

Leczenie dyslipidemii w późnym wieku.

Malczewska-Malec Małgorzata,
Leszczyńska-Gołębek Iwona,
Aldona Dembińska-Kieć

31-501 Kraków, Kopernika 15A
fax: +48 12 4214073
e-mail: mbkiec@cyfronet.krakow.pl

Streszczenie:

Dyslipidemie stanowią istotny czynnik ryzyka rozwoju chorób na tle miażdżycy u ludzi w wieku podeszłym. W pracy przedstawiono aktualne poglądy i wskazówki dotyczące rozpoznawania zaburzeń gospodarki lipidowej u starszych pacjentów oraz strategię postępowania. Chociaż nadal brak jednoznacznych danych, pozwalających na wypracowanie jednolitych metod leczenia, zwłaszcza farmakologicznego, to panuje przekonanie, że terapia obniżająca stężenie lipidów we krwi daje korzystne efekty bez względu na wiek.

Słowa kluczowe:

Dyslipidemie, ludzie starzy.

Wstęp:

Choroby układu krążenia pozostają nadal wiodącą przyczyną zgonów w krajach Europy oraz Ameryki Północnej. Najwyższe wskaźniki zachorowalności i umieralności na chorobę niedokrwienną serca (ch.n.s.) rejestruje się w starszych grupach wiekowych (po 65 roku życia) (1). Na uwagę zasługuje też fakt, że systematycznie zwiększa się liczba osób starszych i stanowią oni coraz większy odsetek społeczeństwa.

Wśród czynników ryzyka rozwoju chorób na tle miażdżycy szczególne znaczenie przypisuje się nadal podwyższonemu stężeniu cholesterolu we krwi, a zwłaszcza frakcji LDL-cholesterolu (LDL-choI)(2).

Trzeci raport amerykańskiego Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej (National Cholesterol Education Program, NCEP) w swoim stanowisku ekspertów na temat wykrywania, oceny i leczenia hipercholesterolemii u osób dorosłych (Adult Treatment Panel

III, ATP III) uznał podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL za główną przyczynę choroby niedokrwiennej serca i za główny cel leczenia hipolipemizującego (3). Niemniej jednak celowość i skuteczność terapii dyslipidemii u osób w wieku podeszłym od wielu lat pozostaje sprawą kontrowersyjną.

Cholesterol jako czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca u starszych ludzi .

Wyniki wybranych, publikowanych w pierwszej połowie lat dziewięćdziesiątych badań wskazywały, że znaczenie rokownicze podwyższonego stężenia cholesterolu we krwi (ryzyko względne) zmniejsza się istotnie u starszych ludzi, zwłaszcza po 75 roku życia (4, 5). Jednocześnie inne prospektywne badania epidemiologiczne wykazały znamienne dodatnią korelację pomiędzy stężeniem całkowitego cholesterolu lub LDL-cholesterolu w surowicy, a zachorowalnością i umieralnością na ch.n.s. w starszych grupach wiekowych (2, 6). Zebrane i scalone dane z 22 kohortowych badań potwierdziły istnienie związku pomiędzy stężeniem LDL-cholesterolu we krwi a zgonami wieńcowymi u pacjentów po 65 roku życia, chociaż względne ryzyko ch.n.s. maleje z wiekiem, szczególnie w populacji starszych kobiet (7).

Również stężenie cholesterolu frakcji HDL (HDL-cholesterol) we krwi oraz stosunek całkowitego cholesterolu do HDL-cholesterolu jak wykazał Corti istotnie koreluje ze współczynnikami śmiertelności z powodu ch.n.s. w starszych grupach wiekowych (8).

Należy jednak pamiętać, co podkreśla Grundy, że najwięcej zachorowań na ch.n.s. obserwuje się u starszych ludzi, a więc ryzyko krótkoterminowe jest u nich najwyższe i wysokie stężenie cholesterolu wiąże się z występowaniem większej ilości ostrych epizodów wieńcowych w porównaniu do młodszych osób (9).

Badania kliniczne z użyciem statyn u ludzi w wieku podeszłym.

W ostatniej dekadzie przeprowadzono na świecie kilka dużych badań oceniających efekty stosowania leków obniżających stężenie cholesterolu we krwi (głównie statyn). Badania: Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), Cholesterol and Recurrent Events (CARE), Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) oraz najnowsze Heart Protection Study MRC/BHF dotyczyły pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, a więc miały charakter prewencji wtórnej (10, 11, 12, 13). Chociaż badania te nie były skierowane wyłącznie do osób starszych, to uczestniczyli w nich również pacjenci po 65 roku życia. W badaniu 4S, w wyniku leczenia simwastatyną pacjentów z ch.n.s. i hipercholesterolemią uzyskano 30% redukcję całkowitej umieralności, 42% redukcję zgonów z przyczyn wieńcowych, o 37% obniżyła się potrzeba interwencji lekarskiej (angioplastyka, kardiochirurgia), a ilość incydentów wieńcowych zmniejszyła się o 34% . Co ciekawe, wyniki uzyskane w tym badaniu u pacjentów po 65 roku życia były podobne jak w młodszych grupach wiekowych (10). Podobnie w badaniach CARE i LIPID po zastosowaniu

prawastatyny, korzyści z zastosowanego leczenia odnieśli zarówno ludzie młodszy jak i starsi (11, 12). W ostatnim czasie opublikowane zostały wyniki leczenia simwastatyną 20536 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (MRC/BHF) w wieku 40-80 lat. Niezależnie od wyjściowego stężenia cholesterolu, pacjenci przez 5 lat otrzymywali 40 mg simwastatyny na dobę. Dołączenie tej statyny do terapii zmniejszyło istotnie ryzyko zawału serca, udaru mózgu i konieczność przeprowadzenia zabiegów rewaskularyzacji o około jedną czwartą. Wyniki były podobne w każdej podgrupie badanych pacjentów, w tym u kobiet i mężczyzn, oraz u tych, którzy w chwili rozpoczęcia badania byli w wieku powyżej 70 lat (13).

Skuteczność farmakoterapii w obniżaniu podwyższonego stężenia cholesterolu we krwi oceniano również u osób wolnych od objawów klinicznych chorób na tle miażdżycy (prewencja pierwotna). Niemniej jednak żadne z tych badań nie dotyczyły wyłącznie ludzi starych, lecz przede wszystkim osób w wieku średnim. Dwa duże badania: The West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) oraz Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) swoim zasięgiem obejmowały również osoby w starszym wieku (14, 15). W badaniu WOSCOPS w wyniku podawania pacjentom prawastatyny zarówno w młodszym jak i starszym grupach wiekowych uzyskano zmniejszenie stężenia całkowitego cholesterolu średnio o 20%, a LDL-cholesterolu o około 26%. Terapia hipercholesterolemii przy użyciu prawastatyny obniżyła śmiertelność z wszystkich przyczyn o ok 22%, oraz zmniejszyła występowanie incydentów wieńcowych o ok. 31% w porównaniu do placebo (14).

W badaniu AFCAPS/TexCAPS spośród wszystkich uczestników badania około 22% stanowili pacjenci w wieku powyżej 65 lat. Średni wiek 5608 mężczyzn biorących udział w badaniu wynosił w chwili jego rozpoczęcia 57,5 lat, a 997 kobiet – 62,5 lat. Ponad pięcioletnie leczenie lowastatyną spowodowało obniżenie LDL-cholesterolu o ok. 25%, a liczba incydentów wieńcowych obniżyła się o około 37% (w porównaniu do placebo) (15).

Prewencja pierwotna i wtórna u starszych ludzi.

Chociaż nieliczne badania sugerują, że zarówno pierwotna jak i wtórna prewencja może być równie skuteczna w wieku podeszłym jak średnim, to jednak z uwagi na brak celowanych badań obserwacyjne te pozostają niepewne.

Przesłankami do rozszerzenia zasad prewencji na populację ludzi starych są zdaniem Grundy'ego:

- podobieństwo procesów patobiologicznych
- wyniki badań epidemiologicznych potwierdzających ryzyko związane z wysokim stężeniem cholesterolu również u starszych ludzi
- badania angiograficzne, których wyniki wskazują, że nigdy nie jest „za późno” na obniżanie podwyższonego stężenia cholesterolu we krwi, oraz

-najnowsze badania z użyciem statyn, w których wykazano, że starsi pacjenci odnosili duże korzyści z leczenia (9).

W badaniach WOSCOPS i AFCAPS/TexCAPS prewencja pierwotna przy pomocy statyn była prowadzona przez okres około 5 lat i przez ten czas nie zaobserwowano istotnych efektów ubocznych. Nie odnotowano też wzrostu ilości zgonów z przyczyn pozasercowych.

Stosowanie farmakoterapii w ramach prewencji pierwotnej u ludzi starszych wydaje się być szczególnie celowe i uzasadnione, ponieważ z racji zaawansowanego wieku i z reguły wysokiego ryzyka rozwoju ch.n.s. współczynnik korzyści do ryzyka z prowadzonego leczenia zazwyczaj wzrasta z wiekiem. Co więcej, u tych pacjentów uzyskanie korzyści zdrowotnych nie wiąże się z długoletnią farmakoterapią (14, 15).

Pomimo narastających i licznych dowodów potwierdzających skuteczność terapii hipolipemizującej nadal nie jest ona powszechnie stosowana nie tylko w ramach prewencji pierwotnej, ale również wtórnej.

Przeprowadzone międzynarodowe badania ASPIRE i EUROASPIRE (Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events i European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events) wykazały, że pacjenci, którzy przebyli zawał serca, operacje pomostowania naczyń wieńcowych (CABG) lub przezskórną angioplastykę naczyń wieńcowych (PTCA) nadal wykazują wysoki poziom poddających się modyfikacji czynników ryzyka. Ponad 53% tych pacjentów, należących przecież do grupy największego ryzyka miało podwyższone stężenie cholesterolu we krwi (16, 17).

Również badanie przeprowadzone w akademickich ośrodkach Stanów Zjednoczonych i Kanady w latach 1994-97 (PREVENT) ujawniło niską częstość stosowania leków obniżających stężenie cholesterolu u pacjentów z ch.n.s (18).

Szczególnie niekorzystne statystyki dotyczą ludzi w wieku podeszłym. Zdaniem wielu autorów hipercholesterolemia u ludzi starych jest zarówno nierozpoznawana jak i nieleczona.

W badaniu Italian Group of Pharmacosurveillance in the Elderly (GIFA), oceniano stan kliniczny i leczenie wszystkich pacjentów przyjmowanych do około 40 medycznych ośrodków na terenie całych Włoch. U około 20% z 8376 pacjentów hospitalizowanych w wybranych okresach czasu w roku 1995 i 1997 rozpoznano ch.n.s. Średni wiek tych pacjentów wynosił 76,3 + 10,3 lat, średnie stężenie całkowitego cholesterolu we krwi wynosiło 6,37 + 1,62 mmol/L i tylko 3% spośród nich otrzymywało leki obniżające lipidy osocza. Leki te były natomiast chętniej przepisywane osobom młodszym i wśród pacjentów w wieku poniżej 65 lat stosowano je w 9,6%, w przedziale wiekowym 65 do 79 lat w 2,8%, a po 80-tym roku życia mniej niż 1 % (19).

Podobnie Aronow objął prospektywną obserwacją 500 kolejnych pacjentów w wieku ponad 60 lat, przyjętych do szpitala z rozpoznaniem zawału serca. Oceniał, że tylko 7%

pacjentów z LDL-cholesterol w surowicy wyższym od 125 mg/dL (3,2 mmol/l) i w wieku 60-80 lat otrzymało przy wypisie zalecenie stosowania leku hipolipemizującego. W przypadku ludzi po 80 roku życia odsetek ten był jeszcze niższy i wynosił 3% (20).

Najnowszy raport NCEP w porównaniu do 2 poprzednich edycji poszerzył wskazania do leczenia zaburzeń lipidowych, a zwłaszcza do postępowania farmakologicznego. Sprecyzowano w nim również wytyczne postępowania w specyficznych grupach pacjentów, w tym u osób w wieku podeszłym. Porównanie zakresu zmian nowych i starych wytycznych było przedmiotem odrębnej publikacji (21). Jej autorzy porównali też zalecenia terapeutyczne III raportu NCEP z danymi populacyjnymi i wykazali, że znacznie wzrosła liczba pacjentów (zarówno kobiet i mężczyzn) ze wskazaniami do leczenia farmakologicznego, zwłaszcza w populacji osób w wieku poniżej 40 i powyżej 70 lat. Wykorzystując dane epidemiologiczne dla amerykańskiej populacji uzyskane z badania Third Annual National Health and Nutrition Survey (NHANES III) oszacowano, że przy zastosowaniu kryteriów NCEP II (wytyczne II raportu ekspertów) 15 milionów pacjentów w wieku 20-79 lat kwalifikowało się do farmakoterapii lekami obniżającymi stężenie lipidów w surowicy (22). Zgodnie z wytycznymi NCEP III aż 36 milionów ludzi miało wskazania do tej terapii. Pięćdziesiąt pięć procent spośród nich stanowili mężczyźni, 32% było w wieku poniżej 45 lat, a 27 % powyżej 65.

Zasadniczy wzrost wskazań do wdrożenia takiego leczenia dotyczy wg. NCEP III pacjentów młodych (w wieku poniżej 40 lat) jak i w wieku starszym, po 70 roku. Obliczono, że liczba mężczyzn kwalifikujących się do leczenia hipolipemizującego wzrosła o 140% (21).

Ocena stężenia lipidów surowicy u osób starszych.

Oznaczanie stężenia całkowitego cholesterolu we krwi jest zalecane u osób powyżej 20 roku życia co 5 lat. Obecnie podkreśla się również potrzebę oznaczania HDL-cholesterolu ponieważ znaczenie niskiego stężenia HDL-cholesterolu w surowicy jako czynnika ryzyka rozwoju miażdżycy systematycznie wzrasta.

Część autorów nadal jednak uważa, że oznaczanie stężenia lipidów we krwi u starszych ludzi nie jest uzasadnione, ponieważ dane epidemiologiczne wskazują na obniżanie się wraz z wiekiem względnego ryzyka związanego z wysokim stężeniem cholesterolu (23). W przeciwieństwie do tego większość światowych towarzystw medycznych z rosnącą mocą podkreśla znaczenie prawidłowego rozpoznania i leczenia zaburzeń lipidowych u starszych osób. Oznaczania stężenia lipidów we krwi można zaniechać u osób dotkniętych ciężką chorobą lub będących w złym stanie ogólnym, u których przeciwwskazana jest terapia lekami hipolipemizującymi.

Uważa się, że w wieku podeszłym dla oszacowania ryzyka szczególnie duże znaczenie ma wartość wskaźnika określającego stosunek stężenia całkowitego cholesterolu w surowicy do HDL-cholesterolu lub stężenia LDL-cholesterolu do HDL-cholesterolu (8).

Wykrycie zaburzeń gospodarki lipidowej u osoby starszej powinno być dla lekarza również sygnałem do oceny stężenia lipidów we krwi potomstwa pacjenta.

Wielu pacjentów w starszym wieku obok hipercholesterolemii wykazuje obecność innych, licznych czynników ryzyka miażdżycy i przeciwdziałanie im należy uwzględnić w postępowaniu terapeutycznym.

Dość powszechnie rozpoznawane jest nadciśnienie tętnicze, często tzw. izolowane skurczowe nadciśnienie i jak wykazano prawidłowe jego leczenie wydatnie zmniejsza ryzyko ch.n.s. i udaru mózgu (24). Również palenie papierosów i współistnienie zaburzeń gospodarki węglowodanowej wyraźnie zwiększają zagrożenie starszego pacjenta i wymagają odpowiedniego postępowania.

Uważa się, że wiek pacjenta nie powinien dyskwalifikować go z leczenia obniżającego stężenie lipidów, natomiast przy ustalaniu wskazań należy uwzględnić stopień ryzyka pacjenta i jego rokowanie. Obecność poważnej choroby oraz złe rokowanie co do przeżycia stanowią zazwyczaj przeciwwskazanie do farmakoterapii.

Jeżeli pacjent jest dobrym kandydatem do leczenia (dobry ogólny stan zdrowia), to zgodnie z powszechnymi zaleceniami w pierwszej kolejności wymaga modyfikacji stylu życia. Ważnym elementem takiego postępowania jest wdrożenie zaleceń dietetycznych. Dieta niskocholesterolowa powinna zawierać poniżej 200 mg cholesterolu na dobę, tłuszcze ogółem powinny pokrywać nie więcej niż 25-35% dobowego zapotrzebowania kalorycznego, w tym tłuszcze zwierzęce powinny stanowić poniżej 7% zapotrzebowania kalorycznego, tłuszcze wielonienasycone – do 10%, a jednonienasycone do 20%. Przy ustalaniu wskazań dietetycznych należy zwrócić również uwagę na odpowiednią ilość błonnika w pożywieniu (około 20-30g na dobę). U osób z otyłością lub nadwagą przepisana dieta powinna uwzględniać również ograniczenie spożycia kalorii, a u osób z nadciśnieniem tętniczym spożycie soli. Stosownie do możliwości pacjenta należy zachęcać go do zwiększonej aktywności fizycznej.

Terapeutyczna zmiana stylu życia stanowi podstawę prewencji pierwotnej.

Zgodnie z zaleceniami NCEP, jeżeli stężenie LDL-chol w surowicy mieści się w granicach od 3,36 do 4,11 mmol/L (130-159 mg/dL) i obecne są inne czynniki ryzyka lub subkliniczne objawy miażdżycy, to leczenie dietetyczne powinno być bardzo zaostrzone w celu zmniejszenia stężenia tej frakcji cholesterolu do wartości poniżej 3,36 mmol/l (130 mg/dL). Leczenie farmakologiczne nie jest zazwyczaj u tych pacjentów konieczne, o ile nie stwierdza się jawnych klinicznie chorób na tle miażdżycy lub cukrzycy.

Jeżeli stężenie LDL-chol jest w granicach od 4,14 do 4,89 mmol/l (160 do 189 mg/dL) to należy rozważyć leczenie farmakologiczne, zwłaszcza przy współistnieniu innych

czynników ryzyka lub subklinicznych cech miażdżycy. Przy wartościach LDL-cholesterolu wyższych od 4,91 mmol/l (190 mg/dL) farmakoterapia jest zazwyczaj wskazana (3).

Stężenie LDL-cholesterolu we krwi uważane powszechnie za optymalne nie przekracza 100 mg/dL (2,6 mmol/l), dlatego też właśnie taka wartość została uznana za docelową we wtórnej prewencji ch.n.s. Jeżeli wyjściowe stężenie LDL-cholesterolu u pacjentów z rozpoznaną ch.n.s. lub odpowiednikiem ryzyka jak w ch.n.s. jest równe lub przekracza 130 mg/dL (3,36 mmol/l), to w większości przypadków obok zmiany stylu życia konieczna jest farmakoterapia.

Hipertriglicerydemia

Podwyższone stężenie triglicerydów (TG) w surowicy krwi (>1,7 mmol/l, 150 mg/dL) zostało uznane za niezależny czynnik ryzyka ch.n.s (25). Występujące ze zwiększoną częstością w starszym wieku choroby i czynniki takie jak otyłość, cukrzyca, mała aktywność fizyczna, nieprawidłowa dieta oraz stosowanie niektórych leków mogą wydatnie przyczynić się do wzrostu stężenia TG we krwi. Szczególnie często zaburzenia lipidowe o typie hipertriglicerydemii z towarzyszącym niskim stężeniem HDL-cholesterolu i obecnością małych, gęstych cząsteczek LDL-cholesterolu (typ B) obserwuje się w zespole metabolicznym (26).

Postępowanie lecznicze w hipertriglicerydemii zwłaszcza u starych ludzi powinno uwzględniać jej przyczynę jak i stopień nasilenia. Zgodnie z ogólnymi wskazaniem (brak szczegółowych dla osób w wieku podeszłym) prawidłowe docelowe stężenie TG w surowicy powinno być niższe od 1,7 mmol/l (150 mg/dL). Należy jednak pamiętać, że u wszystkich osób z podwyższonym stężeniem TG we krwi, równoległym celem leczenia pozostaje uzyskanie docelowego stężenia LDL-cholesterolu. W leczeniu hipertriglicerydemii główny nacisk należy położyć na terapeutyczną zmianę stylu życia, a więc na stosowanie odpowiedniej diety, zmniejszenie nadwagi i aktywność fizyczną. Metody te są na ogół skuteczne i wystarczające przy tzw. granicznym wysokim stężeniu TG (150-199 mg/dL, 1,7-2,2 mmol/l). Jeżeli metody niefarmakologiczne nie przynoszą pożądanego efektu, a pacjent należy do grupy wysokiego ryzyka można rozważyć dołączenie leczenia farmakologicznego. W przypadkach bardzo wysokiego stężenia TG (powyżej 500 mg/dL, 5,6 mmol/l) stają się one pierwszoplanowym celem leczenia, bowiem pacjent z dużą hipertriglicerydemią jest zagrożony rozwojem ostrego zapalenia trzustki. Pacjenci ci z reguły wymagają wdrożenia leków obniżających stężenie TG w surowicy (fibraty), jak i starannej diagnostyki chorób trzustki (3).

Niskie stężenie HDL-cholesterolu w surowicy

Obniżone stężenie HDL-cholesterolu istotnie zwiększa ryzyko rozwoju chorób na tle miażdżycy (27). Twórcy III raportu NCEP podwyższyli wartość graniczną dla niskiego stężenia HDL-cholesterolu z 35 mg/dL (0,9 mmol/l) do 40 mg/dL (1,0 mmol/l). W sytuacji gdy

niskiemu stężeniu HDL-cholesterolu nie towarzyszy wysoki poziom TG ($TG < 200 \text{ mg/dL}$, $2,2 \text{ mmol/l}$), czyli występuje izolowane niskie stężenie HDL-cholesterolu należy rozważyć zastosowanie leków podnoszących poziom tej frakcji cholesterolu we krwi, szczególnie u pacjentów z ch.n.s. lub jej odpowiednikami ryzyka (3).

Postępowanie u starszych kobiet

O ile w młodszych grupach wiekowych zachorowalność i umieralność z powodu ch.n.s. u kobiet jest istotnie niższa w porównaniu do mężczyzn, to po 65 roku życia współczynniki te wyrównują się dla obu płci (28). Niektóre z przeprowadzonych badań sugerują, że stężenie cholesterolu u kobiet ma mniejsze znaczenie prognostyczne dla ryzyka ch.n.s. niż u mężczyzn (29). Inne badania wskazują natomiast na duże znaczenie hipercholesterolemii jako czynnika ryzyka zwłaszcza u kobiet po okresie menopauzy (30). W przeciwieństwie do tego wysokie stężenie HDL-cholesterolu wywiera silne działanie ochronne i upoważnia do mniej intensywnej terapii mającej na celu obniżenie LDL-cholesterolu. Oceniono, że około 1/3 kobiet po okresie przekwitania ma wystarczająco wysokie stężenie HDL-cholesterolu (9).

Kontrowersyjne jest natomiast stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ). W poprzedniej edycji raportu NCEP terapia hormonalna była rozważana jako alternatywna do leków obniżających stężenie cholesterolu (22). W świetle wyników badania The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) zalecenie to wymaga ponownego rozpatrzenia. Stosowanie HTZ nie dało bowiem oczekiwanej redukcji przypadków ch.n.s., natomiast odnotowano zwiększoną częstość powikłań zakrzepowych i chorób pęcherzyka żółciowego (31). Wobec tych wyników, jak i udowodnionych korzyści z leczenia statynami, wydaje się, że leki te powinny być przede wszystkim zalecane u kobiet z wysokim ryzykiem ch.n.s.

Prewencja udaru mózgu u osób w wieku podeszłym

Zachorowalność na udar mózgu wzrasta z wiekiem i ulega podwojeniu w każdej dekadzie po 55 roku życia (32). Związek pomiędzy stężeniem cholesterolu we krwi a zapadalnością na udar mózgu nie jest jednoznacznie potwierdzony. Przyczyną pewnych trudności w interpretacji wyników jest heterogenna natura choroby. Ocenia się, że około 80% pierwszych udarów ma charakter niekrwotoczny i jest to grupa nadal niejednorodna patoetiologicznie. Pozostała część przypada na udary krwotoczne (33). Dlatego też wyniki niektórych badań jak np. metaanalizy przeprowadzonej w ramach the Prospective Studies Collaboration, która nie uwzględniała podtypu udaru są trudne do interpretacji (34). Niemniej jednak 3 duże badania przeprowadzone wśród pacjentów w wieku podeszłym z udarem niedokrwiennym wykazały znamiennej korelację pomiędzy stężeniem cholesterolu we krwi i udarem mózgu (35, 36, 37).

W efekcie zastosowania statyn do leczenia hipercholesterolemii po raz pierwszy uwidoczniiono znamiennej redukcję zapadalności na udar. Metaanaliza wyników 12 interwencyjnych badań (statyny podawane w ramach prewencji pierwotnej lub wtórnej) uwidoczniła zmniejszenie zachorowalności na udar mózgu o około 27% (38). W badaniu 4S relatywne ryzyko udaru w grupie osób leczonych simwastatyną obniżyło się o 30% w porównaniu do grupy placebo (10). W badaniu LIPID u pacjentów stosujących prawastatynę redukcja relatywnego ryzyka wynosiła 19% (12), a w badaniu CARE- 35% (39).

Należy zaznaczyć, że większość badaczy nie wiąże tych korzystnych efektów stosowania statyn tylko z redukcją stężenia cholesterolu we krwi. Prawdopodobnie odgrywa tutaj rolę inne „pozalipidowe” działanie tych leków takie jak: stabilizacja blaszki miażdżycowej, działanie hamujące odczyn zapalny, poprawiające czynność śródbłonna jak również wpływ na procesy krzepnięcia i funkcję płytek krwi.

Podsumowanie

W podsumowaniu należy podkreślić, że nadal brak jest jednoznacznych danych, pozwalających na wypracowanie strategii stosowania leków obniżających stężenie cholesterolu u ludzi w wieku podeszłym (powyżej 75 roku życia), a zwłaszcza w grupie kobiet.. Panuje przekonanie, że terapia obniżająca lipidy we krwi przynosi korzystne efekty bez względu na wiek. Prawdopodobnie więcej informacji będzie można uzyskać po opublikowaniu wyników toczącego się badania PROSPER, w którym leczenie prawastatyną prowadzone jest u 2806 mężczyzn i 2998 kobiet w wieku 70-82 lat.

Piśmiennictwo:

Thorn TJ, Epstein FH.:Heart disease, cancer and stroke mortality trends and their interrelations: an international perspective. *Circulation* 1994; 90:574-82.

Rubin SM, Sidney S, Black DM, Browner WS, Hulley SB, Cummings SR.: High blood cholesterol in elderly men and the excess risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med.* 1990; 113:916-20.

Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285:2486-97.

Kronmal RA, Cain KC, Ye Z, Omenn GS.: Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. *Arch Intern Med.* 1993; 153: 1065-73.

Krumholz HM, Seeman TE, Merrill ss, i wsp.: Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years. *JAMA*. 1994; 272:1335-40.

Benfante R, Reed W.: Is elevated serum cholesterol level a risk factor for coronary heart disease in the elderly? *JAMA*. 1990; 263:393-6.

Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, Barrett-Conor E, Payne GH, Harlan WR. : Cholesterol and heart disease in older persons and women: review of an NHLBI Workshop. *Ann Epidemiol*. 1992; 2:161-76.

Corti M.-C, Guralnik JM, Salive ME i wsp.: HDL cholesterol predicts coronary heart disease mortality in older persons. *JAMA*, 1995; 274:539-44.

Grundy SM, Cleeman JI, Rifkind BM, Kuller LH; for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program.: Cholesterol lowering in the elderly population. *Arch Intern Med*. 1999; 159:1670-78.

Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.: Randomised trial of cholesterol-lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 344:1383-89.

Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA i wsp. for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. the effect of pravastatin on coronary events after myocardial onfarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Mmed* 1996; 335:1001-09.

The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group.: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998; 339:1349-57.

Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R.: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: A randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 360:7-22.

Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995; 333:1301-07.

Downs JR, Clearfield M., Weis S. for the AFCAPS/TexCAPS Research Group.: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA*. 1998; 279:1615-22.

Bowker TJ, Clayton TC, Ingham J, McLennan NR, Hobson HL, Pyke SD, Schofield B, Wood DA.: A British Cardiac Society survey of the potential for the secondary prevention of coronary disease: ASPIRE (Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events). *Heart*. 1996; 75:334-42.

EUROASPIRE II Study Group: Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J.* 2001; 22:526-8.

Miller M., Byington R, Hunninghake D, Pitt B, Furberg CD. for the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT) Investigators.: Sex bias and underutilization of lipid –lowering therapy in patients with coronary artery disease at academic medical centers in the United States and Canada. *Arch Intern Med.* 2000; 160:343-47.

Carbonin P, Pahor M., Bernabei R, Sgadari A. for the Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano (G.I.F.A.): Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients? *J Am Geriatr Soc.* 1991; 39:1093-99.

Aronow WS.: Underutilization of lipid-lowering drugs in older persons with prior myocardial infarction and serum low-density lipoprotein cholesterol > 125 mg/dL. *Am J Cardiol.* 1998; 82:668-9.

Fedder DO, Koro CE, L'Italien GJ.: New National Cholesterol Education Program III Guidelines for Primary Prevention Lipid-Lowering Drug Therapy: Projected Impact on the Size, Sex, and Age Distribution of the Reatment-Eligible Population. *Circulation.* 2002; 105:152-6.

Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: summary of the second report of the NCEP expert panel (Adult Treatment Panel II). *JAMA.* 1993; 269:3015-23.

American College of Physicians. Guidelines for using serum cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and triglyceride levels as sreening tests for preventing coronary heart disease in adults. *Ann Intern Med.* 1996; 124:515-17.

SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA.* 1991; 265:3255-64.

Ahmad I, Miller M.: Triglycerides and coronary heart disease; a global perspective. *J Cardiovasc Risk.* 2000; 7:303-7.

Haffner SM, Mykkanen L, Robins D, i wsp.: Aprepondence of small, dense LDL is associated with specific insulin, proinsulin and the components of the insulin resistance syndrome in non-diabetic subjects. *Diabetologia.* 1995; 38:1328.

Abbott RD, Wilson PW, Kannel WB, Castelli WP.: High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol screening, and myocardial infarction. The Framingham Study. *Arteriosclerosis.* 1988; 8:207-11.

Denke MA, Grundy SM.: Hypercholesterolemia in the elderly: resolving the treatment dilemma. *Ann Intern Med.* 1990; 112:780-92.

Jacobs D, Blackburn H, Higgins M., et al. for Participants in the Conference on Low Cholesterol: Mortality Associations. Report of the Conference on Low Blood Cholesterol: mortality associations. *Circulation*. 1992; 86:1046-60.

Stamler J, Stamler R, Brown V, et al.: Serum cholesterol: doing the right thing. *Circulation*. 1993; 88:1954-60.

Hulley S, Grady D, Bush T, et al. for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998; 280:605-13.

Kalache A, Aboderin I.: Stroke: the global burden. *Health Policy Plan*. 1995; 10:1-21.

Adams RD, Victor M.: Cerebrovascular disease. In: *Principles of Neurology*. New York, McGraw-Hill, 1977.

Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke: 13 000 strokes in 450 000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346:1647-59.

Qizilbash N, Jones L, Warlow C, Mann J.: Fibrinogen and lipid concentrations as risk factors for transient ischaemic attacks and minor ischemic strokes. *Br Med. J*. 1991; 303:605-9.

Di Mascio R, Marchioli R, Vitullo F, Di Pasquale A, Cavasinni L, Tognoni G. : Serum cholesterol and risk of ischemic stroke: results of a case control study. *Prev Med*. 1995; 24:128-33.

Hachinski V, Graffagnino C, Beaudry M. et al.: Lipids and stroke: a paradox resolved. *Arch Neurol*. 1996; 53:303-8.

Crouse JR, Byington RP, Hoen HM, Furberg CD.: Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med*. 1997; 157:1305-10.

Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM et.al.: Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med*. 1998; 129:681-9.