

Miejsce rosuwastatyny w leczeniu dyslipidemii — wybrane nowości i podsumowanie 2014 roku w polskiej lipidologii

A place of rosuvastatine in the treatment of dyslipidaemia — selected novelties in the treatment and a summary of the year 2014 in Polish lipidology

Filip M. Szymański

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Jak należy leczyć pacjenta z dyslipidemią u progu 2015 roku? Aby odpowiedzieć na to pytanie, trzeba się zapoznać z najnowszymi badaniami dotyczącymi dyslipidemii, które opublikowano w ostatnim czasie oraz kierować się aktualnymi zaleceniami, takimi jak te zebrane w II Deklaracji Sopotkiej — najnowszym dokumencie dotyczącym leczenia i diagnozowania dyslipidemii. Opublikowany w mijającym roku dokument zawiera odniesienia do wytycznych leczenia dyslipidemii opracowanych zarówno przez europejskie, jak i amerykańskie towarzystwa naukowe. Zalecenia te przedstawiono przez pryzmat sytuacji epidemiologicznej i możliwości terapeutycznych właściwych dla Polski. Poniższe opracowanie stanowi próbę podsumowania dotychczasowych badań naukowych i krótkiego naświetlenia tego, co miniony rok zmienił w leczeniu dyslipidemii z perspektywy lekarza praktyka.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (1), 1–7

Słowa kluczowe: rosuwastatyna, dyslipidemia, II Deklaracja Sopotka

ABSTRACT

How should a patient with dyslipidaemia be treated at the beginning of the year 2015? To answer this question, one must refer to the recently published research on lipid-lowering drugs. In addition, the current guidelines should be followed, such as those collected in the 2nd Declaration of Sopot — the newest document on the treatment and diagnosis of dyslipidaemia that was published in the past year. It includes references to the guidelines on the treatment of dyslipidaemia developed by both the European and American scientific societies. These guidelines are presented through the prism of the epidemiological situation and the possibilities of treatment specific for Poland. This article is an attempt to summarize the existing research and to shortly present changes in the treatment of dyslipidaemia during last year from the practitioner's perspective.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (1), 1–7

Key words: rosuvastatin, dyslipidaemia, 2nd Declaration of Sopot

Adres do korespondencji:

dr n. med. Filip M. Szymański
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel.: 22 599 19 58, faks: 22 599 19 57
e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl

Rok 2014 z perspektywy lipidologii był z całą pewnością okresem bardzo ciekawym. Z jednej strony opublikowano wiele nowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dobrze znanych i szeroko stosowanych substancji, takich jak statyny, z drugiej zaś strony byliśmy świadkami opublikowania badań dotyczących nowej grupy leków — inhibitorów konwertazy proproteinowej subtilizyny/kexiny 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*), które w przyszłości — być może — odmienią dotychczasowy sposób leczenia hipercholesterolemii. Jednakże nowe grupy leków stanowią przyszłość farmakoterapii, a na dane dotyczące tego, czy w sposób równie istotny, jak najskuteczniejsze zarejestrowane już leki hipolipemizujące — statyny, wpływają na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego pacjentów z zaburzeniami gospodarki lipidowej trzeba jeszcze poczekać. Poniższe zestawienie stanowi próbę podsumowania dotychczasowych badań naukowych i krótkiego naświetlenia tego, co miniony rok zmienił w leczeniu dyslipidemii z perspektywy lekarza praktyka.

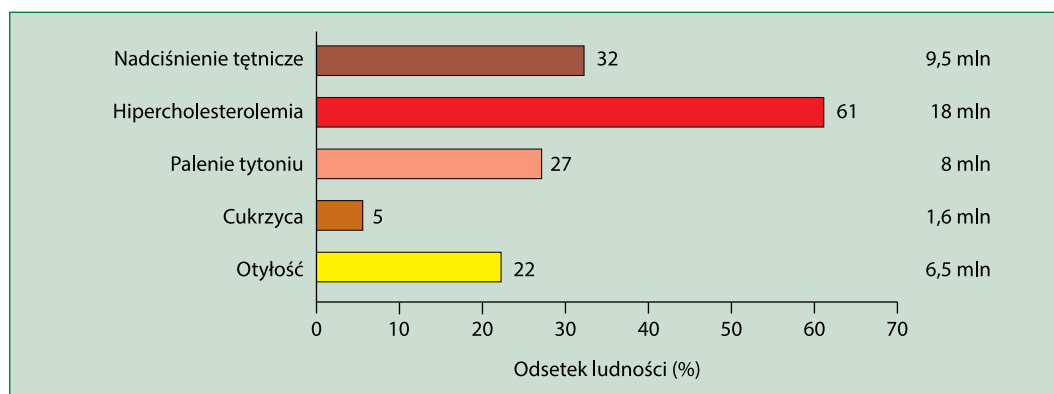
Niewątpliwie, najważniejszym dokumentem dotyczącym leczenia i diagnozowania dyslipidemii, który opublikowano w mijającym roku, była II Deklaracja Sopotcka, czyli stanowisko ekspertów, wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Opublikowana na łamach „Kardiologii Polskiej” deklaracja to obecnie najbardziej aktualny dokument zawierający odniesienia do wytycznych leczenia dyslipidemii opracowanych zarówno przez europejskie, jak i amerykańskie towarzystwa naukowe. Zalecenia przedstawiono przez pryzmat sytuacji epidemiologicznej i możliwości terapeutycznych właściwych dla naszego kraju [1]. Co więcej, dokument stanowi syntetyczne podsumowanie nowości w zakresie terapii

i doskonale narzędzie służące nakreśleniu tego, co w minionym roku zmieniło się w lipidologii.

Aktualna Deklaracja Sopotcka jest już drugim dokumentem tego typu. Jej poprzednia wersja, opublikowana w 2011 roku w czasopiśmie „Choroby Serca i Naczyń”, stała się użytecznym i niezwykle popularnym narzędziem, w którym w syntetyczny sposób ujęto najważniejsze problemy, z którymi lekarze spotykają się w swojej codziennej pracy [2]. Ze względu na publikacje nowych badań naukowych oraz wspomnianych wyżej wytycznych Deklaracja Sopotcka wymagała uaktualnienia. W II Deklaracji Sopotckiej, wzorem poprzedniego dokumentu, przedstawiono najważniejsze zagadnienia w postaci zwięzłych punktów.

Pierwszy punkt dokumentu dotyczy problemu, od którego rozpoczyna się większość dywagacji naukowych na temat dyslipidemii. Brzmi on następująco: „**zaburzenia lipidowe nadal pozostają głównym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego, dystansując pod względem częstości występowania w Polsce między innymi nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, zaburzenia gospodarki węglowodanowej**”. Rzeczywiście, mimo upływu czasu powyższe stwierdzenie niezmiennie pozostaje aktualne. Wielokrotnie już cytowane i prezentowane wyniki badania NATPOL 2011 dowiodły, że zaburzenia gospodarki lipidowej są najczęstszym czynnikiem ryzyka w populacji ogólnej dorosłych Polaków, a częstość ich występowania jest blisko 2-krotnie wyższa niż częstość występowania nadciśnienia tętniczego i prawie 3-krotnie wyższa niż częstość występowania otyłości (ryc. 1).

Ta sytuacja jest o tyle bardziej niepokojąca, że aż u 65% pacjentów hipercholesterolemia pozostaje nierozpoznana, a przez to — nieleczona. Skuteczną kontrolę i leczenie



Rycina 1. Rozpowszechnienie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji polskiej według badania NATPOL 2011 (pacjenci w wieku 18–79 lat, Polska, 2011 rok; dane niepublikowane)

tego, jednego z najważniejszych, czynników ryzyka udaje się osiągnąć jedynie u 8% pacjentów w populacji ogólnej.

Podobnie, a być może jeszcze bardziej, niepokojące dane pochodzą z rejestru EUROASPIRE IV obejmującego pacjentów z rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca, wśród których prewencja zdarzeń sercowo-naczyniowych realizowana między innymi przez intensywne obniżanie stężeń cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) jest szczególnie istotna [3]. W tej grupie pacjentów, mimo że w okresie ostatnich 15 lat obserwowaliśmy niewielką poprawę, to docelowe stężenia cholesterolu frakcji LDL nadal nie są osiągnięte u 3/4 chorych (ryc. 2). Jednym z niewielu pozytywnych zjawisk w tej dziedzinie jest nieznaczna redukcja częstości występowania schorzenia w ostatnim dziesięcioleciu. W populacji ogólnej było to wyrażone redukcją częstości występowania dyslipidemii o 1%, ale w populacji pacjentów z chorobą wieńcową — już o 21% [1, 3].

W tym miejscu należy nadmienić i jednocześnie przypomnieć, że w II Deklaracji Sopotkiej utrzymano słuszność zaleceń *European Society of Cardiology* (ESC), zgodnie z którymi podstawą kontroli dyslipidemii jest osiągnięcie docelowych stężeń cholesterolu frakcji LDL zależnych od indywidualnego ryzyka sercowo-naczyniowego pacjentów. Wyróżnia się trzy główne grupy chorych, a jednocześnie cele leczenia dyslipidemii:

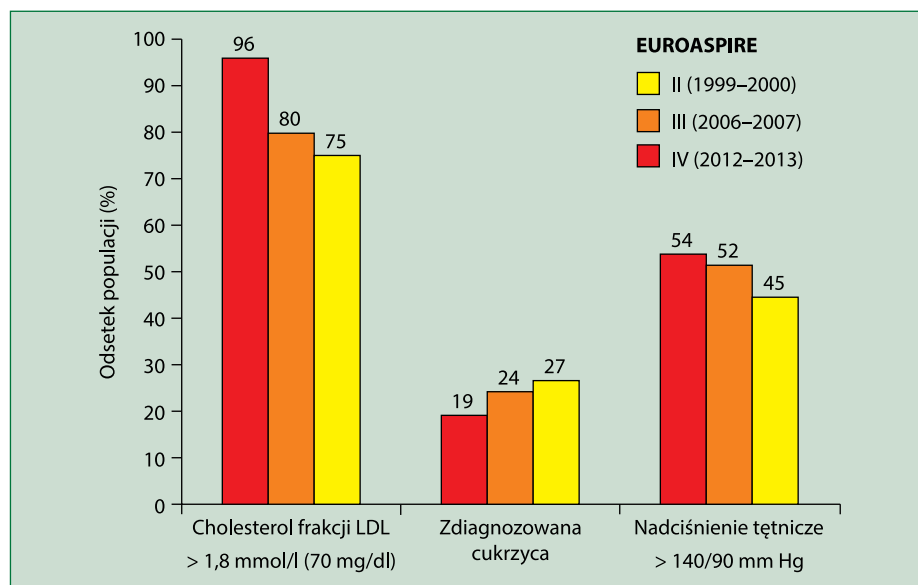
- **poniżej 70 mg/dl** — u pacjentów obciążonych bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, to znaczy rozpoznaną chorobą układu krążenia, cukrzycą

typu 2, cukrzycą typu 1 z powikłaniami narządowymi, umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą chorobą nerek lub ryzykiem sercowo-naczyniowym ocenionym według skali SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*) na 10% lub więcej;

- **poniżej 100 mg/dl** — u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, to znaczy wyraźnie podwyższonym poziomem pojedynczego czynnika ryzyka lub ryzykiem według SCORE nie mniejszym niż 5%, ale poniżej 10%;
- **poniżej 115 mg/dl** — u pacjentów cechujących się umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym ocenionym według skali SCORE na więcej niż 1%, ale nie więcej niż 5% [4].

Zalecenia te różnią się znacząco od przedstawionych w wytycznych opracowanych przez ekspertów amerykańskich, co zauważają również sygnatariusze II Deklaracji Sopotkiej. Na taki stan rzeczy wpływa wiele czynników, których omówienie przekracza zakres tego opracowania, należy jednak nadmienić, że polscy eksperci i towarzystwa naukowe radzą, aby opierać się na zaleceniach właściwych dla naszego rejonu geograficznego, a przedstawionych wyżej.

Przedstawione wyżej cele terapeutyczne, szczególnie te najbardziej rygorystyczne, często wydają się bardzo trudne do osiągnięcia. Rzeczywiście, w znakomitej większości przypadków sama dieta i modyfikacja stylu życia nie wystarczają, aby w pożądanym sposób obniżyć stężenie cholesterolu frakcji LDL. Jednak, dzięki szerokiemu



Rycina 2. Rozpowszechnienie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji europejskiej, ze zdiagnozowaną chorobą wieńcową, według EUROASPIRE IV (na podstawie [3])

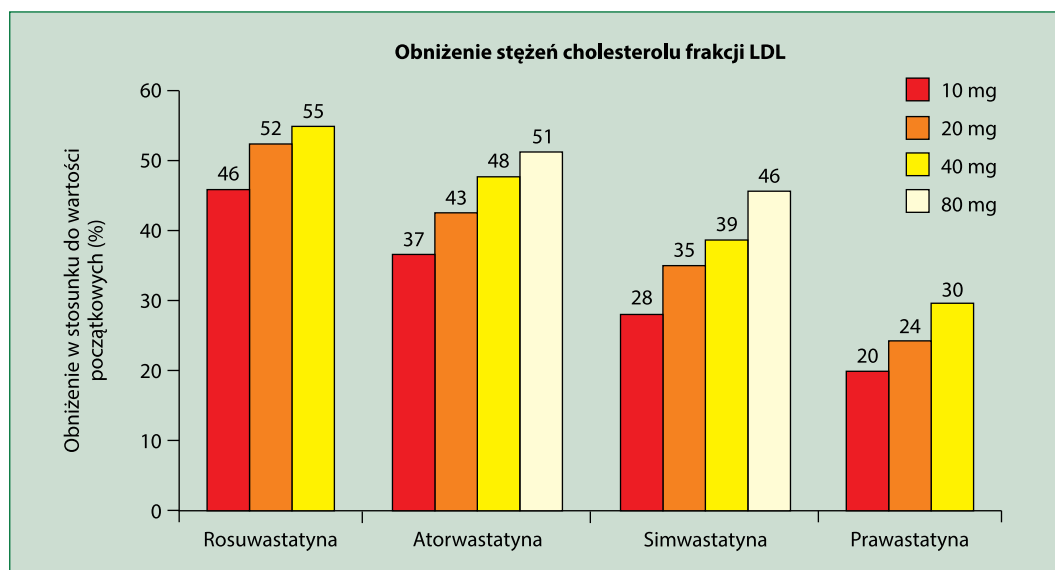
stosowaniu statyn, obecnie dyslipidemia zaczyna być intensywnie i coraz skuteczniej leczona. Szerokie stosowanie skutecznych leków hipolipemizujących, takich jak na przykład rosuwastatyna, w dużej mierze odpowiada za redukcję częstości występowania zaburzeń lipidowych u pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową. W badaniach epidemiologicznych dowiedziono, że to właśnie obniżenie średniego stężenia cholesterolu w populacji polskiej było jednym z głównych czynników, które wpłynęły na redukcję śmiertelności z powodu choroby wieńcowej w Polsce w latach 1991–2005 [5]. Pośrednio można zatem uznać, że za ten trend odpowiadają właśnie statyny.

Ale jaką statynę stosować? Odpowiedzi na to pytanie również można poszukiwać w II Deklaracji Sopotkiej. Dowodów wskazujących, że siła działania hipolipemizującego poszczególnych statyn znacząco się różni, próżno szukać w badaniach opublikowanych w roku 2014. Już ponad 10 lat temu były dostępne wyniki badań, takich jak na przykład STELLAR (*Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin*), które mimo swojego zawansowanego, jak na badania naukowe, wieku w dalszym ciągu nie tracą na aktualności i są godne ponownego przytoczenia [6]. Przedstawione na rycinie 3 graficzne podsumowanie tego badania pokazuje, że dwoma najskuteczniejszymi statynami są rosuwastatyna i atorwastatyna.

W 2014 roku powyższe dane potwierdzono ostatecznie w analizie *Cochrane*, którą objęto aż 108 badań dotyczących zależnej od dawki skuteczności rosuwastatyny [7]. W sto-

sunku do dawek rosuwastatyny zawartych w przedziale 10–40 mg wykazano, że powodują one redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL wynoszącą 46–55%. Obserwowano, że opisywany efekt jest zależny od dawki w przedziale dawkowania od 1 mg do 80 mg substancji.

Co interesujące, skuteczność hipolipemizującą rosuwastatyny wykazano w jeszcze jednym badaniu, w którym był zastosowany zupełnie odmienny sposób jej dawkowania [8]. Wśród pacjentów leczonych statynami, bez względu na rodzaj zastosowanej substancji, w pewnych przypadkach występują objawy nietolerancji, takie jak na przykład miopatie. Radzenie sobie z tego typu sytuacjami bywa trudne, ale przy przekonaniu o słuszności podejmowanych działań powinno być stosowane. Metody przewycięzania nietolerancji statyn obejmują między innymi rzadsze podawanie, również zmniejszonych dawek. Skuteczność hipolipemizującą rosuwastatyny niedawno udowodniono w grupie pacjentów z ciężkimi objawami nietolerancji statyn. W omawianej grupie udało się osiągnąć dawkowanie według schematu, w którym stosowano średnio zaledwie 1,7 dawki tygodniowo, co odpowiadało 11,7 mg rosuwastatyny na tydzień. Dowiedziono, że nawet tak znikoma dawka, jak 11,7 mg rosuwastatyny tygodniowo, powodowała redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL o 31,5%. Oczywiście, są to ekstremalnie małe ilości, w żadnym razie niezalecane do stosowania u pacjentów dobrze tolerujących leczenie, niemniej jednak stanowią „ostatnią deskę ratunku” u osób, które nie są w stanie przyjmować standardowych dawek statyn także w warunkach klinicznych [8].



Rycina 3. Porównanie siły działania hipolipemizującego poszczególnych statyn; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości (na podstawie [6])

Podobne wnioski zawarto właśnie w II Deklaracji Sopotkiej. Fragment dotyczący tego zagadnienia rozpoczyna się w sposób następujący: „**statyny są podstawowymi lekami wykorzystywanymi w terapii hipercholesterolemii. Stanowią 91% wszystkich leków hipolipemizujących przepisywanych w Polsce, ich zastosowanie systematycznie wzrasta. (...) najsilniejsze działanie hipolipemizujące mają rosuwastatyna i atorwastatyna**”. W dokumencie przedstawiono argumenty wskazujące, że silne statyny powinny być preferowane w leczeniu dyslipidemii. Rosuwastatyna wyróżnia się wysoką skutecznością również w przypadku stosowania w małych dawkach. Co więcej, jedynie w minimalnym stopniu ulega ona biotransformacji w wątrobie przy udziale izoenzymu CYP2C9, co potencjalnie zmniejsza ryzyko niekorzystnych interakcji lekowych. Mimo że stosowania rosuwastatyny nie zaleca się w przypadku ciężkiej niewydolności nerek, to jej podawanie nie prowadzi do niekorzystnego wpływu na funkcję nerek u osób bez występującej wcześniej zaawansowanej choroby nerek [9]. Wiadomo, że statyny jako klasa leków powodują wzrost ryzyka wystąpienia cukrzycy, ale ryzyko to jest zredukowane w przypadku mniej intensywnego leczenia i ogranicza się do pacjentów z cechami upośledzonej tolerancji glukozy lub z cechami zespołu metabolicznego [10].

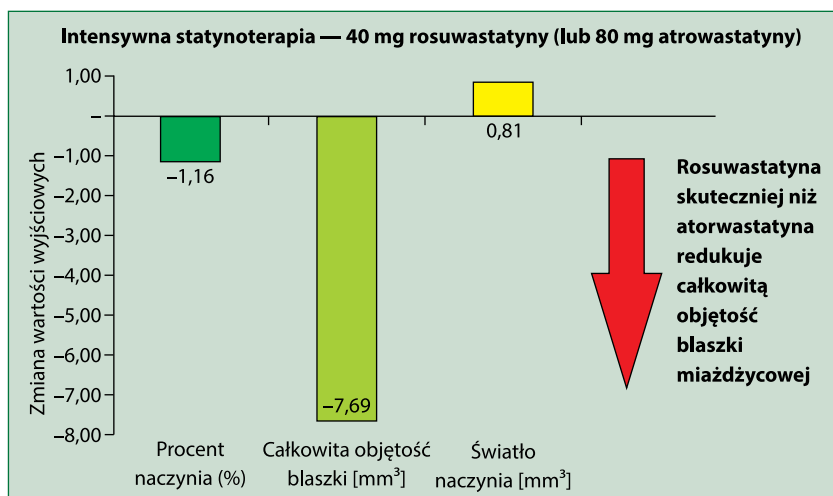
W 2014 roku byliśmy również świadkami publikacji kilku badań, które służyły wykazaniu, z jakiego powodu rosuwastatynę cechuje korzystne działanie dalece wykraczające poza efekt hipolipemizujący. W pierwszym z takich badań próbowano ustalić, czy rosuwastatyna wpływa na parametry zapalne oraz markery krzepliwości krwi u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym [11]. Reakcja zapalna oraz procesy krzepnięcia łączą się z reakcjami

między płytkami krwi a monocytami i neutrofilami, co przekłada się na ryzyko incydentów niedokrwienych. Dowiedziono, że w stosunku do placebo podanie 40 mg rosuwastatyny znacząco redukuje interakcje między płytkami krwi i zarówno neutrofilami, jak i monocytami. Było to wyrażone między innymi jako mniejsze stężenia biomarkera RANTES (biorącego udział m.in. w aktywacji płytek krwi) czy obniżone stężenia mieloperoksydazy oraz białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) w grupie pacjentów leczonych rosuwastatyną. W konsekwencji przekładało się to na mniejsze uszkodzenie mięśnia sercowego w pierwszych godzinach po wystąpieniu niedokrwienia, co było wyrażone jako niższe stężenia troponiny I oraz frakcji sercowej kinazy kreatynowej (CK-MB, *creatine kinase myocardial bound*) (ryc. 4).

Obserwowane działanie przeciwzapalne przekłada się także na kilka innych, opisanych niedawno, korzyści klinicznych. Ograniczenie reakcji zapalnej między innymi poprawia funkcję śródbłonna naczyniowego oraz zmniejsza stres oksydacyjny. Zauważono, że wiąże się to między innymi z korzystnym działaniem nefroprotektynym u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym poddawanych interwencjom wieńcowym, u których wyjściowo odnotowywano zwiększone stężenia wysokoczułego CRP [12]. Wspomniany mechanizm może mieć również pewne znaczenie w redukcji ryzyka nawrotu migotania przedsionków po kardiowersji. Okazuje się, że podanie rosuwastatyny w krótkim okresie obserwacji redukuje to ryzyko aż o ponad 60% [13]. Wreszcie u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*), ze wskazaniami do statynoterapii, rosuwastatyna także powoduje spadek stężeń markerów zapalenia, co — być może — przekłada się na



Rycina 4. Wpływ rosuwastatyny na stężenie jednego z markerów zapalnych oraz związane z tym działaniem kardioprotekcyjne wyrażone jako obniżenie stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego (na podstawie [11])



Rycina 5. Redukcja objętości blaszki miażdżycowej związana z intensywną statynoterapią (na podstawie [15])

lepszą kontrolę COPD [14]. Z perspektywy kardiologów najważniejszy pozostaje jednak fakt, że rosuwastatyna jest lekiem, który także dzięki działaniu przeciwzapalnemu w sposób skuteczny redukuje objętość blaszki miażdżycowej. Wykazano, że intensywna statynoterapia łączy się ze zmniejszeniem parametrów wielkości blaszki miażdżycowej, a efekty obserwowane po podaniu rosuwastatyny przeważają nad odnotowanymi po podaniu atorwastatyny [15] (ryc. 5).

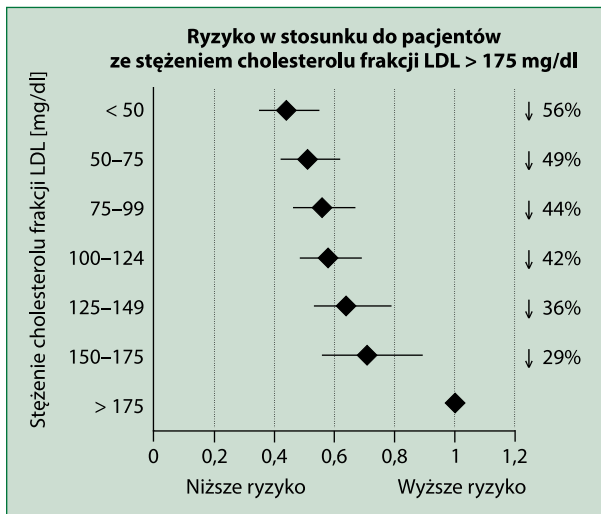
II Deklarację Sopotką zamyka paragraf poświęcony istotności identyfikowania przyczyn słabej skuteczności leczenia dyslipidemii w Polsce. Za autorami można wymienić kilka z nich:

- nihilizm terapeutyczny — niesięganie po preparaty statynowe (częste np. w odniesieniu do pacjentów po przeżytym udarze mózgu, z chorobą tętnic obwodowych, miażdżycą aorty, obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wg SCORE);
- stosowanie zbyt małych dawek statyn;
- stosowanie zbyt słabych statyn;
- przerywanie terapii u pacjentów ze stałymi wskazaniami do leczenia (np. z jawną chorobą naczyniową);
- lęk przed działaniami niepożądanymi statyn;
- podawanie błędnych (zawyżonych) norm wartości cholesterolu przez laboratoria analityczne [16].

Osobnym interesującym zagadnieniem jest ostatni z wymienionych punktów. W codziennej praktyce klinicznej często zdarza się, że laboratoria podają sztywny zakres norm lipidogramu, w którym nie jest uwzględniony profilu ryzyka pacjenta. Może to skłaniać zarówno pacjentów, jak i lekarzy do przerywania leczenia w momencie osiągnięcia „prawidłowego” — wyznaczonego przez labora-

torium — stężenia cholesterolu frakcji LDL, które jednak w części przypadków wcale nie musi się pokrywać z normami określonymi dla danego pacjenta w wytycznych. Kolejnym zagadnieniem jest wprowadzanie sztucznych, dolnych norm prawidłowego stężenia cholesterolu frakcji LDL. Ilu z lekarzy, widząc w wynikach pacjenta stężenie cholesterolu frakcji LDL wynoszące mniej niż 50 mg/dl czy poniżej 40 mg/dl, decyduje się przerwać leczenie statyną? Czy jest to postępowanie w jakikolwiek sposób uzasadnione? Odpowiedzi na te pytania przyniosła jedna z metaanaliz opublikowanych w mijającym roku [17]. Pokazała ona, że ryzyko niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych obniża się w sposób niemalże liniowy wraz ze spadkiem stężenia cholesterolu frakcji LDL oraz że nie ma dolnej granicy, poniżej której redukcja stężenia cholesterolu frakcji LDL przestaje być bezpieczna. Dla przykładu, w stosunku do pacjenta ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL ponad 175 mg/dl u pacjenta ze stężeniem poniżej 50 mg/dl ryzyko wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych będzie o 56% niższe. Natomiast gdy u tego samego pacjenta osiągniemy stężenie omawianej lipoproteiny wynoszące 75–100 mg/dl, to ryzyko to będzie tylko o 44% niższe niż u osoby ze stężeniem przekraczającym 175 mg/dl (ryc. 6).

Stosowanie silnych, powodujących istotną redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL leków jest zatem korzystne i łączy się z obniżeniem ryzyka sercowo-naczyniowego. Obecnie wiadomo, że nie należy się bać nieistniejącego zjawiska „zbyt silnej redukcji stężenia cholesterolu” i z tego powodu przerywać leczenia statyną. Tego rodzaju terapia w wielu przypadkach wykazuje dodatkowe działania daleko wykraczające poza właściwości hipolipemi-



Rycina 6. Obniżenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych zależne od stężenia cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) we krwi (na podstawie [17])

zujące. Działanie stabilizujące blaszkę miażdżycową, czy nawet, tak jak na przykład w przypadku rosuwastatyny, powodujące jej regresję lub działanie przeciwzapalne są dodatkowymi argumentami przekonującymi do kontynuowania leczenia, nawet u pacjentów szybko osiągających docelowe wartości cholesterolu frakcji LDL.

Jak zatem należy leczyć pacjenta z dyslipidemią u progu 2015 roku? Po pierwsze, należy się kierować aktualnymi zaleceniami, takimi jak te zebrane w II Deklaracji Sopotkiej. Ponadto należy wybierać preparaty o skuteczności potwierdzonej w dużych badaniach klinicznych i zalecanych przez panele ekspertów. Co więcej, uważne śledzenie nowości, takich jak zaprezentowane wyżej w kontekście rosuwastatyny, pozwala się utwierdzić w przekonaniu, że stosowane preparaty są lekami nowoczesnym, bezpiecznymi i skutecznymi, które powodują u pacjentów korzystne działania plejotropowe.

PIŚMIENNICTWO

1. Woźniakowska-Kapłon B., Filipiak K.J., Mamcarz A. i wsp. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — II Deklaracja Sopotcka. Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiolog. Pol.* 2014; 72: 847–853.
2. Filipiak K.J., Cybulska B., Dudek D. i wsp. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — Deklaracja Sopotcka. Stanowisko ekspertów

- wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Chor. Serca Naczyń* 2011; 8: 1–4.
3. Kotseva K. EUROASPIRE — a European survey of cardiovascular disease prevention and diabetes. ESC Congress 2013, Amsterdam, the Netherlands.
 4. 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 (EAS). *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1769–1818.
 5. Bandosz P., O'Flaherty M., Drygas W. i wsp. Decline in mortality from coronary heart disease in Poland after socioeconomic transformation: modelling study. *BMJ* 2012; 344: d8136.
 6. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. i wsp. STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 152–160.
 7. Adams S.P., Sekhon S.S., Wright J.M. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 11: CD010254. doi: 10.1002/14651858.CD010254.pub2.
 8. Stein E.A., Vidt D.G., Shepherd J. i wsp. Renal safety of intensive cholesterol-lowering treatment with rosuvastatin: a retrospective analysis of renal adverse events among 40600 participants in the rosuvastatin clinical development program. *Atherosclerosis* 2012; 221: 471–477.
 9. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H. i wsp.; for the 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.
 10. Śliż D., Filipiak K.J., Naruszewicz M. i wsp. Standard of Statin usage in Poland in high risk patients: 3ST-POL study results. *Kardiolog. Pol.* 2013; 71: 253–259.
 11. Sexton T.R., Wallace E.L., Macaulay T.E. i wsp. The effect of rosuvastatin on thromboinflammation in the setting of acute coronary syndrome. *J. Thromb. Thrombolysis* 2014 Oct 12 [złożone do druku].
 12. Toso A., Leoncini M., Maioli M. i wsp. Relationship Between Inflammation and Benefits of Early High-Dose Rosuvastatin on Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Acute Coronary Syndrome: The Pathophysiological Link in the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy on Contrast-Induced Nephropathy and Myocardial Damage in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Coronary Intervention). *JACC Cardiovasc. Interv.* 2014; 7: 1421–1429.
 13. Yan P., Dong P., Li Z., Cheng J. Statin therapy decreased the recurrence frequency of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a meta-analysis. *Med. Sci. Monit.* 2014; 20: 2753–2758.
 14. Neukamm A., Hoiseith A.D., Einvik G. i wsp. Rosuvastatin treatment in stable chronic obstructive pulmonary disease (RODEO): a randomised controlled trial. *J. Intern. Med.* 2014 Dec 11. doi: 10.1111/joim.12337 [złożone do druku].
 15. Puri R., Nissen S.E., Shao M. i wsp. Antiatherosclerotic effects of long-term maximally intensive statin therapy after acute coronary syndrome: insights from Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin Versus Atorvastatin. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34: 2465–2472.
 16. Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Mora S. i wsp. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64: 485–494.
 17. Ibrahim C., Ban M.R., Hegele R.A. The effect of infrequent low-dose rosuvastatin on the lipid profile. *Can. J. Cardiol.* 2014; 30: 1392–1395.