

Miejsce statyn we współczesnej kardiologii

Dariusz Kozłowski

Klinika Kardiologii i Elektroterapii II Katedry Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku

Choroby układu sercowo-naczyniowego od wielu lat stanowią główną przyczynę zgonów w Polsce. Ich wspólnym ogniwem prowadzącym do groźnych ostrych zespołów wieńcowych, w tym zawału serca i nagłego zgonu sercowego, jest miażdżyca. Za proces ten odpowiada wiele czynników ryzyka, jednak dotychczas główne miejsce zajmuje podwyższone stężenie lipidów. Według najnowszych statystyk Światowej Organizacji Zdrowia hiperlipidemie są już na trzecim miejscu pod względem przyczyn zgonów w populacji na całym świecie. Dwie pierwsze przyczyny to nadciśnienie tętnicze i palenie tytoniu, zaś na czwartej pozycji znajduje się otyłość. Jak ten obraz kształtuje się w Polsce? Wystarczy, że zostanie tu przytoczone jedno z największych badań populacyjnych, jakie przeprowadzono w Polsce w latach 2000–2004 pod auspicjami Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego — badanie *Polscreen*. Analizując dane 1 000 000 chorych, stwierdzono, że częstość występowania poszczególnych czynników ryzyka w naszej populacji nie różni się od obserwowanej w populacji całego świata [1]. Co prawda, można zauważyć tendencję do zmniejszenia liczby osób palących tytoń (38% → 19%), jednak kosztem zwiększenia odsetka osób z zaburzeniami lipidowymi (63% → 89%). Problem hiperlipidemii obecnie wymaga zatem bardziej pilnego rozwiązania niż kiedykolwiek przedtem. Współcześnie leczenie tych zaburzeń lipidowych stanowi ogromne wyzwanie dla lekarzy rodzinnych i specjalistów.

Pod koniec ubiegłego wieku wyniki badań dotyczących poszczególnych rodzajów hiperlipidemii i jej leczenia udowodniły, że stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low density lipoprotein*) oraz lipoprotein o dużej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*) stanowią główny cel terapii. Okazało się bowiem, że wcześniejsze zało-

żenia dotyczące obniżania stężenia cząstek lipidów zawierających głównie triglicerydy (VLDL, *very low density lipoprotein*) niestety nie przyniosły zadowalających wyników, zwłaszcza pod względem zmniejszenia śmiertelności w grupie pacjentów wysokiego ryzyka. Do działających w ten sposób leków należą fibraty, bowiem to one najbardziej obniżają stężenie triglicerydów (ok. 20–50%). Niestety, zanotowano tylko jedno badanie (z zastosowaniem gemfibrozylu), w którym stwierdzono zmniejszenie śmiertelności z przyczyn wieńcowych o 22% ($p < 0,006$). Ponadto w jednym z badań pod patronatem Światowej Organizacji Zdrowia (*WHO Study*) w grupie chorych przyjmujących przez 5 lat klofibrat śmiertelność wzrastała [2]. Dopiero intensywne poszukiwania innych leków i odkrycie statyn spowodowały przełom w zapobieganiu zgonom. Tym razem jednak celem leczenia było obniżenie stężenia innej frakcji lipidów. Były to cząstki lipidów o małej gęstości zawierające głównie cholesterol (LDL). Szybko się okazało, że podawanie statyn osobom z chorobą niedokrwinną serca czy tylko tym, u których stwierdza się czynniki ryzyka jej wystąpienia, znacznie poprawia przeżywalność.

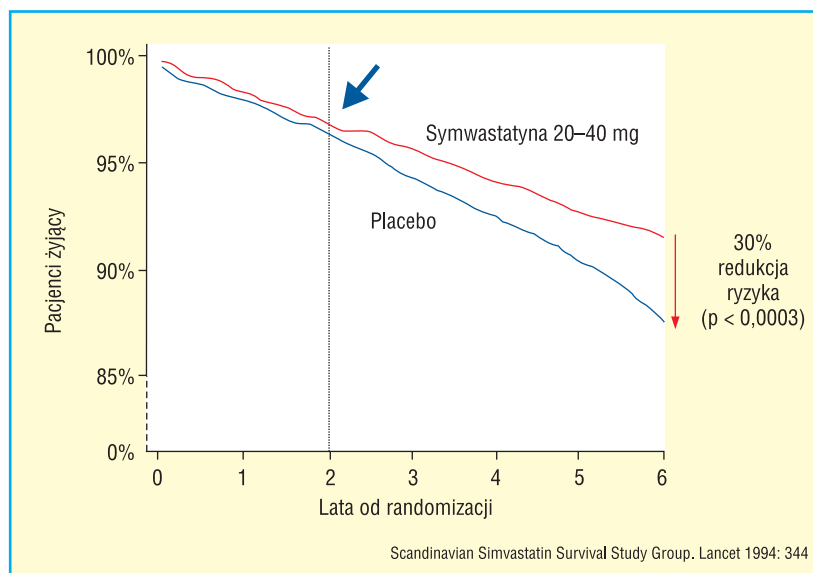
Działanie statyn jest powszechnie znane, chociaż może zastanawiać fakt, w jaki sposób zahamowanie aktywności enzymu — reduktazy HMG-CoA — może wpływać na obniżanie stężenia cholesterolu frakcji LDL. Lek ten blokuje drogę wewnątrzwątrobową i nie wpływa właściwie na zmianę ilości przyswajanych przez chorych tłuszczów (chyba że zastosują dodatkowo dietę). A jednak takie działanie w konsekwencji prowadzi do obniżenia puli cholesterolu frakcji LDL i cholesterolu całkowitego. Blokada wewnętrznego toru powstawania cholesterolu powoduje bowiem wzrost liczby receptorów komórkowych wychwytyjących cząstki lipidów zawierających cholesterol frakcji LDL. Dzięki zwiększonej

Adres do korespondencji: Prof. Dariusz Kozłowski, Klinika Kardiologii i Elektroterapii, II Katedra Kardiologii, Akademia Medyczna w Gdańsku, ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk, tel. (0 58) 349 39 10, faks: (0 58) 349 39 20, e-mail: dkozl@amg.gda.pl

gęstości receptorów komórki wątrobowe mogą łatwiej wychwytywać cząstki LDL, zwłaszcza te przyjęte z zewnątrz, i wykorzystywać je do własnych procesów [3]. Należy przy tym pamiętać, że cholesterol jest podstawowym budulcem błon komórkowych, hormonów steroidowych i wielu innych związków. Dlatego też, mimo przekonujących wyników badań świadczących o korzyściach z intensywnego obniżania stężenia lipidów, zwłaszcza cholesterolu frakcji LDL, wydaje się, że dyskusja na ten temat nie do końca jest zamknięta, w przeciwieństwie do dyskusji nad wpływem statyn na zmniejszenie śmiertelności, która jest już ponad wszelką wątpliwość zakończona. W sposób niepodważalny udowodniono bowiem skuteczność statyn w obniżaniu ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z różnymi wartościami lipidów, wieloma czynnikami ryzyka zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej [4]. Okazuje się zresztą, że pozytywne wyniki badań nie zależą jedynie od wpływu hipolipemizującego tych leków, ale także od działania przeciwzapalnego, stabilizującego blaszkę miażdżycową, poprawiającego reaktywność naczyń czy działania przeciwzakrzepowego. Oczywiście wyników badań nie należy uogólniać; nie dotyczą one w tym samym stopniu wszystkich statyn. Od dawna bowiem wiadomo, że nie istnieje pojęcie tak zwanego efektu klasy. Należy więc wykonać odrębne badania dotyczące każdej cząsteczki [5]. Prawdopodobnie nie przeprowadzono wystarczających badań w przypadku ceriwastatyny, której stosowanie, jak się później okazało, nie tylko nie zmniejszało śmiertelności, ale wręcz odwrotnie. Dlatego też według zasad medycyny opartej na dowodach naukowych (*Evidence Based Medicine*) poszczególne statyny, których jest obecnie bardzo wiele, powinny zostać objęte odpowiednimi badaniami. Statyny oceniano u osób z chorobą wieńcową (WOSCOPS, AFCAPS/TextCAPS, HPS — prewencja pierwotna, 4S, CARE, LIPID, HPS — prewencja wtórna), w ostrych zespołach wieńcowych (*A to Z*, PACT, MIRACL), z nadciśnieniem tętniczym (ASCOT, HPS, PROSPER, ALLHAT), z cukrzycą (CARE, LIPID, HPS) czy potwierdzoną za pomocą obiektywnych badań miażdżycą naczyniową (LIPS, PROVE-IT, REVERSAL). Jak widać, jest to duża grupa badań i co się z tym wiąże — wiele różnych punktów końcowych. Jednak od czasu przełomowej publikacji Lauera i Topola [6] wiadomo, że mimo stosowania różnych punktów końcowych najważniejsza jest ocena śmiertelności ogólnej. Jedynie bowiem śmiertelność całkowita jest obiektywnym, istotnym klinicznie i niepoddającym się wpływom różnych czynników zakłócającym punktem końcowym.

Rozważania obu badaczy sięgają zresztą dalej. Twierdzą oni, że jeśli w badaniu stwierdza się nieco więcej zgonów na początku okresu obserwacji, to zgony te oczywiście przyczyniają się do zmniejszenia liczby zawałów serca i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w przyszłości. Zatem paradoksalnie może to prowadzić w obserwacji długoterminowej do zmniejszenia ryzyka zdarzeń końcowych niezakończonych zgonem. Nie powinno się zalecać również stosowania mnogich oraz tak zwanych złożonych punktów końcowych. Wynika to z faktu, że w sytuacji, gdy jeden element złożonego punktu końcowego jest silnie istotny statystycznie (np. liczba hospitalizacji), a inny zupełnie nie (np. liczba zawałów serca), to ich łączna ocena może osiągnąć istotność statystyczną. Wówczas rezultat taki można interpretować jako zmniejszenie liczby hospitalizacji i zawałów serca pod wpływem danego leczenia, mimo że to drugie wcale nie jest prawdą [7].

Podsumowanie dużych badań ze statynami było przedmiotem 2 metaanaliz [8, 9]. Uzyskano w nich podobne wyniki. Analizowano w sumie 13 badań z lowastatyną, prawastatyną i symwastatyną. Redukcja stężenia cholesterolu średnio o około 23% wiązała się z obniżeniem ryzyka zgonu z wszystkich przyczyn o 30% (4S — symwastatyna) (ryc. 1), 22% (WOSCOPS — prawastatyna), 9% (CARE — prawastatyna). Analiza obejmowała długi, 5-letni okres leczenia. Obecnie znane są już wyniki obserwacji przedłużonego do 8 lat badania 4S i LIPID. Okazuje się, że dzięki symwastatynie i prawastatynie utrzymują się korzyści kliniczne (zmniejszenie liczby zgonów), co wskazuje również na bezpieczeństwo ich stosowania [10]. Na przełomie lat 2001 i 2002 opublikowano badania i 2 duże analizy dotyczące podawania statyn w ostrych zespołach wieńcowych. Terapię hipolipemizującą w ostrych zespołach wieńcowych analizowano między innymi w badaniu MIRACL atorwastatyna w dawce 80 mg/dl [11]. Niestety, nie stwierdzono znamiennego wpływu na ryzyko zgonu z wszystkich przyczyn, ryzyko zawału serca niezakończonego zgonem i zatrzymania krążenia z resuscytacją. Zaobserwowano jedynie istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia ponownego epizodu dławicy piersiowej wymagającego hospitalizacji. Za jedną z przyczyn takich wyników uważa się małą liczbę uczestników badania i krótki czas obserwacji. Jednak, jeśli spojrzeć na dane z kolejnych analiz, nawet obserwacja 4-tygodniowa jest czasem wystarczająca. Dowodzą tego analizy szwedzkiego rejestru danych z intensywnych nadzorów kardiologicznych (RIKS-HIA) oraz analiza badań GUSTO IIb i PERSUIT. Na podstawie analizy szwedzkiego rejestru stwierdzono, że wczesne — szpitalne lub



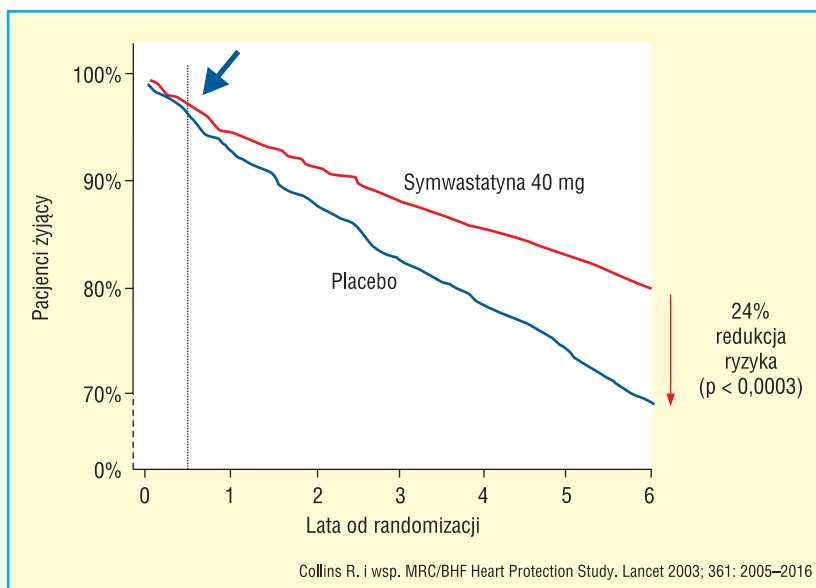
Rycina 1. Redukcja ryzyka śmiertelności całkowitej w badaniu 4S u osób stosujących symwastatynę

wypisowe — wdrożenie leczenia statynami u chorych z zawałem serca łączy się z istotną 25-procentową redukcją śmiertelności rocznej. Wyniki te opierały się na rejestrze 19 500 pacjentów, którym w 75% przypadków podawano symwastatynę w dawce 20 mg/dl [12]. Również w badaniach GUSTO IIb i PERSUIT terapia hipolipemizująca wiązała się ze zmniejszeniem liczby zgonów w okresie miesięcznym (56%) i półrocznym (52%).

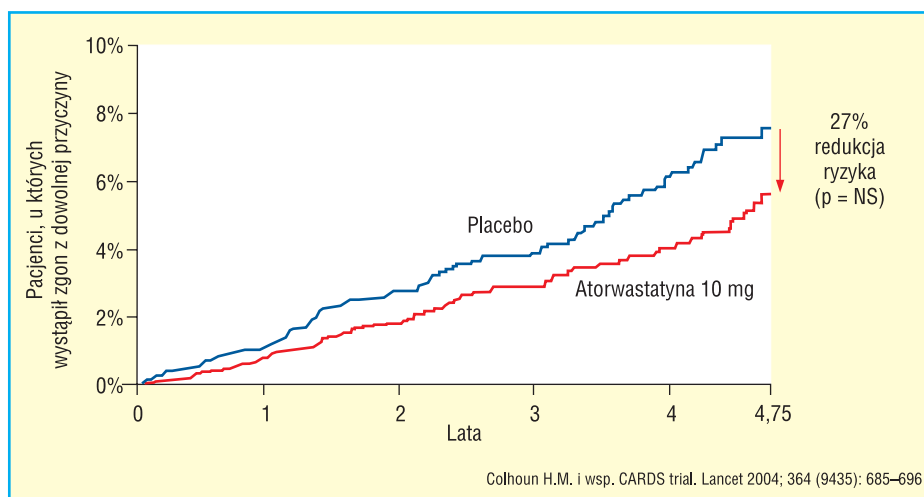
Oprócz niepodważalnej roli statyn w prewencji pierwotnej i wtórnej choroby niedokrwiennej serca ugruntowane jest również ich znaczenie u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Wykazano bowiem, że u chorych z prawidłowo leczonym nadciśnieniem tętniczym, u których osiągnięto prawidłowe docelowe jego wartości, nadal istnieje ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Dlatego też zwrócono uwagę na występujące w przypadku nadciśnienia czynniki towarzyszące, takie jak hiperlipidemia i hiperglikemia. Badaniami, które miały potwierdzić wpływ leczenia hipolipemizującego na ryzyko zgonu u chorych z nadciśnieniem tętniczym, były próby ASCOT, HPS, PROSPER i ALLHAT. W badaniu ASCOT stosowano leki hipotensyjne (atenolol, peryndopryl, amlodypina, umetiazyd) i atorwastatynę w dawce 10 mg/dl. W części tego badania dotyczącej leczenia hipolipemizującego wykazano, że przyjmowanie statyny wiąże się z 36-procentową redukcją częstości występowania złożonego punktu końcowego (zawału serca niezakończonym zgonem i zgonu z powodu choroby wieńcowej). Ponadto udowodniono 27-procentowe zmniejszenie częstości udarów mózgu i 29-procentową redukcję

częstości powikłań choroby niedokrwiennej serca. Niestety, nie uzyskano w tym badaniu istotnego zmniejszenia śmiertelności całkowitej. Powszechnie uważa się, że miała na to wpływ decyzja Komisji ds. Monitorowania Badań, która spowodowała przedwczesne zakończenie badania — po 3,3 roku zamiast zakładanych 5 lat. Niezwykle istotna uwaga dotyczy obserwacji, że korzyści wynikające z leczenia atorwastatyną wiązały się z wyjściowym stężeniem cholesterolu. Jednocześnie zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego uzyskane za pomocą statyny było większe niż osiągnięte za pomocą samej tylko terapii obniżającej ciśnienie [10, 13]. W badaniach HPS i PROSPER, podobnie jak w próbie ALLHAT, wykazano, że korzyści uzyskiwane u chorych z nadciśnieniem są porównywalne z korzyściami obserwowanymi u osób, które mają prawidłowe wartości ciśnienia.

Cukrzyca stanowi jedno z największych wyzwania współczesnej terapii. Wynika to z bardzo dużej śmiertelności wśród osób, u których rozpoznano tę chorobę, a dodatkowo z upośledzenia jakości życia. Trudno sobie bowiem wyobrazić chorobę powodującą większą liczbę powikłań niż cukrzyca, od makroangiopatii czy mikroangiopatii, poprzez nefropatię, aż do neuropatii. Szybkie, skuteczne i zarazem wieloprofilowe leczenie ma ogromne znaczenie. Powszechna dostępność statyn w znacznym stopniu ułatwiła to zadanie. W przeprowadzonych badaniach dość szybko ustalono wpływ leczenia na śmiertelność, bo jest ona znacznie zwiększona u chorych na cukrzycę. Najważniejsze badania w tym zakresie to: 4S, HPS, LIPID i CARDS.



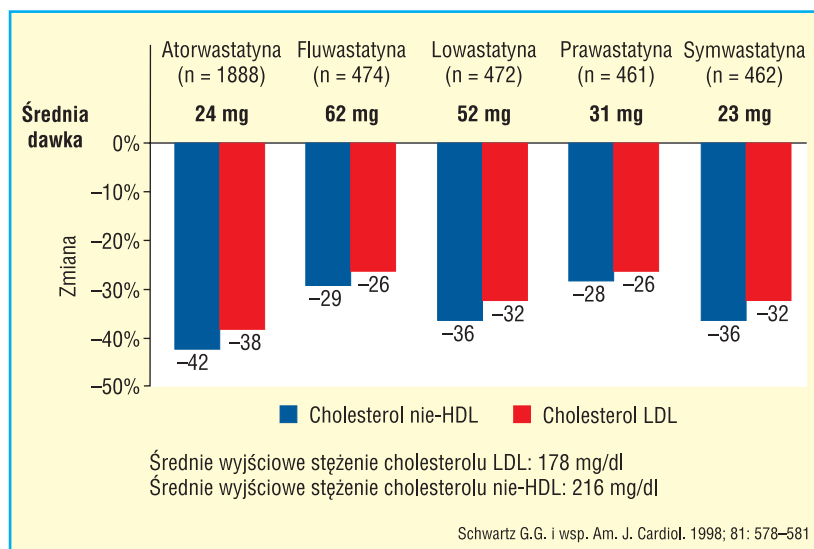
Rycina 2. Redukcja ryzyka poważnych incydentów naczyniowych w badaniu HPS u chorych na cukrzycę stosujących symwastatynę



Rycina 3. Śmiertelność całkowita w badaniu CARDS u chorych z powikłaną cukrzycą przyjmujących atorwastatynę

W badaniu HPS, którym objęto 5963 chorych na cukrzycę, udowodniono że 5-letnie stosowanie symwastatyny zmniejszyło ryzyko zgonu i poważnych incydentów naczyniowych (ryc. 2). Do tych ostatnich korzyści zaliczono zmniejszenie ryzyka poważnego incydentu wieńcowego, udaru mózgu i innych poważnych incydentów naczyniowych. Dodatkowo stwierdzono, że korzyści wynikające ze stosowania symwastatyny nie zależały od wyjściowych stężeń cholesterolu frakcji LDL. Okazało się, że największą korzyść odnieśli pacjenci, u których uzyskano niższe wartości stężenia cholesterolu frakcji LDL. Dlatego też zgodnie z zaleceniami

Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego należy stosować duże dawki statyn jako postępowanie pierwszego rzutu w dyslipidemii mieszanej u chorych na cukrzycę [14]. Wyniki badania CARDS przyniosły chyba więcej rozczarowania, niż się spodziewano. Badani chorzy należeli do grupy bardzo wysokiego ryzyka (stężenie cholesterolu frakcji LDL ≤ 160 mg/dl, triglicerydów ≤ 600 mg/dl, obecne jedno z poniższych: nadciśnienie tętnicze, retinopatia, mikro- lub makroalbuminuria, palenie tytoniu, cukrzyca typu 2), a jednak nie osiągnięto zmniejszenia śmiertelności całkowitej (ryc. 3).



Rycina 4. Zmiany w stężeniu lipidów (cholesterolu frakcji LDL i nie-HDL) podczas leczenia różnymi statynami

Dlaczego więc rezultaty dotyczące różnych statyn są tak rozbieżne? Jak wspomniano, wynika to z ich odmienności. Mogą to być leki pochodzenia całkowicie naturalnego (lowastatyna), półsyntetycznego (symwastatyna, prawastatyna) lub syntetycznego (atorwastatyna, ceriwastatyna). To powoduje, że różnią się one nie tylko budową, ale również właściwościami cząsteczki. Dlaczego jednak zastosowanie jednych pomaga w osiągnięciu istotnego punktu końcowego, jakim jest zmniejszenie śmiertelności całkowitej, a innych nie, mimo że wykazują „silniejsze” działanie? Odnosząc się do siły działania statyn, wydaje się, że reguła Roberta stworzona przed laty nie do końca sprawdza się w badaniach. Praktycznie jedynym potwierdzeniem jej słuszności było badanie porównawcze statyn — CURVES, w którym siła statyn od najsilniejszej do najsłabszej przedstawiała się następująco: atorwastatyna, symwastatyna, lowastatyna, prawastatyna, fluwastatyna. Jednak siła działania statyn oceniana po ponad rocznym okresie ich stosowania okazała się praktycznie taka sama w przypadku atorwastatyny i symwastatyny, nieco mniejsza dla prawastatyny, a najmniejsza dla lowastatyny i fluwastatyny (ryc. 4). Zatem siła działania dwóch najczęściej przepisywanych statyn jest porównywalna w obserwacji długoterminowej. Czym się więc one różnią? Tym czynnikiem jest wpływ na śmiertelność ogólną. Aby to wyjaśnić, trzeba poruszyć kilka zagadnień. Pierwsze z nich to charakterystyka badanych grup. Na pewno są one różne liczebnie. Oczywiście, im większa liczba leczonych chorych i im większa grupa kontrolna, tym bardziej wartościowe i prawdziwsze

są wyniki badania. Do badań o największej liczebności grup należą HPS (symwastatyna, 20 000 osób) i ASCOT (atorwastatyna, 9000 osób). Wśród badanych różne jest też ryzyko wyjściowe: niskie w badaniu HPS, wysokie w badaniach HPS, CARDS, ASCOT. Ważnym elementem jest również czas obserwacji. W badaniach LIPID, CARE, 4S, HPS był on dość znaczący i wynosił średnio 5 lat, a dodatkowo obserwacje wydłużono do 8 lat w przypadku 4S i LIPID. Inne badania trwały krócej z założenia (MIRACL — 16 tygodni) lub z powodu przerwania (ASCOT — 3,3 roku). I w końcu najważniejsza przyczyna rozbieżności w wynikach badań to działanie samych lekarzy. Okazuje się, że potrafimy coraz lepiej leczyć, więc śmiertelność bez względu na przyczynę zaczyna się zbliżać do śmiertelności ogólnej w całej populacji.

Innym ważnym aspektem działania statyn jest tachyfilaksja. Jak już pokazały wyniki badania HPS, po wielu latach trzeba zwiększać dawki statyn w prewencji zgonów. Niestety, w przypadku atorwastatyny tachyfilaksja rozwija się wcześniej, co prawdopodobnie utrudnia uzyskanie poprawy w zakresie twardego punktu końcowego, czyli śmiertelności. Stosując bowiem atorwastatynę w dawce 80 mg, po 8 tygodniach osiągnano zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 55% (CURVES), a po 16 tygodniach już tylko o 46% (AVERT) [15]. Cromwell i Ziajka [16] dowiedli zaś, że podczas stosowania dawki 10 lub 20 mg atorwastatyny w ciągu jednego roku obserwuje się wręcz 15-procentowe zwiększenie stężenia cząstek LDL. Takiego zjawiska nie stwierdzono podczas leczenia symwastatyną czy innymi statynami. Prawdopodobnie odpowiada

za nie zwiększona ekspresja reduktazy HMG-CoA spowodowana jej długotrwałym zahamowaniem [16]. Okazuje się, że nie dotyczy to statyn o krótkim okresie półtrwania. W przypadku okresu eliminacji nieprzekraczającego 3 godzin (symwastatyna, prawastatyna, fluwastatyna, lowastatyna) nie obserwuje się takiego wpływu na reduktazę. Należy też pamiętać, że w powstawaniu miażdżycy bierze udział wiele czynników. Oprócz udowodnionego wpływu białka C-reaktywnego (hsCRP) znaczenie mają również inne czynniki pozapalne, takie jak: interleukina 6 (IL-6), czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa, *tumor necrosis factor alpha*), i sICAM1. W grupie 130 pacjentów poddanych terapii symwastatyną i atorwastatyną wykazano, że efekt obniżania stężenia tych cytokin prozapalnych w 3 tygodnie od początku leczenia nasila się w przypadku symwastatyny, a pozostaje na niezmiennym poziomie w przypadku atorwastatyny [17].

Na koniec warto się odnieść jeszcze do jednego aspektu stosowania statyn. Ze szczególnym naciskiem trzeba podkreślić, że wybierając odpowiednią statynę, trzeba uwzględniać całość obrazu klinicznego i ryzyko zgonu dla konkretnego chorego. Nie wystarczy więc wybrać odpowiedniej statyny o udowodnionym wpływie na zmniejszenie śmiertelności. Należy ją jeszcze zastosować w odpowiedniej dawce. I tu warto przytoczyć wyniki polskiego badania ankietowego OBOS [18]. Wykazano w nim, że lekarze specjaliści zwiększają dawki statyn, aby uzyskać efekt kliniczny. W odpowiedzi na pytanie, jaką statynę i w jakiej dawce dobowej stosowali specjaliści, 42% respondentów odpowiedziało, że symwastatynę w dawce 20 mg, 12% — symwastatynę w dawce 40 mg, 13% — atorwastatynę w dawce 10 mg, 6% — atorwastatynę w dawce 20 mg, 8% — lowastatynę w dawce 20 mg i 2% — lowastatynę w dawce 40 mg. Znacznie mniejszy odsetek dotyczył prawastatyny i fluwastatyny. Zwiększanie dawki statyn wynika z przeświadczenia, że tylko odpowiednio wysoka dawka, zapewniając dodatkowo silniejszy efekt plejotropowy, istotnie zmniejsza śmiertelność ogólną. Opierając się na wynikach badań, należy pamiętać, że aby uzyskać u pacjentów ten sam efekt, który uzyskano w badaniu, powinno się stosować takie same dawki leków. Niestety, podając lek w nieodpowiedniej dawce, nie można oczekiwać takich samych efektów, jakie osiągnęli badacze w odpowiednich kontrolowanych i randomizowanych badaniach. Powinna zatem obowiązywać zasada, że należy stosować leki w takich dawkach, dla jakich wykazano korzystny

efekt. Niestety, odstępstwo od tej zasady długo nie będzie możliwe. Właśnie o takie postępowanie terapeutyczne apelują dziś wszystkie towarzystwa kardiologiczne na świecie, nakazując swoim członkom leczenie według zasad zgodnych z *Evidence Based Medicine*.

Akronimy cytowanych badań

4S	<i>Scandinavian Simvastatin Survival Study</i>
A to Z	<i>Aggrastat to Zocor</i>
AFCAPS/ /TexCAPS	<i>Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study</i>
ALLHAT	<i>Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial</i>
ASCOT	<i>Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial</i>
AVERT	<i>Atorvastatin versus Revascularization Treatment</i>
CARDS	<i>Collaborative Atorvastatin Diabetes Study</i>
CARE	<i>Cholesterol and Recurrent Events</i>
CURVES	<i>Comparative study of HMG-CoA Reductase inhibitor, atorvastatin, Versus Equivalent dose strengths of Statins</i>
GUSTO IIb	<i>Global Utilization of Strategies to Open Occluded arteries</i>
HPS	<i>Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin</i>
LIPID	<i>Long-term Intervention with Pravastatin In Ischemic Disease</i>
LIPS	<i>Lescol Intervention Prevention Study</i>
MIRACL	<i>Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Substudy</i>
OBOS	<i>Ogólnopolskie Badanie Opinii o Symwastatynie</i>
PACT	<i>Pravastatin Acute Coronary Treatment</i>
PERSUIT	<i>Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy</i>
PROSPER	<i>The Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk</i>
PROVE-IT	<i>Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy</i>
REVERSAL	<i>Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering</i>
RIKS-HIA	<i>Swedish Register of Cardiac Intensive Care</i>
WOSCOPS	<i>West of Scotland Coronary Prevention Study</i>

Piśmiennictwo

1. Rywik S.L., Williams O.D., Pająk A. i wsp. Incidence and correlates of hypertension in ARIC study and the monitoring POL-MONICA Project. *J. Hypertens.* 2000; 18: 999–1006.
2. Lazara R. From first class to third class — lessons from clinical trials. *Am. J. Cardiol.* 1996; 78: 28–33.
3. Bednarska-Makaruk M., Pasierski T. Statyny. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2000.
4. Farmer J.D. Statins and myotoxicity. *Curr. Ather. Rep.* 2003; 5: 96–98.
5. Furberg C.D., Herrington D.M., Psaty B.M. Are drugs within a class interchangeable? *Lancet* 1999; 354: 1202–1204.
6. Lauer M., Topol E. Clinical trials — multiple treatments, multiple end points, and multiple lessons. *JAMA* 2003; 289: 2575–2577.
7. Naslund U., Grip L., Fischer-Hansen J., Gundersen T., Lehto S., Wallentin L. The impact of an end-point committee in a large multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial: results with and without the end-point committee's final decision on end-points. *Eur. Heart J.* 1999; 20: 771–777.
8. Bucher H.C., Griffith L.E., Guyatt G.H. Systemic review in the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 187–195.
9. La Rosa Effect of statins on risk of coronary disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282: 2340–2346.
10. Banach M., Okoński P. Statyny w leczeniu chorób układu krążenia. *Lekarz* 2003; 11: 30–34.
11. Waters D.D. Effect of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Substudy. *Circulation* 2002; 106: 1690–1695.
12. Stenestrandt U., Wallentin L. Name Swedish Register of Cardiac Intensive Care RISK-HIA Collective Name Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285: 430.
13. Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. i wsp.; for the ASCOT investigators. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1139–1147.
14. Haffner S.M. American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (supl. 1): S68.
15. Conde K., Roy S., Preake H.C. i wsp. Atorvastatin and simvastatin have distinct effects on hydroxy-methylglutaryl CoA reductase activity and mRNA abundance in the guinea pig. *Lipids* 1999; 34: 1327–1332.
16. Cromwell W.C., Ziajka P. Development of tachyphylaxis among patients taking HMG CoA reductase inhibitors. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86: 1123–1127.
17. Marketou M.E., Zacharis E.A., Nikitovic D. i wsp. Early effects of simvastatin versus atorvastatin on oxidative stress and proinflammatory cytokines in hyperlipidemic subjects. *Angiology* 2006; 57: 211–218.
18. Kozłowski D. Analiza badań ankietowych oceniających stopień realizacji zaleceń prewencyjnych wśród lekarzy podstawowej i specjalistycznej opieki zdrowotnej. *Geriatr. Pol.* 2006; 2: 99–104.