

# Jak bezpiecznie leczyć statynami?

## How to safely use statins?

Barbara Cybulska<sup>1</sup>, Longina Kłosiewicz-Latoszek<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Institut Żywności i Żywienia w Warszawie

<sup>2</sup>Zakład Medycyny Zapobiegawczej i Higieny Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie

### STRESZCZENIE

W ostatnich dekadach stosowanie statyn w prewencyjnej kardiologii znacznie się rozszerzyło z powodu korzystnych efektów terapii, które są nie do przecenienia. Pacjenci przyjmują statyny w różnych sytuacjach klinicznych, w tym w chorobach współistniejących, które są często leczone lekami wchodzącymi w interakcję ze statynami. Te sytuacje mogą stwarzać ryzyko miopatii lub zbyt dużego wzrostu stężeń enzymów wątrobowych. Z tego powodu duże znaczenie ma wiedza na temat bezpieczeństwa terapii. Ogólnie statyny są bardzo bezpiecznymi lekami, należy jednak przestrzegać pewnych reguł terapii, aby uniknąć toksycznych objawów niepożądanych lub im przeciwdziałać. Praktycy nie powinni się obawiać stosowania większych dawek statyn, aby osiągnąć maksymalną korzyść u pacjenta, jednakże muszą oni brać pod uwagę także indywidualne ryzyko wystąpienia takich objawów, a jeśli istnieje, wiedzieć, jak sobie z nim poradzić.

*Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (4), 199–207*

**Słowa kluczowe:** statyny, miopatia, enzymy wątrobowe, ryzyko cukrzycy, zaburzenia świadomości, udar krwotoczny mózgu

### ABSTRACT

In recent decades the use of statins in preventive cardiology has expanded considerably due to the beneficial effects of therapy, which are not to be overestimated. They are taken by patients in different clinical settings, including co-morbidities which are often treated with interacting drugs. These situations may create the risk for myopathy or too excessive increase of liver enzymes. Because of that the knowledge on safety of therapy is of importance. Statins are generally very safe drugs, but some rules of treatment should be observed to avoid or to stop possible toxic side effects. The practitioners should not be afraid to use the higher dose of statins to reach maximum benefit in the patient however they have to take into account also the individual risk of adverse effect and, if it exists, how to manage it.

*Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (4), 199–207*

**Key words:** statins, myopathy, liver enzymes, risk of diabetes, cognitive impairment, haemorrhagic stroke

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Barbara Cybulska  
Instytut Żywności i Żywienia  
ul. Powsińska 61/63, 02–903 Warszawa  
e-mail: barbara.cybulska@wp.pl

## WPROWADZENIE

Obecnie zachowanie bezpieczeństwa terapii statynami nabrało jeszcze większego znaczenia w związku z szybko rozpowszechniającym się ich stosowaniem oraz najczęściej leczeniem nimi przez całe życie. Ponadto należy sobie zdawać sprawę z faktu, że w badaniach klinicznych uczestniczą starannie wybrani pacjenci z licznymi kryteriami wykluczenia z udziału w badaniu, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia objawów niepożądanych, natomiast nie jest tak w codziennej praktyce lekarskiej. Niniejszy artykuł dotyczy najważniejszych z tych objawów.

## RYZYKO MIOPATII

Statyny są na ogół bezpiecznymi lekami, jednak w pewnych okolicznościach podczas terapii może wystąpić miopatia. W wielu przypadkach można by jej uniknąć, gdyby lekarz znał interakcję statyn z innymi lekami oraz sytuacje kliniczne, które są czynnikami ryzyka tego powikłania.

### Definicja

Miopatia nie ma jednej definicji. Ogólnie do jej objawów należą: ból mięśni, osłabienie siły mięśniowej, sztywność mięśni, kurcze i objawowy lub bezobjawowy wzrost stężenia kreatyny (CK, *creatine kinase*).

Siddiqi i Thompson [1] w swoim przeglądowym artykule przywołali trzy definicje. Według amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) miopatia oznacza stężenie CK przekraczające 10-krotność górnej granicy normy (ULN, *upper limit of normal*), a rhabdmioliza — stężenie CK powyżej 50-krotności ULN [2].

Definicja przedstawiona przez *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) jest inna [3]. Wyróżniono w niej trzy rodzaje uszkodzenia mięśni, tj. miopatię, zapalenie mięśni i rhabdmiolizę. Miopatia to jakiegokolwiek objawy mięśniowe bez wzrostu stężenia CK, zapalenie mięśni obejmuje objawy mięśniowe z towarzyszącym wzrostem stężenia CK, a rhabdmioliza — objawy mięśniowe ze znacznym wzrostem stężenia CK (> 10-krotność ULN), ze zwiększeniem stężenia kreatyniny i niekiedy obecnością brązowego zabarwienia moczu oraz mioglobinurii. Rhabdmioliza wiąże się z ryzykiem ostrej niewydolności nerek.

Amerykańskie *National Lipid Association* (NLA) zaproponowało jeszcze inną definicję miopatii, uwzględniającą objawy mięśniowe i stopień zwiększenia stężenia CK

[4]. Według tej klasyfikacji miopatia może być objawowa i bezobjawowa. Ta pierwsza obejmuje dolegliwości mięśniowe związane z przyjmowaniem statyny, w postaci mialgii, osłabienia mięśni i ich kurczów. Druga natomiast odnosi się do samego wzrostu stężenia CK bez objawów mięśniowych. Stężenie CK może być zwiększone łagodnie (większe niż prawidłowe lecz < 10 × ULN), umiarkowanie (> 10 ale < 50 × ULN) oraz znacznie (> 50 × ULN).

Jak łatwo wnioskować z opisu powyższych definicji, istnieją między nimi różnice co do stężenia CK w przypadku rhabdmiolizy. Eksperci FDA uznają za jej objaw wzrost stężenia tego enzymu powyżej 50-krotności ULN, natomiast eksperci ACC/AHA — ponad 10-krotność ULN.

### Częstość występowania

Bóle mięśni są najczęściej zgłaszanym przez pacjentów leczonych statynami objawem niepożądanym. Występowanie mialgii w randomizowanych badaniach klinicznych jest rzadkie, tj. dotyczy mniej niż 5% badanych, natomiast w praktyce klinicznej znacznie częstsze — występuje u ponad 18% [5]. Wynika to, jak już wyżej wspomniano, ze starannej selekcji pacjentów do udziału w próbach klinicznych.

Oczywiście najpoważniejszym klinicznym objawem miotoksyczności statyn jest rhabdmioliza, ponieważ to powikłanie może być przyczyną zgonu. Na szczęście występuje ono bardzo rzadko. Holbrook i wsp. [6] w artykule poświęconym rhabdmiolizie przytaczali dwie prace dotyczące częstości tego niepożądanego objawu. Metaanaliza 14. randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem statyn, dokonana przez *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration*, wykazała bardzo mało przypadków rhabdmiolizy [7]. Jej częstość wynosiła 0,008% (0,8/10 000 leczonych) w okresie ponad 10 lat z nieistotną śmiertelnością. Średnie dobowe dawki statyn w badaniach objętych metaanalizą wynosiły 35 mg w przypadku simwastatyny, 37 mg w przypadku prawastatyny, 45 mg w przypadku lowastatyny, 60 mg w przypadku fluwastatyny i 10 mg w przypadku atorwastatyny. W dużym badaniu kohortowym z udziałem 252 460 osób oszacowane występowanie rhabdmiolizy, wymagające leczenia szpitalnego w związku z monoterapią atorwastatyną, prawastatyną lub simwastatyną, wynosiło 0,44 na 10 000 osobolat [8]. Jeden pacjent na 22 727 leczonych statyną wymagał leczenia z powodu rhabdmiolizy, a śmiertelność w tym powikłaniu wynosiła 4,2%. W kolejnej metaanalizie CTT z udziałem 170 000 uczestników w 26 randomizowanych badaniach klinicznych oceniono częstość występowania rhabdmiolizy.

lize u leczonych standardowymi dawkami statyn (21 badań), w porównaniu z grupą kontrolną (przyjmujący przeważnie placebo) oraz u intensywnie leczonych statynami (5 badań), w porównaniu z leczonymi mniej intensywnie [9]. U osób przyjmujących standardowe dawki statyn wystąpił o jeden przypadek rhabdomyolizy więcej na 10 000 pacjentów niż w grupie kontrolnej (ogółem 14 v. 9 przypadków). „Nadmiar” przypadków rhabdomyolizy podczas intensywnej terapii, w porównaniu z umiarkowaną, wynosił 4 na 10 000 pacjentów (ogółem 14 v. 6) i dotyczył tylko dwóch prób klinicznych z zastosowaniem simwastatyny w dawce 80 mg/doba. Niedawno FDA zaleciła ograniczenie podawania simwastatyny w tej dawce tylko do tych pacjentów, którzy ją przyjmują co najmniej od 12 miesięcy bez objawów miotoksyczności i niestosowanie tego leku u „nowych” chorych.

### Przyczyny miopatii

Wszystkie statyny mogą niekiedy powodować miopatię, która z kolei może prowadzić do rhabdomyolizy. Powikłania te występują rzadko lub bardzo rzadko podczas przyjmowania standardowych dawek leków, jednak ryzyko wzrasta wraz ze zwiększaniem dawek. Na przykład, częstość mięśniowych objawów niepożądanych wzrasta 4–5-krotnie, jeśli dawka atorwastatyny zostaje zwiększona z 40 mg/dobę do 80 mg/dobę. Miopatia i rhabdomyoliza zwykle jednak pojawiają się podczas jednoczesnego przyjmowania leków wchodzących w interakcję ze statynami (blisko 60% przypadków rhabdomyolizy) [10]. Choć te niepożądane objawy występują najczęściej w ciągu pierwszych kilku miesięcy od rozpoczęcia leczenia lub od zwiększenia dawki, to notowano przypadki ich wystąpienia po kilku latach ustabilizowanej terapii, przeważnie jako wynik zastosowania leku wchodzącego w interakcję ze statyną.

Statyny są metabolizowane w wątrobie i w różnym stopniu podlegają mikrosomalnemu metabolizmowi przez system izoenzymów CYP 450 — z wyjątkiem prawastatyny, która ulega biotransformacji w cytozolach wątroby. Atorwastatyna, lowastatyna i simwastatyna są metabolizowane przez izoenzymy CYP 3A4, natomiast fluwastatyna — przede wszystkim przez izoenzymy CYP 2C9 i w mniejszym stopniu — przez CYP 2C8 i CYP 3A4 [11, 12]. Rosuwastatyna jest w niewielkim stopniu metabolizowana przez układ cytochromu 450, ponieważ tylko mniej niż 10% tej statyny metabolizują izoenzymy CYP 2C9 [11]. Leki, które są inhibitorami lub induktorami CYP 3A4 lub CYP 2C9, mogą odpowiednio zmniejszać lub

zwiększać katabolizm statyn, a zatem — zwiększać lub zmniejszać ich stężenie we krwi. Inhibitory CYP 3A4 lub CYP 2C9 mogą być przyczyną miopatii statynowo-zależnej, a induktory mogą powodować słabszy wpływ statyn na lipidy [12]. Wszystkie statyny nasilają przeciwwątrobowe działanie warfaryny, chociaż mechanizmy tego działania nie są wyjaśnione, z wyjątkiem fluwastatyny, która może hamować metabolizm aktywnej s-warfaryny przez CYP 2C9.

Poza zakłóceniem metabolizmu statyn wewnątrz hepatocytów, niektóre leki mogą wpływać negatywnie na wychwytywanie statyn przez hepatocyty za pośrednictwem białek transportowych o nazwie *organic anion transporter proteins* (OATP1B1), które są umiejscowione na błonie komórek wątroby [11]. Inhibitory OATP1B1 zmniejszają stężenie statyn w hepatocytach, a zwiększają we krwi, co może być przyczyną miotoksyczności. Wśród wielu leków, które hamują OATP1B1, szczególną uwagę, ze względu na znaczny wpływ na stężenie statyn, zwracają cyklosporyna A i klarytromycyna. Oba te leki wchodzą w interakcję ze statynami nie tylko poprzez wpływ na enzymy CYP 450, ale i na transportery.

Poza lekami, które ingerują w metabolizm statyn, miopatii mogą również sprzyjać inne czynniki. W tabeli 1 przedstawiono czynniki ryzyka miopatii.

### Możliwe mechanizmy miopatii

Mechanizmy miotoksyczności statyn nie są w pełni wyjaśnione. Głównie bierze się pod uwagę zahamowanie syntezy mewalonianu, co prowadzi do niedoboru jego metabolitów, takich jak cholesterol, izoprenoidy i ubichinon (koenzym Q10 [CoQ10, *coenzyme q10*]) [1, 13]. Zubożenie sarkolemy w cholesterol może powodować destabilizację błon miocytów, co wyraża się zakłóceniem elektrochemicznego gradientu jonów. Innym proponowanym mechanizmem miopatii jest niedobór izoprenoidów, które pośrednio kontrolują apoptozę włókien mięśniowych. Izoprenoidy, w procesach zwanych farnesylicacją i prenylacją, aktywują białka o nazwach Rho, Ras i Rac-GTP, które z kolei utrzymują funkcję życiową komórek i ich wzrost. Rezultatem zmniejszonej produkcji tych białek może być apoptoza miocytów. Trzecia, najbardziej popularna z proponowanych przyczyn, to niedobór CoQ10. Koenzym Q10 uczestniczy w transporcie elektronów podczas oksydacyjnej fosforylacji w mitochondriach. Zatem jego niedobór może być przyczyną upośledzenia funkcji oddechowej mitochondriów i miopatii. Nie zostało to jednak udowodnione, tak jak możliwość prewencji

**Tabela 1. Czynniki ryzyka miopatii zależnej od statyn (modyfikacja własna na podstawie [1, 13])****Cechy pacjenta**

Zaawansowany wiek (> 80 lat)  
 Szczupła budowa ciała (niski BMI)  
 Płeć żeńska  
 Niedoczynność tarczycy (nieleczona)  
 Cukrzyca  
 Choroba nerek  
 Choroba wątroby  
 Nadużywanie alkoholu  
 Ciężki wysiłek fizyczny  
 Używanie narkotyków (amfetamina, heroina, kokaina)  
 Choroby mięśni (zapalne lub wrodzone)  
 Stan po ciężkich operacjach chirurgicznych  
 Stan po urazach  
 Ciężkie infekcje wirusowe i bakteryjne

**Właściwości statyn**

Lipofilność  
 Duża biodostępność  
 Większe dawki

**Metaboliczne interakcje między statynami a wybranymi lekami****Inhibitory CYP 3A4:**

- leki przeciwgrzybicze (flukonazol, itraconazol, ketokonazol)
- antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna)
- leki antywirusowe: inhibitory proteazy (amprenawir, duranawir, fosamprinawir, indinawir, nelfinawir, ritonawir, saquinawir)
- niedihydropirydynowi antagoniści wapnia (mibefradil, diltiazem, werapamil) — są to słabe inhibitory
- warfaryna
- cyklosporyna, takrolimus
- leki przeciwdepresyjne (nefazodon)
- sok grejpfrutowy

**Inhibitory CYP 2C9:**

- amiodaron
- omeprazol

**Inne mechanizmy:**

- gemfibrozil
- digoksyna
- kolchicyna
- kwas nikotynowy

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

statynowo-zależnej miopatii przez stosowanie suplementów CoQ10.

**Zalecenia ESC i EAS dotyczące kontroli objawów miopatii**

Ekspertki *European Society of Cardiology* (ESC) w „Wytycznych postępowania w dyslipidemii” zalecają oznaczenie stężenia CK przed rozpoczęciem terapii statyną

i jej nierozpoczynanie, jeśli stężenie CK przekracza 5-krotność ULN [14]. Rutynowe monitorowanie aktywności tego enzymu nie jest konieczne, natomiast stężenie CK trzeba sprawdzić natychmiast, jeśli pacjent zgłasza objawy miopatii. Wzrost stężenia CK przekraczający 5-krotność ULN w czasie terapii wymaga jej przerwania, oceny czynności nerek, kontroli stężenia CK co 2 tygodnie oraz rozważenia przyczyn tej sytuacji. Leczenie statyną należy oczywiście przerwać również wtedy, gdy pacjent nie toleruje objawów mięśniowych, niezależnie od wartości CK. Jeśli dolegliwości mięśniowe są tolerowane, a stężenie CK jest niższe niż 5-krotność ULN, leczenie statyną można kontynuować. Jednak objawy te muszą być regularnie monitorowane łącznie ze stężeniem CK. Inni autorzy w przypadku wystąpienia nietolerowanych objawów mięśniowych, poza odstępieniem od terapii statyną i oznaczeniem stężenia CK, zalecają również zbadanie stężeń kreatyniny i hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) [13].

Po odstępieniu od przyjmowania statyny bóle mięśniowe zwykle ustępują w czasie 2–3 tygodni, chociaż czasami dopiero po 2 miesiącach [13]. Po tym czasie również stężenie CK powinno wrócić do normy. Jeśli objawy miopatii ustąpią, można spróbować zastosowania tej samej statyny w mniejszej dawce, innej statyny, statyny w mniejszej dawce z ezetimibem bądź innego niż statyna leku hipolipemizującego [1]. Zarówno eksperci europejscy [14], jak i inni badacze [1] zwracają uwagę na rozważenie terapii atorwastatyną lub rosuwastatyną w małej dawce podawanej 2–3 razy w tygodniu. Są to statyny o długim okresie działania, niepozabawione jednak ryzyka wywołania miopatii. W odniesieniu do innych leków niż statyny eksperci ESC zalecają rozważenie terapii lekiem przerywającym krążenie kwasów żółciowych (żywica), kwasem nikotynowym lub ezetimibem. W Polsce dostępny jest tylko ten ostatni. Trzeba jednak wiedzieć, że on także może być przyczyną miopatii, choć zdarza się to bardzo rzadko.

Jeśli wystąpią objawy rhabdmiolizy, to pacjent musi być leczony w szpitalu z zastosowaniem dożylnego nawodnienia i alkalizacji moczu, aby zapobiec precypitacji mioglobiny w kanalikach nerkowych [13].

**Specjalne wskazówki służące zachowaniu bezpieczeństwa terapii statynami**

W artykule poglądowym Harpera i Jacobsona [11] znalazły się cenne praktyczne wskazówki, których warto przestrzegać, aby uniknąć miopatii. W przypadku po-

trzeby krótkiego zastosowania antybiotyków makrolidowych autorzy radzą odstąpienie na ten czas od leczenia statyną. Jeżeli natomiast zalecona jest dłuższa lub wielokrotna antybiotykoterapia, to lepiej wybrać azytromycynę — niemetabolizowaną drogą CYP 3A4. Wspomniano też ostatnie ostrzeżenie FDA dotyczące simwastatyny, zgodnie z którym nie należy przekraczać dawki 10 mg/dobę podczas równoczesnego leczenia amiodaronem, warapamilem lub diltiazemem i 20 mg/dobę podczas stosowania amlodipiny. Autorzy zwrócili ponadto uwagę, że nawet tak mała ilość, jak 200 ml soku grejpfrutowego, przyjęta razem z simwastatyną wielokrotnie zwiększa jej stężenie we krwi. To samo dotyczy lowastatyny. Jedna szklanka tego soku wypita rano minimalnie wpływa na farmakokinetykę simwastatyny czy lowastatyny przyjętych wieczorem.

Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*) są obarczeni zwiększonym ryzykiem miopatii z powodu zmniejszonego wydalania statyn oraz leczenia wymagającego skojarzonej farmakoterapii (+ fibrat), jeśli występuje mieszana dyslipidemia. Większość statyn wymaga dostosowania dawki do wskaźnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*). Statyną, której to nie dotyczy, jest atorwastatyna (2.–4. stadium CKD). Lek ten uznaje się za najbezpieczniejszy u pacjentów z CKD, ponieważ jest wydalany głównie przez wątrobę. Innymi lekami z tej grupy, których stosowanie można rozważyć z tego samego powodu, są fluwastatyna lub pitawastatyna (w Polsce niedostępna). U pacjentów w 5. stadium CKD stosuje się małe dawki statyn.

Nosiciele ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), leczeni inhibitorami proteazy, są zagrożeni miopatią, ponieważ leki te wchodzi w interakcję ze statynami, znacznie zwiększając ich stężenie we krwi. Spośród statyn przewagę nad innymi w leczeniu tych pacjentów mają prawastatyna i rosuwastatyna, ponieważ prawastatyna nie jest metabolizowana przez izoenzymy CYP 450, a rosuwastatyna jest tylko minimalnie metabolizowana przez CYP 2C9. U przyjmujących ritonavir początkowa dawka rosuwastatyny to 5 mg/dobę, a maksymalna — 10 mg/dobę.

## WPLYW STATYN NA WĄTROBĘ

Statyny mogą powodować wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT, *alanine aminotransferase*) i aminotransferazy asparaginianowej (AST, *aspartate aminotransferase*). Jest to efekt klasy i zależy on od dawki. Za bardziej specyficzny (niż AST) marker uszkodzenia wątroby uznaje

się ALT. Aminotransferaza alaninowa jest enzymem obecnym głównie w hepatocytach, zaś AST występuje w komórkach krwi i wielu innych tkankach, w tym w wątrobie, mięśniach, mózgu, trzustce i płucach [15]. Nie jest jednak jasne, czy wzrost stężeń aminotransferaz, związany z leczeniem statynami, wskazuje na rzeczywiste uszkodzenie wątroby lub jej dysfunkcję (hepatotoksyczność) [16].

Bezobjawowy i zwykle przemijający wzrost stężeń tych enzymów wątrobowych występuje w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia i może samoistnie ustąpić (dotyczy to prawie 70% przypadków). Objaw ten przez większość czasu nie koreluje ze zmianami histopatologicznymi i dlatego nie spełnia kryteriów uszkodzenia wątroby [17]. Chociaż jego mechanizm nie jest znany, to może być on wynikiem zmian składu lipidów w błonie hepatocytów prowadząc do zwiększenia jej przepuszczalności i „wycieku” enzymów.

## Częstość występowania wzrostu stężeń aminotransferaz

Jako miernik szkodliwego wpływu statyn na wątrobę ustalono wzrost stężenia aminotransferaz przekraczający 3-krotność ULN. Należy podkreślić, że taki wzrost wartości aminotransferaz jest rzadko obserwowany u pacjentów leczonych małymi i umiarkowanymi dawkami statyn, tj. wynosi mniej niż 1%, i — jak wykazują metaanalizy badań klinicznych — nie różni ich od placebo [18]. W przypadku pacjentów przyjmujących duże dawki częstość wzrostu stężeń aminotransferaz znamienne się zwiększa [19]. Jak wynika z metaanalizy badań, w których porównywano występowanie objawów niepożądanych u pacjentów leczonych dużymi dawkami statyn i dawkami umiarkowanymi, częstość występowania wzrostu wartości ALT/AST większej lub równej 3-krotności ULN u tych pierwszych była ponad 4-krotnie większa (iloraz szans [OR., *odds ratio*]: 4,484, 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 3,265–6,159) [20]. W metaanalizie uwzględniono badania o akronimach PROVE-IT-TIMI 22 (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis In Myocardial Infarction 22*) (atorwastatyna 80 mg/d. v. prawastatyna 40 mg/d.), A to Z (simwastatyna 80 mg/d. v. 20 mg/d.), TNT (*Treating to New Targets*) (atorwastatyna 80 mg/d. v. 10 mg/d.) i IDEAL (*Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering*) (atorwastatyna 80 mg/d. v. simwastatyna 20 mg/d.). Ogółem w metaanalizie uczestniczyło 27 548 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym lub stabilną chorobą wieńcową, średnio przez 3,4 roku.

Klinicznie istotna hepatotoksyczność związana z leczeniem statyną jest bardzo rzadkim objawem niepożądanym. U pacjentów, u których stwierdza się wzrost stężenia ALT przekraczający 10-krotność ULN, często występuje choroba wątroby i/lub jednocześnie przyjmują leki, o których wiadomo, że wchodzi w interakcję ze statynami lub które same mogą indukować hepatotoksyczność [21].

Ostra niewydolność wątroby związana z przyjmowaniem statyny występuje niezwykle rzadko. Na przykład, wśród osób leczonych lowastatyną był to jeden przypadek na 114 000 osobolat — prawie tak rzadki, jak idiopatyczna ostra niewydolność wątroby w populacji ogólnej (1 przypadek/130 000 osobolat) [22, 23]. W Stanach Zjednoczonych w latach 1990–2002 odnotowano 3 przeszczepienia wątroby z powodu postatynowej niewydolności wątroby na 51 741 transplantacji ogółem [24].

### Przeciwwskazania do stosowania statyn w chorobach wątroby

Bezwzględny przeciwwskazaniem do zastosowania statyny są: ostre wirusowe zapalenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby, niewyrównana marskość wątroby, ostra niewydolność wątroby [17, 25, 26].

Przewlekłe choroby wątroby, takie jak: niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD, *non-alcoholic fatty liver disease*), niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH, *non-alcoholic steatohepatitis*), przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub C czy pierwotna żółciowa marskość wątroby, nie są przeciwwskazaniami do podawania statyn [25, 26]. Istnieją przesłanki pochodzące z badań klinicznych, że niektóre statyny u pacjentów z NAFLD wykazują korzystny wpływ na wątrobę (redukcja stężeń aminotransferaz — lowastatyna, simwastatyna, prawastatyna, atorwastatyna, rosuwastatyna oraz redukcja stłuszczenia — głównie atorwastatyna) [27]. Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby jest najczęstszą przyczyną wzrostu stężeń aminotransferaz wątrobowych. Szacuje się, że NAFLD dotyczy 20% osób w populacji ogólnej i 80–90% osób otyłych.

Niewielkie i umiarkowane spożycie alkoholu (1–2 drinki dziennie) nie jest przeciwwskazaniem do przyjmowania statyny [26].

Ocena bezpieczeństwa stosowania statyn u pacjentów po przeszczepieniu wątroby jest szczególnie ważna, ponieważ dyslipidemia występuje w 20–60% przypadków. Pacjenci po transplantacji przyjmują leki immunosupresyjne, takie jak takrolimus, sirolimus i cyklosporyna A, które są metabolizowane przez CYP 3A4, a to zwiększa

ryzyko interakcji [17]. Chociaż nadal brakuje dowodów długotrwałego bezpieczeństwa leczenia statynami i lekami immunosupresyjnymi, to prawdopodobieństwo interakcji jest mniejsze w przypadku stosowania fluwastatyny, prawastatyny, pitawastatyny i rosuwastatyny [14].

### Zalecenia ESC/EAS i FDA dotyczące kontroli ALT

Ekspertzy z ESC/EAS zalecają oznaczenie stężenia ALT przed rozpoczęciem terapii statyną, a następnie po 8 tygodniach leczenia lub po zwiększeniu dawki [14]. Jeśli stężenie ALT jest niższe niż 3-krotność ULN, to wystarczy je badać raz w roku.

Wzrost stężenia ALT w czasie terapii, ale przy jego wartości poniżej 3-krotności ULN, nie wymaga przerwania leczenia. Oznaczenie należy powtórzyć po 4–6 tygodniach. Zwiększenie stężenia ALT do wartości przekraczającej 3-krotność ULN jest wskazaniem do odstąpienia od leczenia statyną lub zmniejszenia jej dawki i ponownego pomiaru stężenia po 4–6 tygodniach. Po powrocie wartości ALT do normy można rozważyć powrót do leczenia.

Ostatnio FDA, w rewizji swojego stanowiska na temat bezpieczeństwa stosowania statyn, odstąpiła od potrzeby rutynowego monitorowania aktywności enzymów wątrobowych, uznając, że nie jest to skuteczne w przewidywaniu lub prewencji rzadko występującego uszkodzenia wątroby w następstwie stosowania tych leków. Agencja ta zaleca wykonanie testów enzymatycznych przed rozpoczęciem terapii statyną w przypadku wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby (zmęczenie, utrata łaknienia, dyskomfort w prawym podżebrzu, żółtaczka, ciemne zabarwienie moczu).

### RYZYKO WYSTĄPIENIA CUKRZYCY

Od niedawna podnoszony jest problem ryzyka wystąpienia cukrzycy w następstwie dłuższego leczenia statynami. Przyczyną dyskusji i zwrócenia uwagi na to zagadnienie były rezultaty badania JUPITER z zastosowaniem rosuwastatyny w dawce 20 mg/dobę w prewencji pierwotnej u osób cechujących się małym ryzykiem sercowo-naczyniowym [28]. Skądinąd bardzo korzystne wyniki tej próby klinicznej pod względem redukcji liczby epizodów sercowo-naczyniowych i zgonów ogółem nieoczekiwanie ujawniły, na podstawie doniesień lekarzy, więcej przypadków cukrzycy u badanych przyjmujących rosuwastatynę niż u otrzymujących placebo (270 v. 216;  $p = 0,01$ ) oraz nieco większy odsetek hemoglobiny glikowanej u tych pierwszych (5,9 v. 5,8%;  $p = 0,001$ ), bez wzro-

stu glikemii na czczo i glikozurii. Ta obserwacja wzbudziła zainteresowanie badaczy, którzy podjęli się przeprowadzenia metaanaliz badań klinicznych z zastosowaniem statyn pod kątem występowania nowych przypadków cukrzycy. Satlar i wsp. [29] włączyli do metaanalizy 13 randomizowanych prób klinicznych, w których uczestniczyło 91 140 pacjentów. U 4278 z nich wystąpiła cukrzyca. Ryzyko tej choroby u osób przyjmujących statyny było o 9% większe niż w grupie kontrolnej (OR: 1,09; 95% CI: 1,02–1,17). Czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu cukrzycy był wiek. Autorzy wcześniejszej metaanalizy, obejmującej ogółem 5 prób klinicznych z zastosowaniem simwastatyny, atorwastatyny, prawastatyny i rosuwasstatyny (2 badania), w których uczestniczyło 51 619 osób i wystąpiły 1943 przypadki cukrzycy, stwierdzili zwiększone o 13% ryzyko tej choroby u badanych przyjmujących statyny (ryzyko względne [RR, *relative risk*]: 1,13; 95% CI: 1,03–1,23) [30]. Niedawno opublikowano wyniki metaanalizy, w której oceniano ryzyko wystąpienia cukrzycy u chorych intensywnie leczonych statynami w porównaniu z poddanymi terapii umiarkowanej (badania PROVE-IT-TIMI 22, *A to Z*, TNT, IDEAL i SEARCH [*Study of the effectiveness of additional reductions in cholesterol and homocysteine*]) [31]. Wśród 32 752 uczestników tych 5 prób klinicznych u 2749 rozwinęła się cukrzyca (1449 przypadków wśród intensywnie leczonych i 1300 wśród leczonych umiarkowanie, tj. 2 dodatkowe przypadki na 1000 pacjentów w przypadku intensywnej terapii statyną). Różnica między obu porównywanymi grupami wynosi 12% (OR: 1,12; 95% CI: 1,04–1,22). Jak widać, leczenie dużą dawką statyny powodowało wzrost występowania nowych przypadków cukrzycy, w porównaniu ze stosowaniem umiarkowanej dawki tego leku.

Wyniki uzyskane w metaanalizach prób klinicznych z zastosowaniem statyn, w których uczestniczą pacjenci spełniający liczne kryteria wyłączenia, mogą się różnić od wyników pacjentów w praktyce lekarskiej. W tym kontekście na uwagę zasługują dane pochodzące z obserwacyjnego badania *Women's Health Initiative* (WHI) [32]. Spośród 153 840 kobiet po menopauzie 7,04% zgłosiło przyjmowanie statyn w czasie przystąpienia do badania. W okresie obserwacji 1 004 466 osobołat występowanie nowych przypadków cukrzycy było częstsze o 71% wśród przyjmujących te leki niż u osób ich nieprzyjmujących (hazard względny [HR, *hazard ratio*]: 1,71; 95% CI: 1,61–1,83). Po standaryzacji wyniku uwzględniającej możliwy wpływ innych czynników na zachorowania na cukrzycę ryzyko zmniejszyło się wprawdzie do 48% (HR: 1,48; 95%

CI: 1,38–1,59), ale pozostało duże. Trzeba jednak dodać, że w badaniu WHI wystąpienie cukrzycy oceniano na podstawie zgłoszenia przez uczestniczki.

Interesująca jest odpowiedź na pytanie, jakie są czynniki predysponujące do rozwoju cukrzycy u leczonych statynami. Próbę odpowiedzi podjęto, analizując oddzielnie wyniki 3 badań z zastosowaniem atorwastatyny (TNT, IDEAL i SPARCL [*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*]) [33]. W każdej z tych prób klinicznych niezależnymi predyktorami nowych przypadków cukrzycy okazały się: wyjściowe stężenie glukozy na czczo, wskaźnik masy ciała, nadciśnienie tętnicze oraz stężenie triglicerydów na czczo. Należy zauważyć, że są to elementy zespołu metabolicznego.

Dotychczas nie udało się ustalić, jakie mechanizmy odpowiadają w badaniach klinicznych za umiarkowany wzrost liczby nowych przypadków cukrzycy u osób leczonych statynami. Dyskutuje się zarówno nad złożonymi mechanizmami, które prowadzą do uszkodzenia integralności i funkcji komórek beta trzustki [34], jak i nad rozwojem oporności na insulinę w mięśniach i wątrobie [31].

Na podstawie powyższych obserwacji FDA zaleciła wprowadzenie informacji o zwiększonym ryzyku wystąpienia cukrzycy na ulotkach informacyjnych dotyczących wszystkich statyn.

Biorąc pod uwagę możliwość wystąpienia cukrzycy w trakcie leczenia statynami, szczególnie u osób z elementami zespołu metabolicznego, należy okresowo kontrolować glikemię. Jednocześnie trzeba zdecydowanie podkreślić znane korzyści kliniczne ze stosowania tych leków u chorych na cukrzycę.

## FUNKCJE POZNAWCZE

Niedawno pojawił się problem możliwego szkodliwego wpływu statyn na funkcje poznawcze mózgu, głównie w postaci zaburzeń pamięci. Ostatnio pogłębionej analizy występowania tego objawu dokonali Rojas-Fernandez i wsp. [35], na podstawie szerokiego przeglądu piśmiennictwa (MEDLINE: 1950–listopad 2011, EMBASE: 1980–listopad 2011 i *Cochrane Library*: 1960–listopad 2011). Na podstawie tego przeglądu okazało się, że jest on słabo udokumentowany, gdyż nie ma pokrycia w wynikach randomizowanych badań klinicznych, tylko w obserwacji pacjentów (doniesienia o indywidualnych przypadkach). Pracownicy systemu nadzoru leków *MedWatch* i FDA w okresie ponad 5 lat znaleźli 66 doniesień o zaburzeniach pamięci w związku ze stosowaniem statyn. U około połowy pacjentów objawy rozwinęły się w ciągu 2 mie-

sięcy terapii. Należy mocno podkreślić, że zjawisko to jest odwracalne po zaprzestaniu przyjmowania statyn. Najczęściej ustępuje w czasie kilku dni do miesiąca.

Jako główny przypuszczalny mechanizm upośledzenia pamięci pod wpływem statyn Rojas-Fernandez i wsp. [35] wzięli pod uwagę zmniejszenie syntezy cholesterolu w mózgu, który jest kluczowym składnikiem mieliny — osłonki włókien nerwowych. Wpływa to na jej przepuszczalność i płynność. Poza tym zmniejszenie syntezy CoQ10, powodując upośledzenie funkcji mitochondrium i nasilając stres oksydacyjny, może się również przyczyniać do szkodliwego wpływu statyn na funkcję mózgu.

W związku z obserwacją wskazującą, że znakomita większość spośród opisanych 66 przypadków, bo 64, dotyczyła statyn lipofilnych (simwastatyny i atorwastatyny), a tylko 2 — statyn hydrofilnych (1 — prawastatyny i 1 — rosuwastatyny), autorzy zasugerowali, by w razie wystąpienia takiego objawu w następstwie przyjmowania statyny lipofilnej, po jego ustąpieniu zastosować statynę hydrofilną. Statyny lipofilne przechodzą przez barierę krew–mózg, natomiast penetracja do mózgu statyn rozpuszczalnych w wodzie jest mniej prawdopodobna.

Podsumowując, na podstawie dotychczasowej wiedzy nie można wyciągnąć jednoznacznego wniosku, że statyny mogą powodować upośledzenie poznawczej funkcji mózgu. Chociaż dane na ten temat nie są dostatecznie udokumentowane, to FDA, w oparciu o przypadki kliniczne, które mogą sugerować jego związek z przyjmowaniem statyny, zalecała wprowadzenie tego objawu do ulotek.

## UDAR KRWOTOCZNY MÓZGU

Po publikacji wyników badania nad prewencją wtórną udaru mózgu pod akronimem SPARCL [36] z zastosowaniem atorwastatyny, w którym *post hoc* obserwowano częstsze występowanie krwotocznych udarów mózgu u leczonych w porównaniu ze stosującymi placebo (55 przypadków, tj. 2,3% *v.* 33 przypadki, tj. 1,4%;  $p = 0,02$ ), problem ten stał się przedmiotem analiz w innych próbach klinicznych dotyczących statyn. Celem było sprawdzenie, czy obserwacja w badaniu SPARCL potwierdzi się i czy istnieje ewentualny związek między krwotocznym udarem mózgu i intensywnym leczeniem hipolipemizującym lub bardzo niskimi stężeniami cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) osiągniętymi w wyniku terapii.

Tym zagadnieniom poświęcono zarówno niedawno opublikowany, wyczerpujący artykuł poglądowy Athyrosa i wsp. [37], jak i ostatnią metaanalizę Hackama i wsp. [38]. Z oddzielnie omówionych w pierwszej pracy badań (duże próby kliniczne pod akronimami PROVE IT-TIMI 22, A to Z, HPS [*Heart Protection Study*] i JUPITER) nie wynika, by statyny lub niskie stężenie cholesterolu frakcji LDL, osiągnięte w czasie intensywnej terapii, powodowały wzrost częstości występowania udaru krwotocznego mózgu [37]. W drugiej pracy autorzy dokonali metaanalizy 23 randomizowanych prób klinicznych i 19 badań obserwacyjnych oraz typu *case-control* pod kątem występowania krwawień wewnątrzmożgowych u osób przyjmujących statyny [38]. Kompletnie dane dotyczyły 248 391 pacjentów, spośród których 14 784 doznało takiego udaru. Ryzyko względne wystąpienia tego epizodu naczyniowego w randomizowanych próbach klinicznych wynosiło 1,10 (95% CI: 0,84–1,41), a w badaniach kohortowych — 0,94 (95% CI: 0,81–1,10) i, jak widać, było nieznaczące. W badaniach klinicznych mediana obserwacji wynosiła 3,9 roku.

Autorzy nie obserwowali zależności między występowaniem krwawienia wewnątrzczaszkowego a stopniem redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL, osiągniętym stężeniem lub stosowaną statyną. Wniosek autorów z tej pracy jest następujący: „Nie znaleźliśmy dowodu na to, że stosowanie statyn ma związek z krwawieniem wewnątrzmożgowym; jeśli takie ryzyko istnieje, to prawdopodobnie jest ono małe, a korzyści w zakresie zapobiegania chorobom układu sercowo-naczyniowego nad nim przeważają”. Trzeba mieć na uwadze, że dotyczą one także profilaktyki niedokrwiennego udaru mózgu, który jest dominującym typem udaru w populacji.

## PODSUMOWANIE

W niniejszym artykule nie zawarto wszystkich rzeczywistych i domniemych niepożądanych objawów związanych z przyjmowaniem statyn. Zwrócono jednak uwagę na najważniejsze z nich oraz na ostatnio podnieszone w piśmiennictwie. Mamy nadzieję, że praca ta — w dobie coraz szerszego stosowania tych znakomych leków, które zrewolucjonizowały profilaktykę chorób układu sercowo-naczyniowego — pomoże lekarzom bezpiecznie je stosować. Na koniec należy jeszcze dodać, że objawy niepożądane związane ze stosowaniem statyn występują rzadko, ale jednak trzeba mieć świadomość, że mogą dotyczyć naszego pacjenta.



## PIŚMIENICTWO

1. Siddiqi S.A., Thompson P.D. How do you treat patients with myalgia who take statins? *Curr. Atheroscler. Rep.* 2009; 11: 9–14.
2. Sewright K.A., Clarkon P.M., Thompson P.D. Statin myopathy: incidence: risk factors, and pathophysiology. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2007; 9: 389–396.
3. Pasternak R.C., Smith S.C., 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. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 567–578.
4. Thompson P.D., Clarkson P.M., Rosenson R.S. The National Lipid Association Statin Safety Task Force. Muscle Safety Expert Panel. An assessment of statin safety by muscle experts. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97 (supl. 8A): 69C–76C.
5. Joy T.R., Hegele R.A. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann. Int. Med.* 2009; 150: 858–868.
6. Holbrook A., Wright M., Sung M. i wsp. Clinical research: statin-associated rhabdomyolysis: is there a dose-response relationship? *Can. J. Cardiol.* 2011; 27: 146–151.
7. Baigent C., Keech A., Kearney P.M. i wsp. 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.
8. Graham D.J., Staffa J.A., Shatin D. i wsp. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292: 2585–2590.
9. Baigent C., Blackwell L., Emberson J. 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.
10. Chatzizisis Y.S., Koskinas K.C., Misirli G. i wsp. Risk factors and drug interactions predisposing to statin-induced myopathy: implications for risk assessment, prevention and treatment. *Drug Saf.* 2010; 33: 171–187.
11. Harper C.R., Jacobson T.A. Avoiding statin myopathy: understanding key drug interactions. *Clin. Lipidol.* 2011; 6: 665–674.
12. Clement K.M., Warlker S.W. Statins and their interactions with other lipid-modifying medications. *Ther. Adv. Drug Safe* 2012; 3: 35–46.
13. Rallidis L.S., Fountoulaki K., Anastasiou-Nana M. Managing the underestimated risk of statin-associated myopathy. *Int. J. Cardiol.* 2011 Aug 1 [złożone do druku].
14. Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. i wsp. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1769–1818.
15. Aragon G., Younossi Z.M. When and how to evaluate mildly elevated liver enzymes in apparently healthy patients. *Clev. Clin. J. Med.* 2010; 71: 195–204.
16. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007; 370: 1781–1790.
17. Calderon R.M., Cubeddu L.X., Goldberg R.B., Schiff E.R. Statins and the treatment of dyslipidaemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma. *Mayo Clin. Proc.* 2010; 85: 349–356.
18. De Denu S., Spinler S.A., Miller K., Peterson A.M. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 584–591.
19. Newman C., Tsai J., Szarek M. i wsp. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 complete trials in 14 236 patients. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 61–67.
20. Silva M., Matthews M.L., Jarvis C. i wsp. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin. Ther.* 2007; 29: 253–260.
21. Charles E.C., Olson K.L., Standhoff B.J. i wsp. Evaluation of cases of severe statin-related transaminitis within a large health maintenance organization. *Am. J. Med.* 2005; 118: 618–624.
22. Dujovne C.A. Side effects of statins: hepatitis versus "transaminitis"-myositis versus "CPKitis". *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 1411–1413.
23. Onofrei M.D., Butler K.L., Fuke D.C., Miller H.B. Safety of statin therapy in patients with preexisting liver disease. *Pharmacotherapy* 2008; 15: 921–924.
24. Russo M.W., Galanko J.A., Shrestha R. i wsp. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl.* 2004; 10: 1018–1023.
25. Tandra S., Vuppalaanchi R. Use of statins in patients with liver disease. *Curr. Treat. Opin. Cardiovasc. Med.* 2009; 11: 272–278.
26. Cohen D.F., Anania F.A., Chalsani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 77C–81C.
27. Nseir W., Mograbi J., Ghali M. Lipid-lowering agents in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: human studies. *Dig. Dis. Sci* 2012; 57: 1773–1781.
28. Ridker P.M., Danielson E., Fonesca F.A. i wsp. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2195–2207.
29. Satlar N., Preiss D., Murray H.M. i wsp. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–742.
30. 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.
31. Preiss D., Seshasai S.R.K., Welsh P. i wsp. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy. *JAMA* 2011; 305: 2556–2564.
32. Culver A., Ockene I., Balasubramanian R. i wsp. Statin use and the risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172: 144–152.
33. Waters D.D., Ho J.E., DeMicco D.A. i wsp. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin. Results from 3 large randomized clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 1535–1545.
34. Sampson U.K., Linton M.R.F., Fazio S. Are statins diabetogenic? *Curr. Opin. Cardiol.* 2011; 26: 342–347.
35. Rojas-Fernandez C.H., Cameron J.-C.F. Is statin-associated cognitive impairment clinically relevant? A narrative review and clinical recommendations. *Ann. Pharmacother.* 2012; 46: 549–557.
36. Amarenco P., Bogusslavsky J., Callahan A. i wsp. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attacks. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 549–559.
37. Athyros V.G., Tziomalos K., Karagiannis A. i wsp. Aggressive statin treatment, very low serum cholesterol levels and haemorrhagic stroke: is there an association? *Curr. Opin. Cardiol.* 2010; 25: 406–410.
38. Hackam D.G., Woodward M., Newby K. i wsp. Statins and intracerebral hemorrhage. Collaborative systemic review and meta-analysis. *Circulation* 2011; 124: 2233–2242.