań niepożądanych nie udowodniono istnienia klinicznie istotnej interakcji między niacyną o przedłużonym uwalnianiu a statynami [35].

OCENA SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA LECZENIA STATYNĄ

Według danych zebranych w tabeli 3 leczenie statyną w dużej dawce wydaje się skuteczniejsze w zmniejszaniu średnich stężeń LDL-C, a związane jedynie w niewielkim stopniu z większą częstością zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych. Jest także wyraźnie związane ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia ostrych epizodów [10].

Cechy kliniczne, które zwiększają bezpieczeństwo stosowania statyny w dużej dawce to: wcześniejsze stosowanie statyny oraz jej tolerancja, prawidłowa czynność tarczycy, frakcja wyrzutowa lewej komory co najmniej 30% oraz niestosowanie fibratów (w szczególności gemfibrozilu) [10]. U Azjatów dawka początkowa rosuwastatyny powinna wynosić 5 mg z uwagi na mniejszy klinens leku w tej populacji [10]. Statyny powinno się stosować ostrożnie u pacjentów osłabionych lub o niskiej posturze (w szczególności u kobiet) oraz u pacjentów z chorobami mięśni w wywiadzie. Należy unikać ich stosowania u pacjentów przyjmujących leki immunosupresyjne (w szczególności cyklosporynę), antybiotyki makrolidowe (zwłaszcza erytromycynę i klarytromycynę), leki przeciwwirusowe (w szczególności inhibitory proteazy HIV), azolowe leki przeciwgrzybicze stosowane ogólnoustrojowo (itrazonazol oraz ketokonazol) oraz u pacjentów z chorobą wątroby, nerek lub alkoholików [10]. Należy przerwać stosowanie statyn przed dożylnym podaniem kontrastu, przed dużym wysiłkiem fizycznym (np. maratonem) oraz w przebiegu ciężkiej choroby, przed poważną operacją, po urazie, aż do

momentu pełnego wyleczenia [10]. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania simwastatyny w dawce powyżej 20 mg dziennie z werapamilem lub amiodaronem z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [10]. Leki będące słabymi lub umiarkowanymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 (np. werapamil oraz diltiazem) mogą być ostrożnie stosowane z małymi dawkami statyn metabolizowanych z jego udziałem [36].

ZASTOSOWANIE TERAPII SKOJARZONEJ DLA OSIĄGNIĘCIA DOCELOWYCH WARTOŚCI LDL-C

Mimo że zmiany stylu życia (np. dieta, ćwiczenia fizyczne) pozostają istotnym czynnikiem w osiągnięciu docelowego stężenia LDL-C, a statyna w monoterapii jest skuteczna u wielu pacjentów, niektórzy z nich mogą wymagać leczenia skojarzonego. Wyniki niedawno opublikowanej metaanalizy 5 randomizowanych badań kontrolowanych, w których wzięło udział łącznie 5039 pacjentów sugerują, że dołączenie ezetymibu do przyjmowanej statyny u pacjentów, którzy nie mogą osiągnąć docelowego stężenia LDL-C za pomocą statyny w monoterapii, zapewnia wystarczające dodatkowe obniżenie stężeń lipidów, co umożliwia większej liczbie pacjentów osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C [37]. Obecnie brakuje danych dotyczących wyników klinicznych i długoterminowego bezpieczeństwa stosowania ezetymibu oraz simwastatyny w terapii skojarzonej. Ostatnio, po opublikowaniu wyników badania *Effect of Combination Ezetimibe and High-Dose Simvastatin* (ENHANCE) pojawiły się kontrowersje. Ograniczeniem badania ENHANCE było objęcie badaniem populacji pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną ze średnim wyjściowym stężeniem LDL-C wynoszącym 319 mg/dl. Dodatkowa próba ENHANCE miała niewystarczającą moc do badania różnic między wynikami klinicznymi. Amerykańskie Towarzystwo Kar-

diologiczne (ACC, *American College of Cardiology*) sugeruje, aby lekarze stosowali się do wytycznych ACC/*American Heart Association*, zalecających stosowanie statyn jako leków z wyboru u pacjentów z chorobą wieńcową, w maksymalnych tolerowanych przez pacjenta dawkach lub do momentu osiągnięcia wartości docelowych [38].

WNIOSKI

Dane oparte na aktualnych publikacjach wskazują, że optymalne stężenie LDL-C u pacjentów z chorobą wieńcową powinno wynosić poniżej 70 mg/dl. Taki stopień obniżenia stężenia lipidów może być bezpiecznie osiągnięty przez większość pacjentów stosujących statynę w dużej dawce w monoterapii, zakładając odpowiedni dobór pacjentów. Korzyści kli-

niczne płynące z zapobiegania epizodom naczyniowym, zawałowi serca, udarowi mózgu oraz innym punktom końcowym z przyczyn sercowo-naczyniowych daleko przeważają nad niskim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem statyny w dużej dawce u pacjentów z grupy umiarkowanej i wysokiego ryzyka. Związek między obniżeniem stężenia LDL-C i ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych jest jednym z najintensywniej badanych zagadnień w medycynie — duża liczba pacjentów, długie okresy obserwacji, duża liczba badań. Zatem, lekarze mogą być pewni, że zastosowanie terapii statyną w dużej dawce pozwoli osiągnąć u pacjentów odpowiednie obniżenie stężenia LDL-C oraz redukcję chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Yan A.T., Yan R.T., Tan M. i wsp. for the Vascular Protection (VP) and Guidelines Oriented Approach to Lipid Lowering (GOALL) Registries Investigators. Contemporary management of dyslipidemia in high-risk patients: targets still not met. *Am. J. Med.* 2006; 119: 676–683.
2. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2487.
3. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. i wsp. for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–239.
4. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. i wsp. for the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2437–2445.
5. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. i wsp. for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1425–1435.
6. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. i wsp. for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1495–1504.
7. VA/DoD Clinical Practice Guidelines. Appendix F: Pharmacologic Therapy Summary of Supporting Studies. http://www.oqp.med.va.gov/cpg/dl/lip_cpg/content/appendices/appn_f.htm. Accessed April 8, 2008.
8. Wiviott S.D., Cannon C.P., Morrow D.A. i wsp. for the PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVEIT-TIMI 22 substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 1411–1416.
9. Deedwania P., Barter P., Carmena R. i wsp. for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006; 368: 919–928.
10. Davidson M.H., Robinson J.G. Safety of aggressive lipid management. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 1753–1762.
11. Olsson A.G., Schwartz G.G., Szarek M. i wsp. Effects of high-dose atorvastatin in patients \geq 65 years of age with acute coronary syndrome (from the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering [MIRACL] study). *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 632–635.
12. Wenger N.K., Lewis S.J., Herrington D.M. i wsp. for the Treating to New Targets (TNT) Study Steering Committee and Investigators. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147: 1–9.
13. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 549–559.
14. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.

15. Khush K.K., Waters D.D., Bittner V. i wsp. Effect of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure: subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation* 2007; 115: 576–583.
16. Toth P.P. Intensive LDL-C lowering: which patients benefit? *Family Practice Recertification*. <http://www.fpronline.com/ArticlePrinterFriendly.cfm?ID=383>. Accessed Dec 20, 2007.
17. Farsang C., Athyros V., Gaw A. for the ACTFAST-2 Investigators and Steering Committee Members. A multicentre, open study to assess the effect of individualizing starting doses of atorvastatin according to baseline LDL-C levels on achieving cholesterol targets: the Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin Stratified Titration (ACTFAST-2) study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007; 23: 1945–1956.
18. Jones P.H., McKenney J.M., Karalis D.G. i wsp. for the NASDAC Investigators. Comparison of the efficacy and safety of atorvastatin initiated at different starting doses in patients with dyslipidemia. *Am. Heart J.* 2005; 149: e1–e8.
19. Koren M.J., Hunninghake D.B. for the ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the ALLIANCE study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1772–1779.
20. LaRosa J.C., Grundy S.M., Kastelein J.J. i wsp. for the Treating to New Targets (TNT) Steering Committee and Investigators. Safety and efficacy of atorvastatin-induced very low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with coronary heart disease (a post hoc analysis of the Treating to New Targets [TNT] study). *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 747–752.
21. Newman C., Tsai J., Szarek M. i wsp. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 61–67.
22. Waters D.D. Safety of high-dose atorvastatin therapy. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96 (supl.): 69F–75F.
23. Alsheikh-Ali A.A., Maddukuri P.V., Han H. i wsp. Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer. *Insights from large randomized statin trials.* *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 409–418.
24. Jacobson T.A. Statin safety: lessons from new drug applications for marketed statins. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97 (supl.): 44C–51C.
25. Zocor [prescribing information]. http://www.zocor.com/simvastatin/zocor/hcp/product_information/pi/index.jsp. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc. Accessed Feb 28, 2008.
26. Ballantyne C.M., Corsini A., Davidson M.H. i wsp. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 553–564.
27. Baigent C., Keech A., Kearney P.A. i wsp. for the Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
28. Dale K.M., Coleman C.I., Henyan N.N. i wsp. Statins and cancer risk: a meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 74–80.
29. Stern R., Abel R., Gibson G.L. i wsp. Atorvastatin does not alter the anticoagulant activity of warfarin. *J. Clin. Pharmacol.* 1997; 37: 1062–1064.
30. Westergren T., Johansson P., Molden E. Probable warfarin-simvastatin interaction. *Ann. Pharmacother.* 2007; 41: 1292–1295.
31. Holtzman C.W., Wiggins B.S., Spinler S.A. Role of P-glycoprotein in statin drug interactions. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 1601–1067.
32. Alsheikh-Ali A.A., Karas R.H. Adverse events with concomitant amiodarone and statin therapy. *Prev. Cardiol.* 2005; 8: 95–97.
33. Davidson M.H., Armani A., McKenney J.M. i wsp. Safety considerations with fibrate therapy. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99 (supl.): 3C–18C.
34. Saw J., Brennan D.M., Steinhubl S.R. i wsp. for the CHARISMA Investigators. Lack of evidence of a clopidogrel-statin interaction in the CHARISMA trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 291–295.
35. Alsheikh-Ali A.A., Karas R.H. Safety of lovastatin/extended release niacin compared with lovastatin alone, atorvastatin alone, pravastatin alone, and simvastatin alone (from the United States Food and Drug Administration adverse event reporting system). *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 379–381.
36. Neuvonen P.J., Niemi M., Backman J.T. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 80: 565–581.
37. Mikhailidis D.P., Sibbring G.C., Ballantyne C.M. i wsp. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007; 23: 2009–2026.
38. American College of Cardiology. ENHANCE trial results: Statins remain first line. http://acc.org/enhance_statement.htm. Accessed April 4, 2008.

KOMENTARZ

Statyny są lekami stosowanymi z wyborem w terapii zmian pojawiających się na podłożu procesu miażdżycowego w układzie tętniczym. Wiele obszarów oddziaływania tej grupy leków, różnice w sile oczekiwanego działania, występowanie objawów ubocznych powodują konieczność poszukiwania optymalnej dawki stosowanego leku. Wyniki badań klinicznych wskazują na związek między dawką leku a siłą jego działania. W badaniach eksperymentalnych m.in. udoku-

mentowano, że istnieje związek między dawką lowastatyny a hamowaniem uwalniania interleukiny 6 w odpowiedzi na bodziec stymulujący. Problemy towarzyszące terapii dużymi dawkami statyn zostały przedstawione w artykule P.P. Totha i M.H. Davidsona. Dydaktyczny sposób przedstawienia problemu zobligował Redakcję do zamieszczenia artykułu na łamach „Forum Medycyny Rodzinnej”.

Janusz Siebert