

# Pośrednie dawki statyn w codziennej praktyce klinicznej — rewolucja nadal trwa

Intermediate doses of statins in everyday clinical practice — the revolution is still going on

**Marcin Barylski**

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

## STRESZCZENIE

Od kilku lat na rynku farmaceutycznym istnieją pośrednie dawki statyn, w tym pośrednie dawki najskuteczniejszej obecnie statyny — rosuwastatyny (dawki 15 mg i 30 mg). Powinny one znaleźć istotne miejsce we współczesnej praktyce klinicznej i mogą posłużyć do wprowadzenia nowego modelu indywidualizowania terapii statynowej. W artykule przedstawiono przykłady inicjowania terapii hipolipemizujących z zastosowaniem rosuwastatyny w dawkach pośrednich, zwracając szczególną uwagę na możliwość jej stosowania u chorych z dużym i bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

*Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (6), 333–340*

**Słowa kluczowe:** terapia hipolipemizująca, rosuwastatyna, dawki pośrednie

## ABSTRACT

Intermediate doses of statin are available on the pharmaceutical market, including the intermediate doses of the most potent one — rosuvastatin (daily doses 15 mg and 30 mg). Intermediate doses of statins should acquire an important role in modern clinical practice and may lead to implementation of a new, patient-individualized statin therapy model. The article presents examples of initiating lipid-lowering therapy using intermediate doses of rosuvastatin, paying particular attention to the possibility of its use in patients with high and very high cardiovascular risk.

*Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (6), 333–340*

**Key words:** hypolipidaemic therapy, rosuvastatin, intermediate doses

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Marcin Barylski, FESC  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej  
Centralny Szpital Weteranów  
tel. 42 639 30 80, faks 42 639 30 80  
Plac Hallera 1, 90–647 Łódź  
e-mail: mbarylski3@wp.pl

### OPIS PRZYPADKU 1.

Mężczyzna w wieku 56 lat, z zawodu prawnik, zgłosił się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) w celu wykonania okresowych badań profilaktycznych. Pacjent nie był dotychczas leczony z powodu chorób przewlekłych. Regularnie uprawia sport (pływa, jeździ na rowerze) i stosuje prawidłową dietę. Pali 10–20 papierosów dziennie, alkohol spożywa okazjonalnie. Matka pacjenta zmarła w wieku 61 lat z powodu zawału serca, ojciec choruje na nadciśnienie

tętnicze, cukrzyce typu 2 i przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych. Od 2 tygodni pacjent przyjmuje flukonazol 150 mg z powodu grzybicy paznokci stóp.

## Diagnostyka

### Badanie przedmiotowe

W badaniu przedmiotowym stwierdzono miarowy rytm serca 70/min, czyste, głośnie tony o prawidłowej akcentuacji i brak zmian osłuchowych nad polami płucnymi. Brzuch pacjenta był miękki, niebolesny, bez wyczuwalnych oporów, perystaltyka — zachowana. Obrzęki kończyn dolnych były nieobecne. Ciśnienie tętnicze, wynoszące 120/70 mm Hg (średnia z 2 pomiarów w odstępach 2-minutowych), było takie samo na obu kończynach górnych. Obwód talii wynosił 88 cm, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) — 23,8 kg/m<sup>2</sup>.

### Badania laboratoryjne

Wyniki badań laboratoryjnych podano w tabeli 1.

### Badanie elektrokardiograficzne (EKG)

W badaniu EKG stwierdzono normogram i miarowy rytm zatokowy wynoszący 70/min, bez cech niedokrwienia mięśnia sercowego w zapisie.

**Tabela 1. Wyniki badań laboratoryjnych pacjenta z 1. opisu przypadku**

Oznaczenie (jednostka)	Wynik
<b>Krew</b>	
Stężenie hemoglobiny [g/dl]	15,2
Odsetek hematokrytu [%]	43,9
Stężenie sodu [mmol/l]	139
Stężenie potasu [mmol/l]	4,3
Stężenie glukozy [mg/dl]	84
Stężenie kreatyniny [mg/dl]	0,78
Wartość GFR wg MDRD [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	110
Stężenie cholesterolu całkowitego [mg/dl]	215
Stężenie cholesterolu frakcji LDL [mg/dl]	138
Stężenie cholesterolu frakcji HDL [mg/dl]	48
Stężenie triglicerydów [mg/dl]	145
Stężenie AIAT (j./l)	18
Stężenie CK (j./l)	134
<b>Mocz</b>	
Badanie ogólne	Prawidłowy

GFR (*glomerular filtration rate*) — przesączanie kłębuszkowe; MDRD — *Modification of Diet in Renal Disease*; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o dużej gęstości; AIAT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa; CK (*creatinine kinase*) — kinaza kreatynowa

### Zdjęcie radiologiczne (RTG) klatki piersiowej

W badaniu RTG klatki piersiowej stwierdzono pola płucne bez zmian ogniskowych, kąty przeponowo-żebrowe wolne. Sylwetka serca, cień aorty i cienie wnękowe były w normie.

### Ryzyko sercowo-naczyniowe na podstawie skali SCORE

Biorąc pod uwagę płeć męską pacjenta, palenie tytoniu, wiek 56 lat, skurczowe ciśnienie tętnicze wynoszące 120 mm Hg oraz stężenie cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*) równe 215 mg/dl obliczono na podstawie najnowszych tablic SCORE skalibrowanych dla polskiej populacji (Pol-SCORE 2015) 7-procentowe ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat (ryc. 1) [1].

Po dokonaniu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS, *European Atherosclerosis Society*) z 2011 roku [2], poinformowano chorego o zasadach postępowania nefarmakologicznego i niezwłocznie rozpoczęto farmakoterapię (tab. 2) [2]. Kontrolną wizytę w poradni w celu weryfikacji efektów leczenia, oznaczenia profilu lipidowego i aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT, *alanine aminotransferase*) w osoczu krwi zaplanowano za 8 tygodni.

### Wybór schematu terapii farmakologicznej

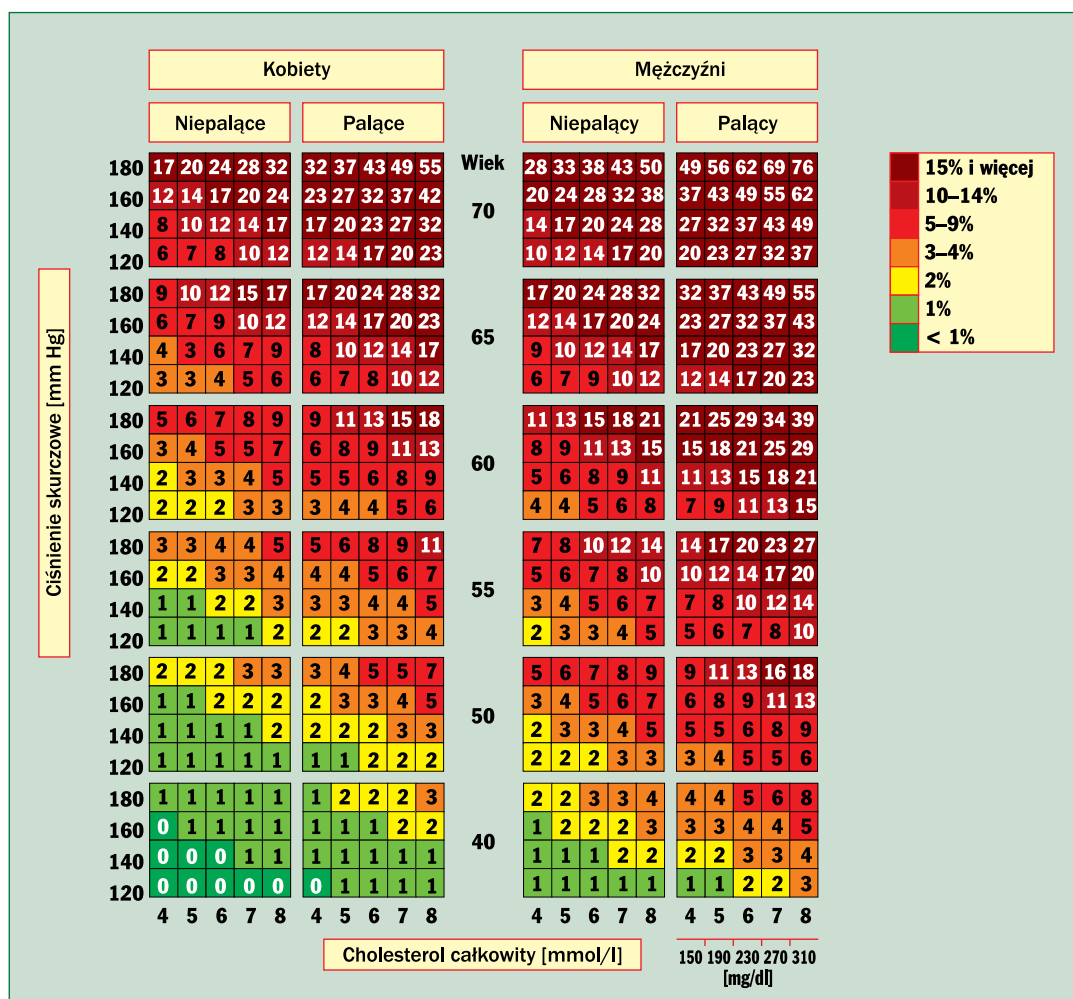
Zalecono następujący schemat farmakoterapii:

- rosuwastatynę w dawce 15 mg raz/dobę wieczorem;
- flukonazol w dawce 150 mg raz/tydzień rano.

**Zastosowanie rosuwastatyny w dawce 15 mg u pacjenta obciążonego wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, z wyjściowym stężeniem cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) w przedziale od 100 do mniej niż 150 mg/dl, nie tylko zapewnia uzyskanie celu terapeutycznego, ale również jest wskazane w przypadku jednoczesnego stosowania leków metabolizowanych w układzie cytochromu P450.**

### OPIS PRZYPADKU 2.

Otyła kobieta, w wieku 62 lat, z hipercholesterolemią i nieregularnie leczonym nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia, została przyjęta do kliniki w ramach ostrego dyżuru hemodynamicznego z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego. Chora zgłaszała silny ból zamostkowy o charakterze ucisku i rozpierania, promieniujący do lewej kończyny górnej, połączony z dusznością i zlewnymi potami, który pojawił się 2 godziny wcześniej w trakcie



Rycina 1. Całkowite ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat. Tablice SCORE skalibrowane dla polskiej populacji (Pol-SCORE 2015) (źródło [1])

Całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe SCORE [%]	Stężenie cholesterolu frakcji LDL [mg/dl (mmol/l)]				
	< 70 (< 1,8)	70 do < 100 (1,8 do < 2,5)	100 do < 155 (2,5 do < 4,0)	155 do < 190 (4,0 do < 4,9)	> 190 (> 4,9)
< 1	Bez interwencji	Bez interwencji	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, w przypadku niepowodzenia rozważ farmakoterapię
≥ 1 < 5	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, w przypadku niepowodzenia rozważ farmakoterapię	Zmiana stylu życia, w przypadku niepowodzenia rozważ farmakoterapię	Zmiana stylu życia, w przypadku niepowodzenia rozważ farmakoterapię
≥ 5 < 10	Zmiana stylu życia, rozważ farmakoterapię	Zmiana stylu życia, rozważ farmakoterapię	Zmiana stylu życia, natychmiastowa farmakoterapia	Zmiana stylu życia, natychmiastowa farmakoterapia	Zmiana stylu życia, natychmiastowa farmakoterapia
≥ 10 lub bardzo wysokie ryzyko	Zmiana stylu życia, rozważ farmakoterapię	Zmiana stylu życia, natychmiastowa farmakoterapia	Zmiana stylu życia, natychmiastowa farmakoterapia	Zmiana stylu życia, natychmiastowa farmakoterapia	Zmiana stylu życia, natychmiastowa farmakoterapia

wykonywania niewielkiego wysiłku. Pacjentka od około roku odczuwała występujące okresowo dolegliwości dławicowe, pojawiające się przy wzmożonym wysiłku fizycznym lub nadmiernym stresie, które samoistnie ustępowały. Chora od ponad 40 lat pali papierosy (ok. 20 sztuk/d.). Matka pacjentki zmarła w wyniku zawału serca w wieku 65 lat. Ojciec zmarł z powodu procesu rozrostowego. Brat przeżył udar niedokrwienny mózgu 10 lat temu. Pacjentka dotychczas przyjmowała enalapril w dawce 2 × 10 mg, amlodipinę w dawce 5 mg i simwastatinę w dawce 20 mg.

## Diagnostyka

### Badanie przedmiotowe

W badaniu przedmiotowym stwierdzono miarowy rytm serca 100/min, czyste, głośnie tony o prawidłowej akcentuacji i brak zmian osłuchowych nad polami płucnymi. Brzuch pacjentki był miękki, niebolesny, bez wyczuwalnych oporów, perystaltyka — zachowana. Obecne były nieznaczne obrzęki kończyn dolnych. Ciśnienie tętnicze, wynoszące 195/100 mm Hg (średnia z 2 pomiarów w odstępach 2-minutowych), miało tę samą wartość na obu kończynach górnych. Obwód talii wynosił 92 cm, a wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) — 33,2 kg/m<sup>2</sup>.

### Badania laboratoryjne

Wyniki badań laboratoryjnych podano w tabeli 3.

### Badanie elektrokardiograficzne

W badaniu EKG stwierdzono normogram oraz miarowy rytm zatokowy wynoszący 100/min. W odprowadzeniach II, III i aVF uwidoczono 4-milimetrowe uniesienia odcinka ST o typie fali Pardeego. Stwierdzono ponadto płaski załamek T w odprowadzeniu V6, 1-milimetrowe horyzontalne obniżenie odcinka ST w odprowadzeniu AVL oraz pojedyncze przedwczesne pobudzenie pochodzenia komorowego.

### Badanie echokardiograficzne (ocena w 2. dobie hospitalizacji)

Wielkość jam serca była w granicach normy, a grubość mięśnia lewej komory (przegroda międzykomorowa 0,9 cm, ściana tylna 1,0 cm) — prawidłowa. Stwierdzono hipokinezę przypadkowych i środkowych segmentów ściany dolnej. Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF [*left ventricular ejection fraction*] = 52%) była prawidłowa. Wykazano cechy zaburzeń relaksacji (E/A: 0,6) oraz zwłóknienie płatków zastawki mitralnej i trójdzielnej

**Tabela 3. Wyniki badań laboratoryjnych pacjenta z 2. opisu przypadku**

Oznaczenie (jednostka)	Wynik
<b>Krew</b>	
Stężenie hemoglobiny [g/dl]	12,6
Odsetek hematokrytu [%]	41,4
Stężenie sodu [mmol/l]	142
Stężenie potasu [mmol/l]	4,5
Stężenie glukozy [mg/dl]	78
Stężenie kreatyniny [mg/dl]	0,68
Wartość GFR wg MDRD [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	93
Stężenie troponiny I [ng/ml] (3 kolejne pomiary)	< 0,026; 1,24; 2,46
Stężenie CK-MB [j./l]	418
Stężenie cholesterolu całkowitego [mg/dl]	241
Stężenie cholesterolu frakcji LDL [mg/dl]	162
Stężenie cholesterolu frakcji HDL [mg/dl]	42
Stężenie triglicerydów [mg/dl]	186
Stężenie AIAT [j./l]	26
Stężenie CK [j./l]	142
<b>Mocz</b>	
Badanie ogólne	Prawidłowy

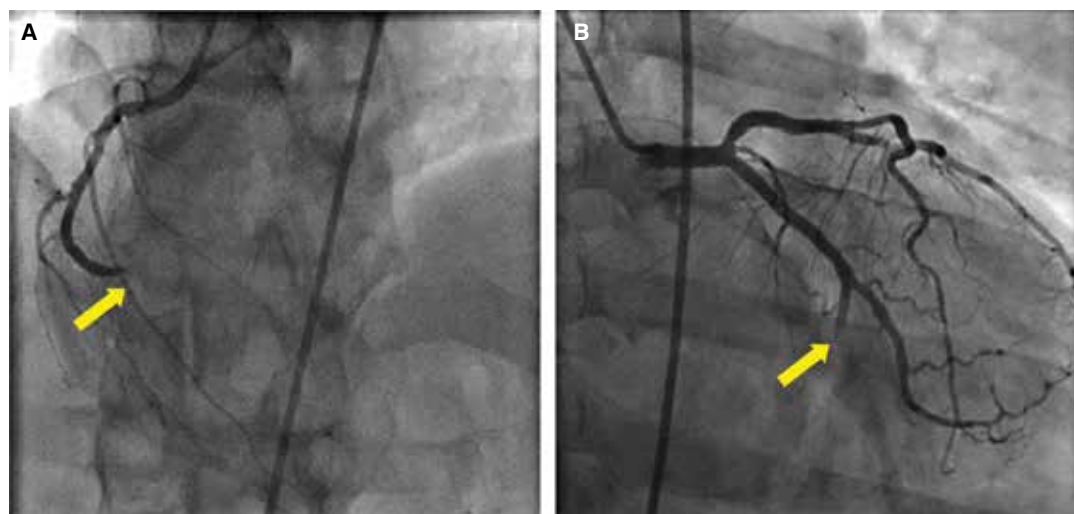
GFR (*glomerular filtration rate*) — przesączanie kłębuszkowe; MDRD — *Modification of Diet in Renal Disease*; CK-MB (*creatinine kinase myocardial bound*) — frakcja sercowa kinazy kreatynowej; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o dużej gęstości; AIAT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa; CK (*creatinine kinase*) — kinaza kreatynowa

oraz niedomykalność zastawki mitralnej II stopnia, bez płynu w worku osierdziowym.

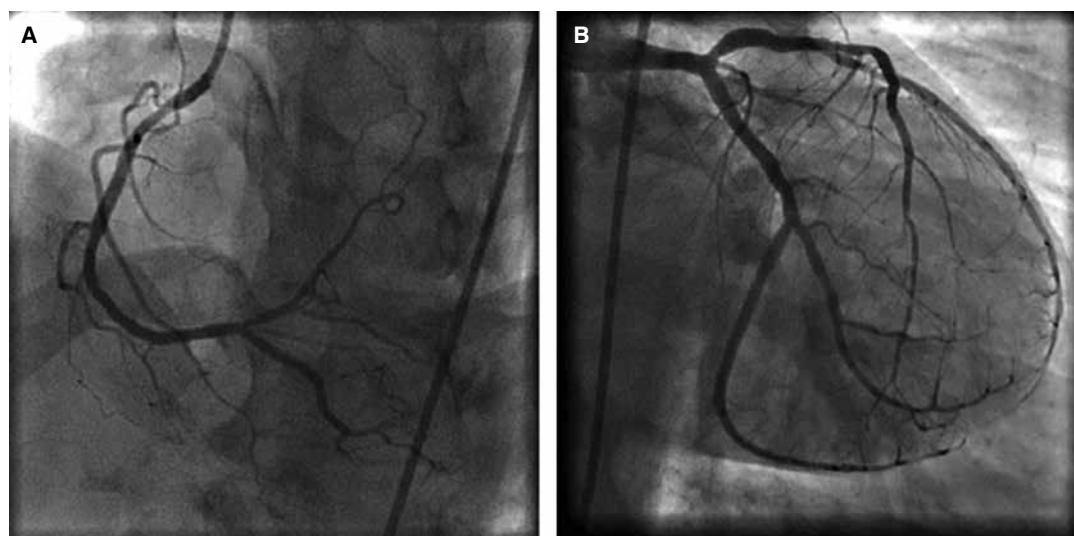
W fazie przedszpitalnej chora otrzymała 300 mg kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) i 600 mg kłopidogrelu. W okresie okołozabiegowym chorej podano łącznie 5000 j.m. heparyny niefrakcjonowanej (UFH, *unfractionated heparin*).

### Badanie koronarograficzne i angioplastyka wieńcowa

W badaniu koronarograficznym stwierdzono świeże zamknięcie w segmencie 13. tętnicy okalającej (Cx, *circumflex artery*) i w segmencie 3. prawej tętnicy wieńcowej (RCA, *right coronary artery*) oraz 70-procentowe zwężenie w 7. segmencie gałęzi przedniej zstępującej (LAD, *left anterior descending*) (ryc. 2A, B). Pacjentkę zakwalifikowano do pilnej angioplastyki wieńcowej tętnic dozawałowych. Podano dodatkowo bolus 3000 j.m. UFH oraz inhibitor IIb/IIIa (eptifibatid) zgodnie z masą ciała. W pierwszym etapie udrożniono RCA, wykonano trombektomię aspiracyjną i implantowano dwa stenty metalowe (BMS, *bare metal stent*). W drugim etapie udrożniono Cx i implantowano



**Rycina 2.** Obraz przed angioplastyką: **A.** Całkowite zamknięcie w segmencie 3. prawej tętnicy wieńcowej (RCA, *right coronary artery*); **B.** Całkowite zamknięcie w segmencie 13. tętnicy okalającej (Cx, *circumflex artery*)



**Rycina 3.** Obraz po angioplastyce: **A.** Dwa stenty metalowe (BMS, *bare metal stent*) zaimplantowane do prawej tętnicy wieńcowej (RCA, *right coronary artery*), przepływ TIMI równy 3; **B.** Dwa stenty typu BMS zaimplantowane do tętnicy okalającej (Cx, *circumflex artery*), przepływ TIMI równy 3; TIMI — *Thrombolysis in Myocardial Infarction*

dwa stenty typu BMS, finalnie uzyskując optymalny efekt angiograficzny w obu tętnicach. Końcowy przepływ według *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) wynosił 3 (ryc. 3A, B). Przebieg zabiegu był niepowikłany.

Ze względu na wysokie ciśnienie tętnicze w 1. dobie po angioplastyce pacjentka otrzymywała nitroglicerynę we wlewie dożylnym, początkowo w dawce 4 mg/h, a następnie 2 mg/h. Stopniowo uzyskano obniżenie ciśnienia tętniczego do 138/79 mm Hg. W 2. dobie pacjentkę uruchomiono, przeniesiono na salę ogólną i rozpoczęto rehabilitację kardiologiczną. Po zastosowaniu typowego schematu wczesnej rehabilitacji kardiologicznej chorą wypisano do domu w 5. dobie, kwalifikując ją jednocześ-

nie do ponownej hospitalizacji za 2 miesiące w celu oceny wskazań do kontrolnej koronarografii i ewentualnej rewaskularyzacji w zakresie LAD.

#### Wybór schematu terapii farmakologicznej

Zalecono następujący schemat farmakoterapii:

- ramipril w dawce 10 mg raz/dobę rano;
- bisoprolol w dawce 5 mg raz/dobę rano;
- amlodipinę 5 mg raz/dobę rano;
- **rosuwastatinę w dawce 30 mg raz/dobę wieczorem;**
- ASA w dawce 75 mg raz/dobę wieczorem;
- klopidogrel w dawce 75 mg raz/dobę rano;
- pantoprazol w dawce 20 mg raz/dobę rano.

**Zastosowanie rosuwastatyny w dawce 30 mg u pacjentki obciążonej bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, z wyjściowym stężeniem cholesterolu frakcji LDL w przedziale od 150 do mniej niż 190 mg/dl, zapewnia uzyskanie celu terapeutycznego, wykazując jednocześnie istotne działanie wielokierunkowe (plejotropowe).**

### **SZCZEGÓLWE UZASADNIENIE WYBORU RODZAJU ORAZ DAWEK LEKU HIPOLIPEMIZUJĄCEGO**

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular diseases*) stanowią główną przyczynę zgonów w Europie, sięgając 4 mln rocznie. Są powodem 42% zgonów wśród mężczyzn i 52% u kobiet na kontynencie europejskim [3]. Stanowią również podstawową przyczynę przedwczesnych zgonów, powodując 31% zgonów wśród mężczyzn i 26% zgonów kobiet poniżej 65. roku życia [3].

Wysokie stężenie w osoczu cholesterolu frakcji LDL koreluje dodatnio z ryzykiem występowania CVD, a obniżanie stężenia cholesterolu tej frakcji jest jednym z podstawowych paradygmatów terapii i prewencji schorzeń układu sercowo-naczyniowego [4–7].

Statyny są podstawowymi lekami stosowanymi w terapii hipercholesterolemii. Poza zmniejszeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL leki te wpływają na obniżenie wartości triglicerydów (TG, *triglycerides*), a także mogą prowadzić do wzrostu stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*). Chociaż statyny pozostają najczęściej sprzedawanymi na świecie preparatami z grupy leków obniżających stężenie cholesterolu, to nadal obserwuje się zjawisko ich niewystarczającego przepisywania, szczególnie pacjentom z grup wysokiego ryzyka [8–10]. Jednym ze sposobów poprawy efektów terapii hipolipemizującej jest stosowanie nowych, pośrednich dawek leków, czego przykładem jest rosuwastatyna w dawkach 15 mg i 30 mg.

W badaniu ROSU-PATH (*The Efficacy and Safety of ROSUvastatin Dose Titration in the Treatment of PATients with Hyperlipidemia*) populację około 500 pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, przyjmujących rosuwastatynę w ramach prewencji pierwotnej i wtórnej, podzielono na 2 grupy według sposobu dawkowania leku. W 1. grupie stosowano dawkowanie standardowe: 10 mg, 20 mg, 40 mg. W 2. grupie dawkowanie było alternatywne: 15 mg, 30 mg, 40 mg. Pacjentów poddawano badaniu lekarskiemu odpowiednio w 0.–4.–8.–12. tygodniu leczenia. Podczas 1. wizyty pacjentów objęto randomizacją do grupy przyjmującej 10 mg lub

15 mg rosuwastatyny, a w badaniach w kolejnych tygodniach dawki zwiększano bądź utrzymywano zależnie od tego, czy były osiągnięte cele terapeutyczne cholesterolu frakcji LDL zgodne z wytycznymi ESC z 2011 roku [11].

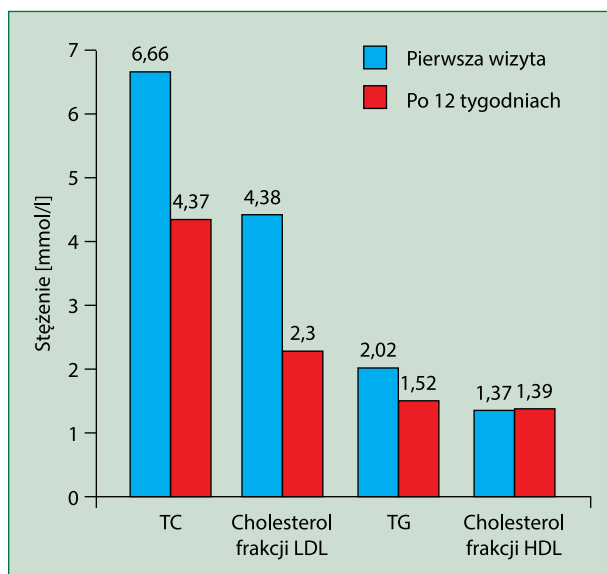
Grupa standardowego dawkowania uzyskała obniżenie stężenia TC o 34,4%, cholesterolu frakcji LDL — o 47,6%, TG — o 24,8% oraz wzrost wartości cholesterolu frakcji HDL o 1,3%. W grupie dawkowania alternatywnego uzyskano obniżenie stężenia TC o 35,6%, cholesterolu frakcji LDL — o 49,7%, TG — o 28,3% oraz wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL o 4,4%. Biorąc pod uwagę średnie obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL zależnie od dawki w 1. grupie, 10 mg redukowało je o 40,7%, 20 mg — o 45,7%, 40 mg zaś — o 51,3%. Dzięki dawkowaniu alternatywnemu uzyskano obniżenie wartości cholesterolu frakcji LDL w przypadku dawki 15 mg o 49,0%, w przypadku dawki 30 mg — o 49,8%, a w przypadku dawki 40 mg — o 48,1%. Średnia dobową dawkę rosuwastatyny u wszystkich pacjentów w tym badaniu wynosiła 22,1 mg; w 1. grupie — 20,5 mg, w 2. grupie natomiast — 23,7 mg (ryc. 4, 5) [11].

Uzyskane wyniki są zgodne z dotychczasową wiedzą — większa dawka statyn, wynikająca ze stosowania dawek pośrednich, powoduje silniejszy wpływ na stężenie cholesterolu, a co za tym idzie większą skuteczność w dążeniu do celów terapeutycznych. Wydaje się więc, że inicjowanie terapii rosuwastatyną „szlakiem 15–30” może się okazać bardziej skuteczne i celowe niż „szlakiem 10–20”.

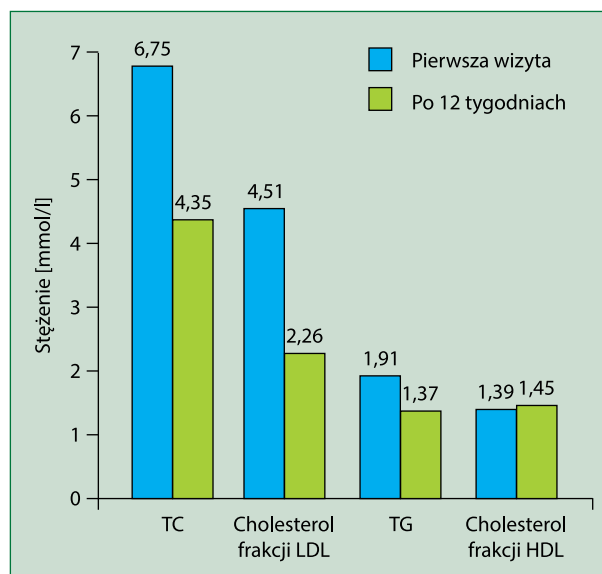
Opisywani pacjenci byli obciążeni wysokim (pacjent 1.) i bardzo wysokim (pacjentka 2.) ryzykiem sercowo-naczyniowym, zatem celem leczenia hipolipemizującego powinno być uzyskanie stężenia cholesterolu frakcji LDL, odpowiednio, poniżej 100 mg/dl (< 2,5 mmol/l) i mniej niż 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) [2].

Dwie najsilniejsze statyny dostępne na polskim rynku farmaceutycznym — rosuwastatyna i atorwastatyna — stanowią idealny wybór u chorych obciążonych wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zarówno z rozpoznaną, jak i bez rozpoznanej CVD. Opierając się na autorskiej propozycji indywidualizacji terapii, opracowanej przez wybitnego znawcę tematu Pana Profesora Krzysztofa J. Filipiaka — Past-Prezesa Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, naniesionej na tabelę z wytycznych ESC z 2011 roku (tab. 4) [12] do terapii włączono rosuwastatynę, odpowiednio, w dawkach 15 mg i 30 mg.

Warto zauważyć, że pośrednie dawki rosuwastatyny (15 mg i 30 mg) są niesłychanie ważne z punktu widzenia



**Rycina 4.** Badanie ROSU-PATH — wyniki badania w grupie dawkowania standardowego (na podstawie [11]); TC (*total cholesterol*) — cholesterol całkowity; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości; TG (*triglycerides*) — triglicerydy; HDL (*high-density lipoprotein cholesterol*) — lipoproteiny o dużej gęstości



**Rycina 5.** Badanie ROSU-PATH — wyniki badania w grupie dawkowania alternatywnego (na podstawie [11]); TC (*total cholesterol*) — cholesterol całkowity; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości; TG (*triglycerides*) — triglicerydy; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o dużej gęstości

**Tabela 4.** Strategie postępowania zależnie od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) z uwzględnieniem dostępnych na rynku dawek pośrednich preparatów rosuwastatyny (R) i atorwastatyny (A). Autorska propozycja prof. Krzysztofa J. Filipiaka (na podstawie [12])

Całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe SCORE [%]	Stężenie cholesterolu frakcji LDL [mg/dl (mmol/l)]				
	< 70 (< 1,8)	70 do < 100 (1,8 do < 2,5)	100 do < 155 (2,5 do < 4,0)	155 do < 190 (4,0 do < 4,9)	> 190 (> 4,9)
< 1	Bez interwencji	Bez interwencji	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, w przypadku niepowodzenia <b>rozważ R15</b>
≥ 1 < 5	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, w przypadku niepowodzenia <b>rozważ A40</b>	Zmiana stylu życia, w przypadku niepowodzenia <b>rozważ R15</b>	Zmiana stylu życia, w przypadku niepowodzenia <b>rozważ R20</b>
≥ 5 < 10	Zmiana stylu życia, <b>rozważ A20</b>	Zmiana stylu życia, <b>rozważ A30</b>	Zmiana stylu życia oraz <b>natychmiastowo R15</b>	Zmiana stylu życia oraz <b>natychmiastowo R20</b>	Zmiana stylu życia oraz <b>natychmiastowo R30</b>
≥ 10 lub bardzo wysokie ryzyko	Zmiana stylu życia, <b>rozważ A30</b>	Zmiana stylu życia oraz <b>natychmiastowo A60</b>	Zmiana stylu życia oraz <b>natychmiastowo R20</b>	Zmiana stylu życia oraz <b>natychmiastowo R30</b>	Zmiana stylu życia oraz <b>natychmiastowo R40</b>

indywidualizacji terapii i jej personalizacji, umożliwiając niezwykle precyzyjne dobranie dawki odpowiedniej dla konkretnego chorego. Ponadto pozwalają na uniknięcie błędów podania zbyt małej lub zbyt dużej dawki statyny. To nie tylko bezpośrednio wpływa na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ale również znacznie poprawia współpracę z pacjentem.

Należy również pamiętać, że zbyt silna redukcja stężenia cholesterolu, która może się zdarzyć w przypadku terapii hipolipemizującej, nie może być powodem zmniejszenia dawki, a tym bardziej zaprzestania leczenia. Po pierwsze, jak wykazała jedna z ostatnich metaanaliz, ryzyko niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych obniża się w sposób liniowy wraz ze spadkiem

stężenia LDL, a ponadto nie ma dolnej granicy, poniżej której redukcja stężenia cholesterolu frakcji LDL przestaje być bezpieczna [13]. Po drugie, takie postępowanie grozi ponownym wzrostem stężenia lipidów i narażeniem chorego na incydenty sercowo-naczyniowe. Dodatkowo intensywne statynoterapia w wielu przypadkach wykazuje liczne działania daleko wykraczające poza właściwości hipolipemizujące — poprawia funkcję śródbłonna, działa przeciwzapalne, stabilizuje blaszkę miażdżycową czy nawet, jak w przypadku rosuwastatyny, powoduje jej regresję.

Wartym uwagi, a niestety nadal nie do końca uświadomianym problemem terapeutycznym jest także sposób metabolizowania statyn. To niezwykle istotne, ponieważ, rozpatrując terapię wielolekową, należy zwracać szczególną uwagę na to, czy stosowane preparaty nie są metabolizowane na drogach wspólnych przemian. Łączne stosowanie lowastatyny, simwastatyny, atorwastatyny z tak zwanymi inhibitorami enzymatycznymi CYP3A4 (np. ketokonazol, flukonazol, sok grejpfrutowy, erytro-

mycyna, klarytromycyna, metronidazol, diltiazem, wera-pamil) prowadzi do zwiększenia biodostępności tych statyn, z czym wiąże się podwyższone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (szczególnie miotoksyczności). Również na drodze enzymatycznej do powstania interakcji przyczyniają się induktory CYP3A4 (np. rifampicyna, fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, deksametazon), powodując przyspieszony rozkład statyn do nieaktywnych metabolitów, a przez to — zmniejszenie biodostępności o 50% i słabsze działanie hipolipemizujące. Rosuwastatyna, w odróżnieniu od atorwastatyny, simwastatyny czy lowastatyny, tylko w niewielkim stopniu jest metabolizowana w układzie cytochromu P450 (w ok. 10% przez izoenzym CYP2C9, a w nieznacznym zakresie — również przez CYP2C19), dlatego można ją uznać za statynę szczególnie bezpieczną w terapii skojarzonej [14].

Zważywszy na powyższe fakty, zastosowanie u opisywanych pacjentów rosuwastatyny w dawkach 15 mg i 30 mg wydaje się optymalną opcją terapeutyczną.

## PIŚMIENNICTWO

- Zdrojewski T., Jankowski P., Bandosz P. i wsp. Nowa wersja systemu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i tablic SCORE dla populacji Polski. *Kardiol. Pol.* 2015; 73: 960.
- Reiner Ž., 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.
- European Cardiovascular Disease Statistics 2012 edition. Dostępne na: [https://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf](https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf). Data dostępu: 2.11.2015.
- Wilson P.W., Garrison R.J., Castelli W.P. i wsp. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterols. *Am. J. Cardiol.* 1980; 46: 649–654.
- Di Angelantonio E., Sarwar N., Perry P. i wsp. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302: 1993–2000.
- 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. *Atherosclerosis* 2012; 223: 1–68.
- Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H. i wsp. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 129: S1–S45.
- Colbert J.D., Stone J. Statin use and the risk of incident diabetes mellitus: a review of the literature. *Can. J. Cardiol.* 2012; 28: 581–589.
- Van Staa T.P., Smeeth L., Ng E.S.W. i wsp. The efficiency of cardiovascular risk assessment: do the right patients get statin treatment? *Heart* 2013; 99: 1597–1602.
- Gamboa C.M., Safford M.M., Levitan E.B. i wsp. Statin underuse and low prevalence of LDL-C control among U.S. adults at high risk of coronary heart disease. *Am. J. Med. Sci.* 2014; 348: 108–114.
- Brus S. Clinical evidence of the efficacy of Krka's rosuvastatin in the treatment of hyperlipidemia with focus on additional doses. *Krka Med. Farm.* 2014; 26: 62–71.
- Filipiak K.J., Walczewski M. Dawki pośrednie rosuwastatyn w praktyce klinicznej — od teorii, przez EBM, do wskazówek terapeutycznych. *Choroby Serca Nacz.* 2015; 12: 8–14.
- 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.
- Filipiak K.J., Kapton-Cieślicka A., Opolski G. Interakcje lekowe statyn. W: Banach M., Filipiak K.J., Opolski G. (red.). Aktualny stan wiedzy na temat statyn. Wydawnictwo Termedia, Poznań 2013: 403–424.