

Statyny w pierwotnej i wtórnej prewencji udaru niedokrwiennego mózgu

Statin therapy in primary and secondary stroke prevention

STRESZCZENIE

Statyny należą do grupy leków posiadających zróżnicowane działanie obniżające stężenie cholesterolu całkowitego i frakcji LDL we krwi oraz liczne działania pleiotropowe przejawiające się klinicznie znamienym zmniejszeniem umieralności ogólnej i ryzyka głównych, sercowo-naczyniowych punktów końcowych. Celem pracy było przedstawienie znaczenia tych leków w prewencji pierwotnej i wtórnej niedokrwiennego udaru mózgu. Wbrew pozorom nie dysponujemy na dzień dzisiejszy licznymi dowodami na skuteczność statyn w tym zakresie. Jedyna próba kliniczna spełniająca wymogi EBM, badanie SPARCL, wskazuje na skuteczność atorwastatyny w dawce 80 mg w prewencji wtórnej udaru mózgu, zmniejszającej ryzyko kolejnego udaru niedokrwiennego o 22%. Natomiast dane dotyczące neurologicznych punktów końcowych zastosowania statyn w prewencji pierwotnej udaru opierają się jedynie na analizach *post hoc* badań „kardiologicznych” i sugerują redukcję incydentów niedokrwienia mózgu o 27–50% u osób przyjmujących te leki. Aby jednak osiągnąć takie efekty kliniczne, należy stosować statyny w odpowiednio dużych dawkach, dążyć do założonego celu leczenia (stężenie LDL < 70 mg/dl, < 100 mg/dl, lub < 115 mg/dl), zależnie od wcześniej określonego indywidualnego ryzyka sercowo-naczyniowego. W doborze statyny warto kierować się siłą jej działania oraz różnicami metabolizmu, których uwzględnienie może pomóc uniknąć czasem groźnych dla życia interakcji lekowych. Z tego samego powodu ważne jest również monitorowanie zarówno skuteczności terapii statynami, jak i ich działań niepożądanych, takich jak wzrost stężenia enzymów wątrobowych i mięśniowych.

Forum Medycyny Rodzinnej 2014, tom 8, nr 1, 1–8

słowa kluczowe: statyny, prewencja pierwotna, prewencja wtórna, udar niedokrwienny, lipidy

ABSTRACT

Statins are the drugs acting via decrease in blood concentration of total and LDL cholesterol as well as through many pleiotropic pathways. Both statins activities lead to improvement

Jacek Budzyński^{1, 2},
Bogusława Wiśniewska²

¹Katedra Gastroenterologii, Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Oddział Kliniczny Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych, Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr Jana Biziela w Bydgoszczy

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Jacek Budzyński
Oddział Kliniczny Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych
Szpital Uniwersytecki nr 2
ul. Ujejskiego 75, 85–168 Bydgoszcz
tel./faks: (052) 36 55 347
e-mail: budz@cps.pl

in clinical outcomes, such as decrease in overall and cardiovascular mortality, and the risk of main cardiovascular end-points. The aim of this paper is to present the role of statins in primary and secondary prevention of ischemic stroke. Currently we have not a lot of evidences for statins efficacy in this clinical field. The only one randomized, placebo controlled SPARCL trial on use of atorvastatin in secondary stroke prevention have been shown on its favorable effect decreasing risk of next stroke by 22%. Whereas, data concerning primary ischemic stroke prevention were based only on the post hoc analysis of cardiological trials and implied 27–50% reduction in brain ischemic events for statins users comparing with placebo group. However, to reach such clinical outcomes statins should be recommended in enough high doses to achieve the assumed treatment purposes (LDL plasma concentration below 70, 100, or 115 mg/dl) depending on determined individual risk of cardiovascular death or event. The choice of respective statins (simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin) should be based on the differences in hypolipemic power and metabolism. Taking into consideration the potential drug to drug interactions may protect the patients against potential life-threatening statins adverse effects. Therefore, in patients treated with statins it's important to monitor not only treatment effectiveness (LDL level) but also adverse effects, such as the increase in liver and muscles enzymes.

Forum Medycyny Rodzinnej 2014, vol 8, no 1, 1–8

key words: statin, ischemic stroke, primary prevention, secondary prevention, lipids



**W Polsce na udar choruje
rocznie ok. 60 000 osób**

WPROWADZENIE

Udar mózgu wraz z innymi chorobami sercowo-naczyniowymi należy do najczęstszych przyczyn zgonów i niesprawności osób dorosłych w krajach wysoko uprzemysłowionych [1]. Rocznie na świecie około 15 milionów ludzi doznaje udaru mózgu, około 30% z nich umiera w przebiegu tej choroby, a 30% jest niesprawnych już do końca życia. W Polsce na udar choruje rocznie ok. 60 000 osób. Dane te uzasadniają podejmowanie wszelkich działań na rzecz zapobiegania pierwszemu (prewencja pierwotna) i kolejnym (prewencja wtórna) incydentom niedokrwienia mózgu. Współczesne działania na rzecz zapobiegania udarowi niedokrwinnemu mózgu obejmują prozdrowotne zmiany stylu życia oraz farmakoterapię, mającą na celu kontrolę czynników ryzyka (leczenie hipolipemizujące, hipotensyjne) i prewencję zakrzepowo-zatorowego udaru mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków (antykoagulanty doustne — antagoniści witaminy K, inhibitory trombiny lub czynni-

ka X). Uznane znaczenie profilaktyczne ma leczenie zwężenia tętnicy szyjnej za pomocą endarterektomii lub stentowania. Potencjalną metodą prewencji udaru niedokrwinnego jest także zamknięcie przetrwałego otworu owalnego przegrody międzyprzedsionkowej lub uszka lewego przedsionka [2, 3]. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie obecnego stanu wiedzy na temat terapii statynami w prewencji pierwotnej i wtórnej udaru.

CO TO SĄ STATYNY?

Statyny są lekami obniżającymi stężenie lipidów we krwi. Wykazują też tak zwane działanie plejotropowe. Efekt hipolipemizujący statyn wynika z zahamowania aktywności reduktazy hydroksyetylo-koenzymu A (reduktazy HMG-CoA). Efekt ten powoduje zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia cholesterolu, co powoduje zwiększenie ekspresji receptorów dla lipoprotein niskiej gęstości (LDL, *low density lipoprotein*) na hepatocytach i zwiększenie wątrobowego kliren-

su lipidów. Mniejsze znaczenie ma związany z terapią spadek syntezy apolipoproteiny A oraz przyspieszenie metabolizmu lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL, *very low density lipoprotein*). Natomiast działanie plejotrowe statyn obejmuje: poprawę funkcji śródbłonna, stabilizację blaszki miażdżycowej (zmniejszenie rdzenia lipidowego blaszki i stymulacja jej włóknienia), działanie przeciwzapalne (potwierdzone zwłaszcza dla rosuvastatyny w badaniu JUPITER), przeciwzapalne, profibrynolityczne, zmniejszające stres oksydacyjny oraz przeciwnowotworowe [4–7]. Efekty te prowadzą do wyraźnych korzystnych skutków klinicznych przejawiających się zmniejszeniem umieralności ogólnej (w badaniu 4S o 30% po 5 latach przyjmowania simvastatyny), zmniejszeniem ryzyka złożonego, sercowo-naczyniowego punktu końcowego nawet o 44% i wszystkich epizodów zakrzepowo-zatorowych o 43% [8–11]. Efekt ten może być monitorowany działaniem hipolipemizującym, gdyż zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego o 10% i wartości LDL o 1 mmol/l (ok. 40 mg%) obniżało 5-letnie ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego odpowiednio o 25% i 22% [8].

Niestety, doniesienia ostatnich lat wskazały także na negatywne działania statyn, przejawiające się m.in. rabdomiolizą z możliwym śmiertelnym przebiegiem oraz zwiększeniem ryzyka wystąpienia cukrzycy [12–13]. Informacje te są istotne dla osób kwalifikowanych do leczenia statynami w ramach prewencji pierwotnej, gdyż ryzyko związane z terapią nie powinno być większe niż występujące u nich prawdopodobieństwo incydentu lub zgonu sercowo-naczyniowego, a więc także udaru mózgu. Dlatego w prewencji pierwotnej udaru niedokrwiennego mózgu ważna jest przede wszystkim identyfikacja czynników jego ryzyka. Należą do nich, podobnie jak w przypadku choroby wieńcowej: nadciśnienie tętnicze, choroby serca, zwłaszcza przebiegające z migotaniem przedsionków, zaburzenia lipidowe, palenie tytoniu, cukrzyca, otyłość, mała

aktywność fizyczna i nadużywanie alkoholu. Następnie, w zależności od ich nasilenia należy wyliczyć przewidywane 10-letnie ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego przy użyciu skali RISK score dla populacji o wysokim ryzyku. Należy podkreślić, że tak wyliczone ryzyko należy pomnożyć przez 3 dla mężczyzn i przez 4 dla kobiet, jeżeli chcielibyśmy określić prawdopodobieństwo wystąpienia wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych [1]. Dzięki takiemu podejściu już dziś wiemy, że korzyści ze stosowania rosuvastatyny przewyższają ryzyko związane z nowymi przypadkami cukrzycy [9, 11]. Wykorzystanie tej skali pozwala nam także zrozumieć konieczność kompleksowego podejścia do profilaktyki pierwotnej chorób układu krążenia (uwzględnia wartości ciśnienia, wiek, płeć, palenie tytoniu, wartość cholesterolu całkowitego), a także ocenić ewentualne korzyści wynikające z redukcji ich nasilenia. Na przykład: 50-letni palący mężczyzna z nadciśnieniem tętniczym wynoszącym 190/100 mm Hg i stężeniem cholesterolu całkowitego > 300 mg/dl, po obniżeniu ciśnienia do wartości 120/80 mm Hg, cholesterolu całkowitego < 200 mg/dl i rzuceniu palenia, może zmniejszyć swoje 10-letnie ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego z 14% do 1% [1]. Według obowiązujących wytycznych chory, u którego 10-letnie ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego jest mniejsze niż 5% powinien uzyskać jedynie poradę dotyczącą zdrowego stylu życia i zalecenie kontroli za 5 lat. Natomiast chorzy z utrzymującym się ryzykiem > 5%, mimo wdrożenia 3-miesięcznego programu leczenia nefarmakologicznego, powinni być poddani terapii hipolipemizującej, gdyż w tej grupie ryzyko sercowo-naczyniowe przeważa nad ewentualnymi konsekwencjami bezterminowego stosowania statyn [9–11]. Statyny są lekami hipolipemizującymi o najbardziej udokumentowanym działaniu redukującym ryzyko udaru w prewencji pierwotnej (RR 0,78; 95% CI: 0,68–0,89) [14]. Należy jednak podkreślić, że wszystkie te dane są wynikiem analiz *post*



Zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego o 10% i wartości LDL o 1 mmol/l (ok. 40 mg%) obniżało 5-letnie ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego odpowiednio o 25% i 22%



W prewencji pierwotnej udaru niedokrwiennego mózgu ważna jest przede wszystkim identyfikacja i zwalczanie czynników ryzyka

Tabela 1

Potencjalne przyczyny nieosiągnięcia celu leczenia statynami

Brak zmian stylu życia towarzyszących wdrożeniu farmakoterapii
Zbyt rzadkie stosowanie statyn w odpowiednio dużych dawkach
Brak wcześniejszego wyznaczenia celu terapii (< 115 mg/dl, < 100 mg/dl, < 70 mg/dl), dążenia do jego osiągnięcia i utrzymania
Wybór statyny nieadekwatny do wyznaczonego celu terapii (niska siła działania, mała dawka), chorób współistniejących i towarzyszącej farmakoterapii (interakcje lekowe, farmakogenomika)
Dawka statyny nieadekwatna do wyznaczonego celu terapii
Problem z długoterminowym utrzymaniem zastosowanej dawki leku i osiągnięcia celu terapii
Brak monitorowania skuteczności terapii i działań niepożądanych (np. bóle mięśniowe, aktywność transaminaz)
Rzadkie stosowanie leczenia skojarzonego



W badaniu SPARCL po 5 latach stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg obserwowano redukcję ryzyka wszystkich udarów o 18%, redukcję częstości udarów niedokrwiennych o 22% i redukcję przejściowych ataków niedokrwienia mózgu o 26%



Mimo ciągłej edukacji cel terapii hipolipemizującej ze stężeniem LDL < 100 mg/dl osiąga w Polsce około 12% leczonych

hoc, nie mają więc największej siły dowodowej w rozumieniu medycyny opartej na faktach. Mimo to sugerują, i to w odniesieniu zarówno do prawastatyny w dawce 20 mg (CARE, LIPID, ALLHAT-LLT, WOSCOPS), simwastatyny w dawce 20–40 mg (4S, HPS), atorwastatyny w dawce 80 mg (ASCOTT-LLA, CARD, MIRACL, Prove-IT, TIMI-22, TNT), jak i rosuwastatyny w dawce 40 mg (JUPITER, METEOR, ASTEROID), na redukcję pierwotnego ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu o 27–50% [1, 8, 15].

Nieco lepiej został udokumentowany korzystny efekt statyn w prewencji wtórnej udaru mózgu. Dla simwastatyny w dawce 40 mg i rosuwastatyny w dawce 40 mg potwierdzono go jedynie w analizach *post hoc* badań, odpowiednio *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S) i *Heart Protection Study* (HPS) oraz *A Study To Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden* (ASTEROID), natomiast dowodów na działanie atorwastatyny w prewencji wtórnej udaru dostarczyło randomizowane badanie kontrolowane placebo — *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels* (SPARCL), zaplanowane na „neurologiczne” punkty końcowe [16–21]. Badanie to zostało przeprowadzone w grupie pacjentów bez choroby niedokrwiennej serca, po udarze mózgu, który dokonał się nie dawniej niż 6 miesięcy przed włączeniem do badania, oraz stężeniem

cholesterolu frakcji LDL w przedziale 100–190 mg/dl. W badaniu SPARCL po 5 latach stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg obserwowano redukcję ryzyka wszystkich udarów o 18%, redukcję częstości udarów niedokrwienych o 22% i redukcję przejściowych ataków niedokrwienia mózgu o 26%. Jeszcze raz należy podkreślić, że efekty te, zależne zarówno od hipolipemizującego, jak i plejotropowego działania atorwastatyny, dotyczyły dawki 80 mg.

Niestety, w codziennej praktyce wielokrotnie obserwuje się, że statyny stosowane są w zbyt małych dawkach, a pacjenci lub nawet lekarze odstawiają je u pacjentów po zawale serca czy udarze mózgu. Potwierdzają to także wyniki badań. W 2005 roku opublikowano badanie Polish STOK Trial, przeprowadzone z udziałem 33 684 pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. Z analizy tej wynikało, że przy wypisie ze szpitala stosowanie statyny miało rekomendowane 92% badanych, jednak po roku cel leczenia (LDL < 100 mg/dl) uzyskało zaledwie 14% [22]. Także ostatnio przeprowadzone badania, m.in. najnowsze 3ST-POL, opublikowane w 2013 roku, wykazały, że mimo ciągłej edukacji, stan polskiego leczenia hipolipemizującego jest jeszcze gorszy, gdyż cel leczenia LDL < 100 mg/dl osiąga obecnie niespełna 12% badanych [22, 23]. Powstaje pytanie dlaczego tak się dzieje? W tabeli 1 przedstawiono omówione poniżej potencjalne przyczyny trudności w terapii statynami.

BRAK JEDNOCZESNYCH PROZDROWOTNYCH ZMIAN STYLU ŻYCIA

Niestety, większość pacjentów z zaburzeniami gospodarki lipidowej nie przestrzega zaleceń dietetycznych mających na celu wspomaganie leczenia farmakologicznego i utrzymanie właściwej masy ciała [23]. Należy więc zalecić pacjentowi przestrzeganie zaleceń zgodnie z wytycznymi opartymi na nowej piramidzie zdrowego żywienia, z preferencją pełnoziarnistego pieczywa, warzyw, owoców, ryb i chudego drobiu [1, 8]. Z całą pewnością w uzyskaniu celu terapii pomocna będzie rekomendacja dla produktów żywieniowych zawierających fitosterole i stanole roślinne, które mogą obniżyć poziom lipidów osocza o 10–15% [8].

GEL TERAPII HIPOLIPEMIZUJĄCEJ

Podstawowym warunkiem wyznaczenia celu leczenia jest zakwalifikowanie chorego do jednej z 4 grup ryzyka. Do grupy pacjentów tak zwanego bardzo dużego ryzyka zalicza się osoby z udokumentowaną chorobą serca i naczyń (prewencja wtórna), w tym chorych po udarze niedokrwiennym lub z blaszką miażdżycową w tętnicy szyjnej, a także pacjentów z cukrzycą, niewydolnością nerek (GRF < 60 ml/min/1,73 m²) i wartością RISK score ≥ 10% [1, 8]. Dla tych chorych lipidowym celem terapii jest uzyskanie stężenia LDL < 70 mg/dl, a włączenie leczenia hipolipemizującego zaleca się niezwłocznie po stwierdzeniu wyższych wartości lipemii. Pacjenci dużego ryzyka to osoby podlegające prewencji pierwotnej z wysoką wartością pojedynczego czynnika ryzyka lub między: 5% ≤ RISK score < 10%. Dla nich lipidowym celem terapii jest bezterminowe utrzymanie stężenia LDL < 100 mg/dl i jej zastosowanie niezwłocznie po stwierdzeniu wyższych wartości tej lipoproteiny osocza. Dla pozostałych chorych celem leczenia jest utrzymanie stężenia LDL < 115 mg/dl, ale tylko z rozważeniem farmakoterapii [1].

Gdy już wiemy, jakich do jakiej wartości LDL w osoczu powinniśmy dążyć, należy wy-

znaczyć procentową redukcję LDL, o którą musimy obniżyć jego aktualne stężenie. Na przykład pacjent, którego stężenie LDL w osoczu wynosi 140 mg/dl, a jest hospitalizowany z powodu udaru mózgu albo go przeżył (cel terapii: → LDL < 70 mg/dl), powinien mieć obniżone stężenie LDL o 50% (140–70/140). Pozostaje wybrać statynę w takiej dawce, która zapewni taką redukcję wartości LDL.

WYBÓR STATYNY ADEKWATNIE DO WYZNACZONEGO CELU TERAPII (SIŁA DZIAŁANIA), CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCYCH I TOWARZYSZĄCEJ FARMAKOTERAPII (INTERAKCJE LEKOWE, FARMAKOGENOMIKA)

Z dostępnych analiz dotyczących terapii statynami wynika, że w prewencji wtórnej udaru powinno się stosować statyny „mocniejsze” (atorwastatyna lepsza niż simwastatyna) i w większych dawkach (10 mg atorwastatyny gorsze niż 80 mg) [21]. Spośród „silnych” statyn dostępnych obecnie, atorwastatyna — jedyna z udokumentowanym w badaniu SPARCL efektem zmniejszającym ryzyko udaru — charakteryzuje się: aktywnymi metabolitami (silniejsze i dłuższe działanie, większe ryzyko działań niepożądanych), koniecznością przyjmowania wieczorem, lipofilnością, metabolizmem przez cytochrom CYP3A4 (jak simwastatyna i lowastatyna), głównie wątrobowym, co umożliwia jest stosowanie u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Natomiast rosuvastatyna ma nieaktywne metabolity, może być stosowana w pojedynczej dawce, zarówno rano, jak i wieczorem, jest tylko w małym stopniu metabolizowana przez cytochrom CYP2C19 i CY2C9 (małe ryzyko interakcji) i jest wydalana głównie przez nerki, dzięki czemu może być stosowana u pacjentów z uszkodzeniem wątroby [15]. Znajomość cytochromów, które metabolizują daną statynę, ma znaczenie nie tylko farmakogenetyczne, ale pozwala także określić ryzyko niekorzystnych interakcji lekowych, nasilających lub zmniejszających efekt hipo-



Znajomość cytochromów, które metabolizują daną statynę, ma znaczenie nie tylko farmakogenetyczne, ale pozwala także określić ryzyko niekorzystnych interakcji lekowych

lipemizujący, a zarazem zmniejszających lub zwiększających potencjalne działania niepożądane. Na przykład do induktorów cytochromu CYP3A4, potencjalnie przyspieszających metabolizm statyny (zmniejszenie działania hipolipemizującego), należą: rifampicyna, fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, deksametazon, dziurawiec i alkohol. Natomiast jego inhibitorami (nasilają działanie atorwastatyny i simwastatyny) są: ketokonazol, sok grapefruitowy, klarytromycyna, MTZ, werapamil i fluoksetyna. Z kolei ważnymi lekami potencjalnie wchodzącymi w interakcje z rosuwastatyną (cytochrom CYP2C9 lub CYP2C19) są między innymi kłopidogrel, inhibitory pompy protonowej, leki przeciwpadaczkowe (np. felbamat), amiodaron, leki przeciwdepresyjne (np. fluoksetyna, paroksetyna), antybiotyki i chemioterapeutyki (izoniazyd, metronidazol) oraz leki przeciwgrzybicze (ketokonazol). W przypadku jednoczesnego stosowania tych leków należy się liczyć ze wzrostem stężenia statyny we krwi, zwiększeniem ich działań niepożądanych, a także na przykład osłabieniem przeciwpłytkowego działania kłopidogrelu (podawany jako prolek wymagający aktywacji przez wspomniane cytochromy), zwłaszcza w przypadku skojarzonej terapii z omeprazolem [15, 24]. Rowan i wsp. [25, 26] wykazali na przykład, że ryzyko rhabdmiolizy u osób przyjmujących simwastatynę z inhibitorem CYP3A4 (np. sok grapefruitowy) jest 6-krotnie większe niż bez niego. Efektu tego nie obserwowano na przykład dla prawastatyny, która nie podlega metabolizmowi, a ryzyko interakcji dla rosuwastatyny było minimalne [24].

DOBÓR DAWKI STATYNY

Jeżeli już zdecydujemy, jaką statynę zastosujemy, powinniśmy zastanowić się nad jej dawką. Jest oczywiste, że powinna ona być zbliżona do tej, dla której wykazano przytoczone na wstępie efekty zdrowotne (dawki bliskie maksymalnych). W doborze dawki pomaga także wyliczenie procentowego obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL niezbędnego

do osiągnięcia celu terapii. Znając tę wartość, łatwo w odpowiednich tabelach lub nomogramach odszukać statynę o sile pozwalającej uzyskać pożądane obniżenie LDL [1, 8]. Na przykład dla uzyskania obniżenia LDL o 39–47% należy zastosować: 10 mg rosuwastatyny, 20 mg atorwastatyny, 40 mg simwastatyny lub 80 mg lowastatyny, a następnie, po 4–8 tygodniach dawkę tę zmodyfikować lub zastosować leczenie skojarzone w zależności od osiągnięcia wyznaczonego celu leczenia. Pomocna może być także reguła Roberta, która oznacza, że podwojenie dawki odpowiedniej statyny powoduje obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego lub cholesterolu frakcji LDL o kolejne 5 lub 7% [27].

MONITOROWANIE SKUTECZNOŚCI TERAPII I DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

Jak wspomniano, nie wystarczy zalecić pacjentowi przyjmowania statyny. Trzeba bowiem sprawdzać, czy udało się osiągnąć założone obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL, to znaczy najczęściej poniżej 70 mg/dl lub poniżej 100mg/dl. Kontrolnego oznaczenia stężenia lipidów należy dokonać po 4–8 tygodniach od włączenia statyny i po korekcie dawki, a po osiągnięciu pożądanego stężenia frakcji LDL — raz w roku [8]. Równolegle należy wdrażać inne sposoby prewencji udaru mózgu, jak terapia przeciwpłytkowa (w prewencji wtórnej), kontrola nielipidowych czynników ryzyka (leczenie nadciśnienia tętniczego, cukrzyca, zaprzestanie palenia tytoniu), prowadzenie skutecznej antykoagulacji u pacjentów z ryzykiem zatorowości tętniczej czy wykonanie endarterektomii lub stentowania zwężonej miażdżycowo tętnicy szyjnej wewnętrznej. Warto podkreślić, że kwas acetylosalicylowy w prewencji pierwotnej udaru nie jest zalecany [1].

Aby długoterminowo utrzymać dawkę statyny pozwalającą na osiągnięcie celu terapii, konieczne jest też monitorowanie ich działań niepożądanych. Z badania HPS wynika, że blisko 5% leczonych simwastatyną i placebo



W doborze dawki pomaga także wyliczenie procentowego obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL niezbędnego do osiągnięcia celu terapii

zaprzestało leczenia z powodu działań niepożądanych [28]. Natomiast w badaniu *Treating to New Targets* (TNT) wzrost stężenia transaminaz obserwowano zamiennie częściej u pacjentów randomizowanych do stosowania dawki 80 mg niż 10 mg atorwastatyny (1,2% v. 0,2%, $p < 0,001$); pacjenci z grupy, w której podawano większą dawkę tej statyny zamiennie częściej też zaprzestawali terapii (8,1% v. 5,8%, $p < 0,001$) [29]. Dlatego obowiązujące wytyczne zalecają kontrolę stężenia transaminaz po 8 tygodniach od rozpoczęcia terapii statyną i po każdym zwiększeniu dawki, a następnie co roku, o ile wartości enzymów nie przekraczają 3-krotnie górnej granicy normy. Natomiast, gdy ich wartość przewyższa tę wartość krytyczną, należy odstawić statynę lub zredukować dawkę, sprawdzając stężenie enzymów za 4–6 tygodni. Nie zaleca się rutynowego oznaczania kinazy kreatynowej (CPK) podczas leczenia statynami, należy je jednak wykonać wraz z określeniem stężenia kreatyniny w przypadku pojawienia się bólów mięśniowych. Zwiększenie stężenia enzymu powyżej 5-krotnej wartości górnej granicy normy nakazuje odstawienie statyny. Należy jednak podkreślić, że sytuacje takie zdarzają się względnie rzadko. Ryzyko wystąpienia zapalenia mięśni związanego z leczeniem statynami ocenia się na 1/100 tys. chorych, a zgon z tego powodu występuje u jednej osoby na milion leczonych. Wynika z tego, że ryzyko zgonu z powodu przyjmowania statyn jest wielokrotnie niższe niż na przykład u osób leczonych małą dawką (75–150 mg) kwasu acetylosalicylowego (ryzyko krwotoku i udaru krwotocznego).

SKOJARZONE LECZENIE HIPOLIPEMIZUJĄCE

Skojarzona terapia statynami ma uzasadnienie, gdy nie udaje się osiągnąć założonego celu leczenia monoterapią lub pacjent nie

toleruje koniecznej dawki statyny. Dla uzyskania obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL statynę można skojarzyć z: 10 mg ezetimibu przyjmowanego rano (redukuje LDL o dalsze 15–20%), żywicą jonowymienią (\downarrow LDL o dalsze 10–20%), fibratami (\downarrow LDL o dalsze 15–20%), fitosterolami (\downarrow LDL o dalsze 5–10%), a także skojarzeniem ezetimibu z żywicą lub kwasem nikotynowym. Jeżeli postępowanie takie pozwoliło uzyskać cele leczenia, ale pacjent ma ryzyko sercowo-naczyniowe określone jako bardzo duże i nie można go zredukować oddziaływaniem na nie-lipidowe czynniki ryzyka, zaleca się osiągnięcie drugorzędowych celów terapii dyslipidemii, takich jak podwyższenie stężenia cholesterolu frakcji HDL lub obniżenie stężenia triglicerydów. Pierwszy z celów można uzyskać łącząc statynę i/lub fibrat z kwasem nikotynowym (\uparrow HDL o dalsze 15–35%) lub nowymi lekami, inhibitorami białka transportującego estry cholesterolu (CETP, *cholesterylester transfer protein*), jak dalcetrapib, czy anacetrapib (\uparrow HDL o dalsze 100%). Redukcję stężenia triglicerydów można uzyskać za pomocą dołączenia fibratów (\downarrow TG o dalsze 50%), kwasu nikotynowego lub kwasów tłuszczowych omega-3 (w dawce 2 g/d. redukują stężenie triglicerydów o dalsze 30%) [8].

WNIOSKI

1. Statyny odgrywają ważną, choć nie w pełni udokumentowaną, rolę w prewencji pierwotnej i wtórnej udaru niedokrwiennego mózgu.
2. Należy pamiętać, że aby uzyskać spodziewaną redukcję częstości naczyniowych epizodów mózgowych, konieczne jest ich stosowanie w odpowiednich dawkach, osiągnięcie i utrzymanie celu terapii oraz monitorowanie działań niepożądanych dla poprawy współpracy z pacjentem.



Skojarzona terapia statynami ma uzasadnienie, gdy nie udaje się osiągnąć założonego celu leczenia monoterapią lub pacjent nie toleruje koniecznej dawki statyny

PIŚMIENNICTWO

- Perk J., De Backer G., Gohlke H. i wsp. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1635–1701. Tłumaczenie w: *Kardiologia Polska* 2012; 70 (supl. I): 1–100.
- Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. i wsp. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2719–2747.
- Meier B., Frank B., Wahl A., Diener H.C. Secondary stroke prevention: patent foramen ovale, aortic plaque, and carotid stenosis. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 705–713, 713a, 713b.
- Nielsen S.F., Nordestgaard B.G., Bojesen S.E. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1792–1802.
- Clancy Z., Keith S.W., Rabinowitz C. i wsp. Statins and colorectal cancer risk: a longitudinal study. *Cancer Causes Control* 2013; 24: 777–782.
- Gazzerro P., Ciaglia E., Bifulco M. Statins and cancer-related mortality: an open question. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2013; 113: 73–74.
- Rodriguez A.L., Wojcik B.M. i wsp. Statins, inflammation and deep vein thrombosis: a systematic review. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2012; 33: 371–382.
- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Reiner Z., Catapano A.L. 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 (EAS). *Eur Heart J.* 2011; 32: 1769–818. Tłumaczenie w: *Kardiologia Polska* 2011; 69 (supl. IV): 143–202.
- Ridker P.M., Pradhan A., MacFadyen J.G., Libby P., Glynn R.J. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012; 380: 565–571.
- Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. i wsp. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2195–2207.
- Sondermeijer B.M., Boekholdt S.M., Rana J.S., Kastelein J.J., Wareham N.J., Khaw K.T. Clinical implications of JUPITER in a contemporary European population: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 1350–1357.
- Navarese E.P., Buffon A., Andreotti F. i wsp. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2013; 111: 1123–1130.
- Banach M., Malodobra-Mazur M., Gluba A. i wsp. Statin therapy and new-onset diabetes: molecular mechanisms and clinical relevance. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19: 4904–4912.
- Taylor F., Huffman M.D., Macedo A.F. i wsp. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 1: CD004816.
- Kozłowski D. Statyny w praktyce klinicznej — komu? *Folia Cardiologica Excerpta* 2010; 5: 196–205.
- Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. 3rd i wsp. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 549–559.
- Amarenco P., Goldstein L.B., Silleesen H. i wsp. Coronary heart disease risk in patients with stroke or transient ischemic attack and no known coronary heart disease: findings from the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2010; 41: 426–430.
- Huisa B.N., Steiner A.B., Zivin J.A. Atorvastatin in stroke: a review of SPARCL and subgroup analysis. *Vasc. Health Risk Manag.* 2010; 6: 229–236.
- Aoki J., Uchino K. Treatment of risk factors to prevent stroke. *Neurotherapeutics* 2011; 8: 463–74.
- Callahan A., Amarenco P., Goldstein L.B. i wsp. Risk of stroke and cardiovascular events after ischemic stroke or transient ischemic attack in patients with type 2 diabetes or metabolic syndrome: secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Arch. Neurol.* 2011; 68: 1245–1251.
- Spector R., Snapinn S.M. Statins for secondary prevention of cardiovascular disease: the right dose. *Pharmacology* 2011; 87: 63–69.
- Filipiak K., Cybulska B., Dudek D. i wsp. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce w roku 2010 — Deklaracja Sopocka. Stanowisko Ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Choroby Serca i Naczyń* 2011; 1: 1–4.
- Śliż D., Filipiak K.J., Naruszewicz M., Siebert J., Mamcarz A. Standards of statin usage in Poland in high-risk patients: 3ST-POL study results. *Kardiol. Pol.* 2013; 71: 253–259.
- Corsini A., Ceska R. Drug-drug interactions with statins: will pitavastatin overcome the statins' Achilles' heel? *Curr. Med. Res. Opin.* 2011; 27: 1551–1562.
- Rowan C., Brinker A.D., Nourjah P. i wsp. Rhabdomyolysis reports show interaction between simvastatin and CYP3A4 inhibitors. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2009; 18: 301–309.
- Rowan C.G., Brunelli S.M., Munson J. i wsp. Clinical importance of the drug interaction between statins and CYP3A4 inhibitors: a retrospective cohort study in The Health Improvement Network. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2012; 21: 494–506.
- Roberts W.C. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80: 106–107.
- Collins R., Armitage J., Parish S. i wsp. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757–767.
- LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. i wsp. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1425–1435.