

Terapia hipercholesterolemii w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego – jaki cel, jaka statyna, jaka dawka?

Treatment of hypercholesterolaemia in cardiovascular diseases – what target, which statin, what dose?

Beata Wożakowska-Kapłon^{1,2}

¹I Klinika Kardiologii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

²Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Streszczenie

Podstawowym celem terapii hipolipemizującej jest cholesterol frakcji LDL (LDL-C). U chorych z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego (rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego [CVD], cukrzyca, umiarkowana lub ciężka przewlekła choroba nerek albo SCORE $\geq 10\%$) stężenie LDL-C powinno wynosić mniej niż 70 mg/dl lub, jeżeli tego celu nie można osiągnąć, redukcja wartości LDL-C powinna wynosić co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej. U osób z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego (znacznie podwyższony poziom pojedynczego czynnika ryzyka, wyliczony SCORE na poziomie $\geq 5\%$ i $< 10\%$) powinno się rozważyć osiągnięcie stężenia LDL-C poniżej 100 mg/dL. U osób z grupy umiarkowanego ryzyka powinno się obniżyć wartość LDL-C poniżej 115 mg/dL. By uzyskać cel terapii, należy rozważyć zastosowanie statyny w maksymalnych dobrze tolerowanych dawkach. Obecne dowody kliniczne wskazują, że korzyści z terapii nie zależą od rodzaju zastosowanej statyny, natomiast w dużym stopniu wpływa na nie stopień redukcji stężenia LDL-C. W związku z tym wybór statyny powinien przede wszystkim uwzględniać jej siłę działania adekwatną do założonego celu terapii.

U większości chorych z grup dużego i bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego wymagany cel terapii można osiągnąć przy użyciu jednej z dwóch silnych statyn dostępnych na polskim rynku farmaceutycznym – rosuwastatyny lub atorwastatyny. Obie statyny są dostępne w szerokim wyborze dawek (rosuwastatyna 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg; atorwastatyna 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg). Dawka 15 mg rosuwastatyny pozwala na redukcję wyjściowego stężenia LDL-C o 49–50%, czyli do progu zalecanego w wytycznych przy zastosowaniu najmniejszej z koniecznych dawek.

Statyny różnią się pod względem stopnia wchłaniania, wiązania z białkami, biodostępności, rozpuszczalności i wydalania. Z wyjątkiem prawastatyny, rosuwastatyny i pitawastatyny są metabolizowane przy udziale izoenzymów cytochromu P450. Choć terapia statynami przynosi niezaprzeczalne korzyści w prewencji CVD, to występuje osobnicza zmienność w odpowiedzi na terapię lekami z tej grupy, podobnie jak w ujawnianiu się działań niepożądanych leku.

Słowa kluczowe: hipercholesterolemia, cel, statyna, choroby układu sercowo-naczyniowego

(Folia Cardiologica 2014; 9, 1: 55–66)

Wstęp

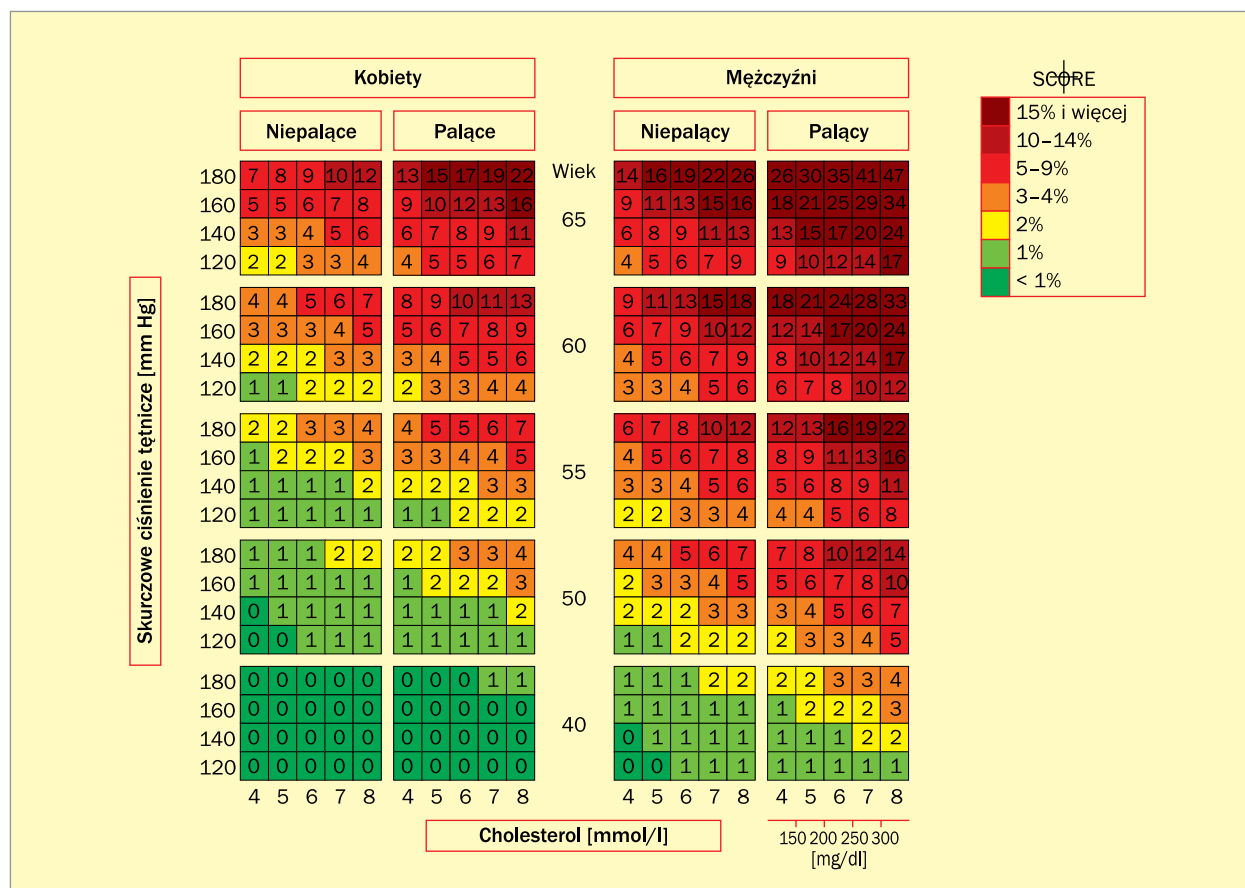
Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular disease*) stanowią główną przyczynę zgonów w Europie, sięgając 4 milionów rocznie. Są powodem 42% zgonów wśród mężczyzn i 52% u kobiet na naszym kontynencie [1]. Stanowią również podstawową przyczynę przedwczesnych zgonów, powodując 31% zgonów u mężczyzn i 26% u kobiet poniżej 65. roku życia [1]. Wstępne wyniki badania NATPOL 2011 dla populacji dorosłych Polaków (w wieku 18–79 lat) ujawniły, że najbardziej rozpowszechnionym czynnikiem ryzyka CVD jest hipercholesterolemia, która występuje aż u 61% (18 mln) Polaków. Porównując aktualne dane z wynikami badania NATPOL z 2002 roku, należy stwierdzić, że rozpowszechnienie hipercholesterolemii utrzymuje się na dotychczasowym poziomie.

Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego

Działania lecznicze i prewencyjne dotyczące CVD oraz ich intensywność wiążą się z koniecznością oceny indywidualnego ryzyka sercowo-naczyniowego (CV, *cardiovascular*).

Podstawą kalkulacji ryzyka CV są rekomendowane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) oraz Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) tablice ryzyka SCORE opracowane na podstawie populacji reprezentatywnej dla kontynentu europejskiego [2]. Tablice SCORE (ryc. 1) opracowano w odpowiednich wersjach dla państw o małym i dużym ryzyku CV; ta ostatnia kategoria objęła także Polskę [3]. Zaleca się również korzystanie z interaktywnego narzędzia umożliwiającego określenie ryzyka CV *on-line* (www.heartscore.org). Niezbędne dane do obliczenia ryzyka to określenie wieku, płci, skurczowego ciśnienia tętniczego, całkowitego stężenia cholesterolu oraz ocena faktu palenia tytoniu. Wyróżnia się 4 kategorie ryzyka CV: bardzo duże, duże, umiarkowane i małe.

Mimo udowodnionych korzyści wynikających z zastosowania skali oceny ryzyka CV jej zastosowanie jest niedostateczne. W badaniu ankietowym przeprowadzonym przez ESC w 6 krajach europejskich aż 62% ankietowanych lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej kierowało się subiektywną oceną w określaniu ryzyka, nie korzystając ze skal i kalkulatorów [4]. Wyliczone na



Rycina 1. Całkowite ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat według SCORE dla państw wysokiego ryzyka, w tym Polski [3]

podstawie skali SCORE ryzyko wynoszące 10% lub więcej należy do kategorii bardzo dużego ryzyka CV i oznacza co najmniej 10-procentowe ryzyko śmierci z przyczyn CV w perspektywie 10-letniej. Chorzy, u których wystąpiła jawna klinicznie bądź potwierdzona w badaniach obrazowych lub czynnościowych CVD, chorzy na cukrzycę, przewlekłą chorobę nerek (CKD, *chronic kidney disease*) z przesączaniem kłębuszkowym (GFR, *glomerular filtration rate*) poniżej 60 ml/min/1,73 m² nie powinni być poddawani ocenie z użyciem skal oceny ryzyka, a ryzyko CV u nich należy uznać za duże lub bardzo duże.

Bardzo duże ryzyko sercowo-naczyniowe cechuje osoby:

- z udokumentowaną (koronarografia, echokardiografia obciążeniowa, obrazowanie za pomocą medycyny nuklearnej) CVD, przebytym zawałem serca, ostrym zespołem wieńcowym, po rewaskularyzacji tętnic wieńcowych (angioplastyka wieńcowa, pomostowanie aortalno-wieńcowe), po udarze niedokrwinnym mózgu;
- z cukrzycą typu 2, cukrzycą typu 1 z powikłaniami narządowymi (mikroalbuminuria);
- z CKD z GFR poniżej 60 ml/min/1,73 m²;
- z wyliczonym na podstawie skali SCORE ryzykiem wynoszącym 10% lub więcej.

Duże ryzyko sercowo-naczyniowe cechuje osoby:

- u których stwierdza się występowanie jednego silnego czynnika ryzyka (rodzinna hipercholesterolemia, ciężkie nadciśnienie tętnicze);
- z wyliczonym ryzykiem wynoszącym 5% lub więcej i mniej niż 10%.

Umiarkowane ryzyko sercowo-naczyniowe stwierdza się u osób, u których wyliczone na podstawie tabeli SCORE ryzyko zgonu w perspektywie 10-letniej wynosi 1% lub więcej i mniej niż 5%.

O **małym ryzyku sercowo-naczyniowym** mówi się wtedy, gdy wyliczone według SCORE ryzyko nie przekracza 1% [2, 3].

Ryzyko może być większe od wyliczonego u osób:

- zbliżających się do kolejnej kategorii wiekowej;
- z wywiadem rodzinnym obciążonym w kierunku przedwczesnej CVD;
- z niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL (HDL-C, *high density lipoprotein-cholesterol*), hipertriglicydemią, upośledzoną tolerancją glukozy;
- otyłych i prowadzących siedzący tryb życia.

Badania laboratoryjne stężenia lipidów

Przeprowadzenie przesiewowych badań lipidogramu umożliwia odpowiednio wczesne wykrycie zaburzeń profilu lipidowego, a także monitorowanie prowadzonej terapii. Podstawowa ocena profilu lipidowego powinna obejmować ocenę stężeń: cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*), cholesterolu frakcji LDL (LDL-C, *low density lipoprotein*),

cholesterol), HDL-C oraz triglicerydów (TG, *triglyceride*). Ocena lipidogramu jest wskazana u osób z rozpoznaną CVD, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2, przewlekłą chorobą zapalną (reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń układowy trzewny, łuszczyca), CKD, rodzinną dyslipidemią w wywiadzie, u osób palących tytoń, obciążonych rodzinnie przedwczesną CVD oraz u osób ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) większym lub równym 30 kg/m² lub obwodem w talii ponad 94 cm u mężczyzn i ponad 80 cm u kobiet (w nowych wytycznych ESC 2013, dotyczących postępowania w nadciśnieniu tętniczym, powrócono do wartości 102 cm dla mężczyzn i 88 cm dla kobiet). Ocenę lipidogramu można rozważyć u mężczyzn w wieku 40 lat i więcej oraz u kobiet w wieku 50 lat i więcej lub w okresie pomenopauzalnym [3, 5].

Oznaczenie lipidogramu powinno być przeprowadzone na czczo (9–12 h od ostatniego posiłku), w osoczu lub surowicy krwi żyłnej. Oznaczenie TC, HDL-C i TG przeprowadza się metodą bezpośrednią, a stężenie LDL-C uzyskuje się z wyliczenia za pomocą wzoru Friedewalda. Formuły tej można użyć pod warunkiem, że stężenie TG wynosi poniżej 4,5 mmol/l (< 400 mg/dl). Pobranie krwi na czczo w rzeczywistości jest konieczne jedynie do oceny TG, a co za tym idzie – do wyliczenia stężenia LDL-C z formuły Friedewalda; cholesterol całkowity, HDL-C, apolipoproteina A1 (ApoA1) i apolipoproteina B (ApoB) mogą być oznaczane w próbkach pobranych nie na czczo [6]. Oznaczenie ostatnich dwóch parametrów i ich wzajemnego stosunku uznaje się za co najmniej tak dobry marker ryzyka, jak klasyczne parametry lipidogramu, choć ma ograniczone zastosowanie w warunkach ambulatoryjnych [7].

W procesie decyzyjnym dotyczącym rozpoczęcia leczenia hipolipemizującego stężenie TC nie wystarcza do scharakteryzowania dyslipidemii [3]. Podstawowym parametrem stosowanym zarówno do szacowania ryzyka, jak i służącym do określenia celu terapii jest stężenie LDL-C [3]. Jest to podyktowane udowodnioną silną dodatnią korelacją między stężeniem cholesterolu całkowitego i LDL-C a ryzykiem CV, występującą u obu płci niezależnie od występowania jawnej klinicznie CVD [8]. Udowodniono też wpływ zmniejszenia stężenia LDL-C na redukcję ryzyka CV [4]. W rutynowych oznaczeniach stężenie LDL-C oblicza się następująco za pomocą wzoru Friedewalda: **LDL-C** [mmol/l] = TC – HDL-C – (0,45 × TG) lub **LDL-C** [mg/dl] = TC – HDL-C – (0,2 × TG). Wzór ten może mieć zastosowanie jedynie wtedy, gdy stężenie TG wynosi poniżej 4,5 mmol (< 400 mg/dl). W przypadku występowania wysokiego stężenia TG pomocne w określeniu ryzyka CV może być również oznaczenie stężenia cholesterolu nie-HDL. Stężenie to pozwala oszacować całkowite stężenie cząstek aterogennych w osoczu, lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low density lipoprotein*),

lipoprotein o pośredniej gęstości (IDL, *intermediate density lipoprotein*), LDL. Stężenie cholesterolu nie-HDL można obliczyć, odejmując wartość stężenia cholesterolu HDL od TC. Wartości progowe dla cholesterolu frakcji nie-HDL uzyskuje się, dodając 0,8 mmol/l (30 mg/dl) do punktu odcięcia stosowanego dla LDL-C. Stężenie cholesterolu frakcji nie-HDL w podobnym stopniu odzwierciedla ryzyko CV, jak stężenie LDL-C, szczególnie w przypadku współwystępowania cukrzycy typu 2, zespołu metabolicznego czy CKD [8]. Obliczenie wartości cholesterolu frakcji nie-HDL stanowi alternatywny marker ryzyka i powinno się rozważyć jego ocenę szczególnie w wymienionych wyżej populacjach chorych (IIaC) [4, 9].

Obniżone stężenie HDL-C jest silnym czynnikiem ryzyka i zaleca się jego ocenę w szacowaniu całkowitego ryzyka CV według SCORE również przed rozpoczęciem leczenia hipolipemizującego (IC). Obniżone stężenia HDL-C współwystępujące z podwyższonym stężeniem TG obserwuje się szczególnie u chorych z otyłością brzuszną, cukrzycą typu 2, zespołem metabolicznym, a także u osób mało aktywnych fizycznie. Nie ma obecnie dowodów pozwalających wyznaczyć wartość HDL-C stanowiącą cel terapeutyczny. Uznaje się jednak, że stężenie HDL-C poniżej 1,0 mmol/l (< 40 mg/dl) u mężczyzn i poniżej 1,2 mmol/l (< 45 mg/dl) u kobiet stanowi marker zwiększonego ryzyka CV. Podwyższone stężenie TG jest uznawane za niezależny czynnik ryzyka CV, a parametr ten powinno się ocenić przy rozpoznawaniu dyslipidemii i wyborze terapii (IC) [3]. Wysokie stężenie TG wiąże się z wysokim stężeniem małych gęstych LDL oraz niskim stężeniem HDL-C. Hipertriglicydemia przekraczającą 1,7 mmol/l (> 150 mg/dl) uznaje się za wskaźnik zwiększonego ryzyka, jednak obniżenie stężenia TG poniżej tego poziomu nie jest obecnie celem terapeutycznego, ponieważ brakuje randomizowanych badań klinicznych, w których udowodniono by korzyści płynące z takiego postępowania. Ciężka hipertriglicydemia (> 10 mmol/l; > 900 mg/dl) zwiększa ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki. Z wielu istniejących apolipoprotein istotny wpływ na ryzyko CV wydają się mieć ApoB (związana z lipoproteinami aterogennymi VLDL, IDL, LDL) oraz ApoA1 (związana z HDL). Na podstawie dostępnych danych można uznać, że stężenie ApoB jest podobnym markerem ryzyka, jak stężenie LDL-C i lepszym wskaźnikiem skuteczności leczenia prowadzącego do obniżenia LDL-C [9, 10]. Apolipoproteina A1 to główne białko HDL i jej stężenie dodatkowo koreluje z wartością HDL-C. Jednak, ze względu na brak szerokiej dostępności oznaczania apolipoprotein, wyższy koszt tych badań oraz brak dodatkowych korzyści przy rutynowym oznaczaniu, zaleca się oznaczanie ApoB jako alternatywnego czynnika ryzyka jedynie w wybranych populacjach, a szczególnie u chorych z hiperlipidemią mieszaną, cukrzycą, zespołem metabolicznym i CKD.

Cele leczenia

Głównym celem leczenia w dyslipidemiach jest zmniejszenie stężenia LDL-C do wartości docelowych (IA) [3]. Dowodów na słuszność takiego postępowania dostarczają randomizowane badania kliniczne, w których obniżenie stężenia LDL-C wiązało się z redukcją liczby incydentów CV i wydłużeniem życia [11–13.] Intensywność prowadzonej terapii powinna zależeć od całkowitego ryzyka CV oraz od wyjściowego stężenia LDL-C. W metaanalizie 26 badań przeprowadzonych łącznie wśród ponad 170 tys. chorych dowiedziono, że obniżenie stężenia LDL o 1,0 mmol/l (40 mg/dl) powoduje zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu CVD o około 22% [11].

Wyznaczono następujące wartości docelowe stężenia LDL-C dla poszczególnych grup ryzyka CV:

- u osób obciążonych bardzo dużym ryzykiem CV (SCORE $\geq 10\%$, jawna CVD, cukrzyca typu 2, cukrzyca typu 1 z powikłaniami narządowymi, CKD z GFR < 60 ml/min/1,73 m²) celem terapii jest osiągnięcie stężenia LDL-C poniżej 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) lub obniżenie LDL-C poniżej 50% wartości wyjściowej (IA);
- u osób obciążonych dużym ryzykiem CV (SCORE $\geq 5\%$ i < 10%) należy dążyć do obniżenia LDL-C poniżej 2,5 mmol/l (< 100 mg/dl) (IIaA);
- u osób cechujących się ryzykiem umiarkowanym (SCORE $\geq 1\%$ i < 5%) stężenie LDL-C nie powinno przekraczać 3 mmol/l (115 mg/dl) (IIaC) (tab. 1).

W przypadku bardzo dużego ryzyka CV, po osiągnięciu celu terapeutycznego w zakresie stężenia LDL-C, można rozważyć optymalizację leczenia w zakresie drugorzędowych celów terapeutycznych. Jako drugorzędowy cel leczenia należy rozważyć stężenie ApoB lub cholesterolu frakcji nie-HDL (IIaA) [14, 15]. Terapia ukierunkowana na cele drugorzędowe powinna być jednak podejmowana po wnikliwej ocenie pacjenta pod kątem indywidualnych korzyści klinicznych, jakie może osiągnąć w przypadku takiego postępowania. Cholesterol frakcji nie-HDL jako docelowy punkt terapii powinno się rozważyć w grupie chorych z zespołem metabolicznym, cukrzycą, CKD, hiperlipidemią mieszaną. Ocena ApoB oraz cholesterolu frakcji nie-HDL jest wolna od błędów laboratoryjnych związanych z wysokim stężeniem TG. Docelowa wartość ApoB u chorych z bardzo dużym ryzykiem CV wynosi poniżej 80 mg/dl, zaś u osób z dużym ryzykiem – poniżej 100 mg/dl (IIaB) [3, 16]. W przypadku cholesterolu frakcji nie-HDL cel terapeutyczny u osób z bardzo dużym ryzykiem CV wynosi poniżej 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl), zaś u pacjentów z dużym ryzykiem – poniżej 3,3 mmol/l (< 130 mg/dl) (IIaB) [3]. W wytycznych ESC nie zaleca się natomiast stosowania jako celu leczenia HDL-C (IIIC). Wynika to z braku danych z badań klinicznych pozwalających określić docelowe stężenie HDL-C. Podobną sytuację obserwuje się w przypadku stężeń TG czy białka C-reaktywnego oznaczonego metodą o wysokiej czułości (hsCRP, *high-sensitivity C-reactive protein*).

Tabela 1. Sposób postępowania zależnie od ryzyka sercowo-naczyniowego (CV, *cardiovascular*) oszacowanego według SCORE i stężenia cholesterolu frakcji LDL (LDL-C LDL-C, *low density lipoprotein-cholesterol*) [3]

Całkowite ryzyko CV wg SCORE (%) (docelowe stężenie LDL-C)	Stężenie LDL-C				
	< 70 mg/dl < 1,8 mmol/l	Od 70 do < 100 mg/dl Od 1,8 do < 2,5 mmol/l	Od 100 do < 155 mg/dl Od 2,5 do < 4,0 mmol/l	Od 155 do < 190 mg/dl Od 4,0 do < 4,9 mmol/l	≥ 190 mg/dl ≥ 4,9 mmol/l
< 1	Bez interwencji dotyczącej lipidów	Bez interwencji dotyczącej lipidów	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, rozważenie farmakoterapii w przypadku nieuzyskania kontroli
≥ 1 i < 5 (< 115 mg/dl)	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, rozważenie farmakoterapii w przypadku nieuzyskania kontroli	Zmiana stylu życia, rozważenie farmakoterapii w przypadku nieuzyskania kontroli	Zmiana stylu życia, rozważenie farmakoterapii w przypadku nieuzyskania kontroli
≥ 5 i < 10 (< 100 mg/dl)	Zmiana stylu życia, rozważenie farmakoterapii	Zmiana stylu życia, rozważenie farmakoterapii	Zmiana stylu życia i niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii	Zmiana stylu życia i niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii	Zmiana stylu życia i niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii
≥ 10 (< 70 mg/dl)	Zmiana stylu życia, rozważenie farmakoterapii	Zmiana stylu życia i niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii	Zmiana stylu życia i niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii	Zmiana stylu życia i niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii	Zmiana stylu życia i niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii

Statyny — podstawowe leki w terapii hipercholesterolemii

Statyny są podstawowymi lekami stosowanymi w terapii hipercholesterolemii (IA). Zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie, hamując kompetycyjnie aktywność reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA, *hydroxy-methylglutaryl coenzyme A*). Obniżenie wewnątrzkomórkowego stężenia cholesterolu stymuluje ekspresję receptorów dla LDL na powierzchni hepatocytów, co w efekcie powoduje zwiększenie usuwania LDL-C z krwi oraz zmniejszenie stężenia krążącego LDL-C i innych lipoprotein zawierających ApoB, w tym cząstek bogatych w TG [3]. Statyny należą do najlepiej przebadanych leków w prewencji CV; ich wpływ na redukcję śmiertelności z przyczyn CV udowodniono w wielu badaniach klinicznych. Podsumowanie tych obserwacji stanowi metaanaliza CTT (*Cholesterol Treatment Trialists*), która udowodniła zmniejszenie śmiertelności całkowitej o 10%, śmiertelności z przyczyn CV o 20%, wystąpienia poważnych zdarzeń sercowych o 23%, a udarów mózgu o 17%, przy redukcji stężenia LDL-C o każdy 1 mmol/l (40 mg/dl), potwierdzając regułę „im niżej, tym lepiej” [17]. Należy podkreślić, że we wspomnianej metaanalizie redukcja ryzyka nie zależała od wyjściowego stężenia LDL-C i była znamienna już w pierwszym roku stosowania statyn, ze wzrostem w latach kolejnych. W trakcie obserwacji nie obserwowano zwiększenia śmiertelności z innych przyczyn, w tym z powodu chorób nowotworowych.

Poza zmniejszeniem stężenia LDL-C leki te wpływają na redukcję wartości TG, a także mogą prowadzić do wzrostu stężenia HDL-C. Statyny wykazują działanie pleiotropowe, poprawiając funkcję śródbłonna, stabilizując blaszkę miażdżycową oraz działając przeciwzakrzepowo i przeciwzapalnie. Farmakokinetyka oraz farmakodynamika poszczególnych statyn jest odmienna. Różnice dotyczą biodostępności, wchłaniania, wiązania z białkami, sposobu wydalania. Simwastatyna i lowastatyna są prolekami, a pozostałe są substancjami aktywnymi. Inaczej przebiega metabolizm wątrobowy statyn — wszystkie obecnie stosowane, poza rosuwastatyną, pitawastatyną i prawastatyną, są metabolizowane przez zespół enzymów cytochromu P450, co ma istotne znaczenie w przypadku rozważania potencjalnych interakcji z innymi lekami. Statyny są lekami bezpiecznymi w stosowaniu, a związane z nimi działania niepożądane pozostają rzadkie. Należą do nich objawy ze strony mięśni (mialgia, miopatia) oraz wzrost aktywności aminotransferaz. Najpoważniejszym możliwym działaniem niepożądanym statyn jest rhabdomyoliza prowadząca do niewydolności nerek w skutek ich uszkodzenia przez uwalnianą z mięśni mioglobinę. Należy podkreślić, że powikłanie to występuje niezwykle rzadko (< 0,01%). Markerem uszkodzenia komórek mięśniowych jest kinaza kreatynowa (CK, *creatine kinase*). Czynniki zwiększającymi prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych są niedoczynność tarczycy, nadużywanie alkoholu, upośledzona funkcja nerek lub wątroby, choroba wieloukładowa, a także płeć żeńska,

podeszły wiek, mała masa ciała. Występowanie miopatii podczas terapii statynami jest rzadkie (< 0,1% leczonych pacjentów). Większe prawdopodobieństwo występuje u osób starszych, kobiet i chorych przyjmujących duże ilości leków z innych przyczyn. Częściej występują objawy mialgii, tj. dolegliwości bólowe mięśni, bez towarzyszącego wzrostu stężenia CK — dotyczą one 5–10% pacjentów leczonych statynami. Każdy epizod bólu mięśni lub osłabienia siły mięśniowej powinien być sygnalizowany przez chorego. Jeżeli obserwuje się wzrost wartości CK, a nasilenie objawów jest niewielkie, to terapię statyną można kontynuować.

W czerwcu 2011 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) wydała negatywną rekomendację dla stosowania dużych dawek simwastatyny (80 mg) ze względu na zwiększone ryzyko miopatii w ponad 12-tysięcznej kohorcie pacjentów w badaniu SEARCH, zalecając zmianę statyny na inną w dawce równoważnej. Obecnie FDA dopuszcza podawanie maksymalnej dawki simwastatyny jedynie chorym, u których podczas jej stosowania przez minimum 12 miesięcy nie stwierdzono objawów niepożądanych. Z uwagi na udział zespołu enzymów cytochromu P450 w metabolizmie większości statyn należy brać po uwagę możliwość interakcji z innymi lekami [18]. W przypadku jednoczesnego stosowania fibratów wzrasta ryzyko wystąpienia miopatii (dotyczy to głównie gemfibrozylu). Potencjalne interakcje mogą występować również w przypadku jednoczesnego stosowania antybiotyków makrolidowych, leków przeciwgrzybiczych z grupy konazoli, warfaryny, werapamilu, fluoksetyny, inhibitorów proteazy HIV, amiodaronu, a także podczas spożywania soku grejpfrutowego. Dla simwastatyny FDA wprowadziła ograniczenie maksymalnej dawki do 20 mg/dobę u chorych przyjmujących jednocześnie amiodaron lub werapamil oraz ograniczenie do 40 mg/dobę przy jednoczesnym przyjmowaniu diltiazemu. Jeżeli chory przyjmuje równolegle cyklosporynę, danazol, gemfibrozyl, inne fibraty (z wyjątkiem fenofibratu) lub niacynę, to dawka preparatu nie powinna być większa niż 10 mg/dobę. Nie powinno się równolegle stosować leków, które silnie hamują aktywność enzymu CYP3A4, takich jak na przykład: itrakonazol, ketokonazol, inhibitory proteazy HIV, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, nefazodon. Podczas stosowania simwastatyny należy unikać picia soku grejpfrutowego — ryzyko miopatii i rhabdomyolizy po wypiciu 250 ml soku w godzinach porannych wzrasta 2-krotnie, a po wypiciu około 1000 ml soku dziennie — 7-krotnie. Mniejsze ryzyko miopatii w przypadku zastosowania rosuwastatyny wiąże się z metabolizmem przy udziale izoenzymu CYP2C9.

Wdrożenie leczenia statyną powinno być poprzedzone oceną całkowitego ryzyka CV, wyznaczeniem docelowego stężenia LDL-C, wyliczeniem odsetka LDL-C koniecznego do osiągnięcia celu oraz na koniec wyborem odpowiedniej statyny i właściwej dawki. Intensywność prowadzonej terapii powinna zależeć od całkowitego ryzyka CV oraz od wyjściowego stężenia LDL-C. Głównym celem leczenia w dyslipidemiach

Tabela 2. Dawki najczęściej stosowanych w Polsce statyn i przeciętny odsetek redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL (LDL-C, *low density lipoprotein-cholesterol*) (na podstawie [19–22])

Simwastatyna [mg/dobę]	Atorwastatyna [mg/dobę]	Rosuwastatyna [mg/dobę]	Odsetek redukcji stężenia LDL-C (%)
10	–	–	20–30
20	10	–	30–40
40	20	5–10	40–45
80	40	10–20	46–50
–	80	20	50–55
–	–	40	56–60

jest zmniejszenie stężenia LDL-C do następujących wartości docelowych: u osób z bardzo dużym ryzykiem CV — poniżej 70 mg/dl (lub obniżenie LDL-C < 50% wartości wyjściowej), u osób z dużym ryzykiem CV — poniżej 100 mg/dl, zaś u osób z umiarkowanym ryzykiem — poniżej 115 mg/dl.

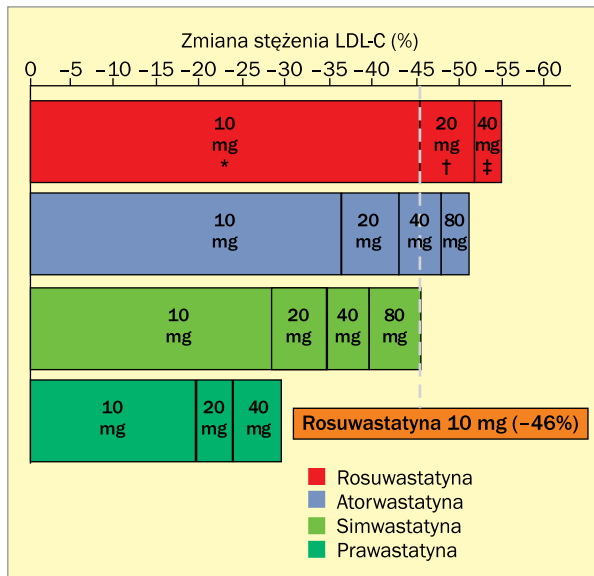
Wytyczne nakazują przepisać statynę w dawce do największej zalecanej lub największej tolerowanej dawki, by osiągnąć docelowe stężenie lipidów (IA). W przypadku braku skuteczności leczenia należy rozważyć terapię skojarzoną.

W świetle wyników aktualnych badań korzyści kliniczne nie zależą od rodzaju stosowanego leczenia, ale od stopnia redukcji stężenia LDL-C, toteż przy wyborze statyny należy się przede wszystkim kierować odsetkiem stężenia LDL-C, jaki należy zredukować, aby osiągnąć cel terapeutyczny.

Osiągnięty stopień redukcji wartości LDL-C zależy od rodzaju oraz dawki zastosowanej statyny. W tabeli 2 [19–22] i na rycinie 2 [19, 20] przedstawiono ekwipotencjalne dawki poszczególnych statyn, natomiast w tabeli 3 [3] podano pożądany odsetek redukcji stężenia LDL-C zależnie od jego wartości wyjściowej oraz jego docelowego stężenia terapeutycznego. Rycina 3 ilustruje zróżnicowanie siły działania hipolipemizującego trzech najczęściej stosowanych na polskim rynku statyn, z uwzględnieniem najmniejszych konfekcjonowanych dawek [23]. Każde podwojenie dawki statyny w trakcie terapii zmniejsza stężenie LDL-C o dodatkowe 7%. Zasada ta, zwana regułą Roberta, umożliwia szacunkową ocenę efektów działania hipolipemizującego poszczególnych statyn zastosowanych w terapii.

Rosuwastatyna i atorwastatyna najbliższe celu

Bezspornie spośród stosowanych w Polsce inhibitorów HMG-CoA najsilniejsze działanie hipolipemizujące wykazuje rosuwastatyna. Najmniejsza zalecana dawka rosuwastatyny 5–10 mg jest równoważna pod względem siły działania hipolipemizującego 20–30 mg atorwastatyny i 30–40 mg simwastatyny. Zalecana początkowa dawka rosuwastatyny to 5 lub 10 mg, doustnie, raz na dobę —

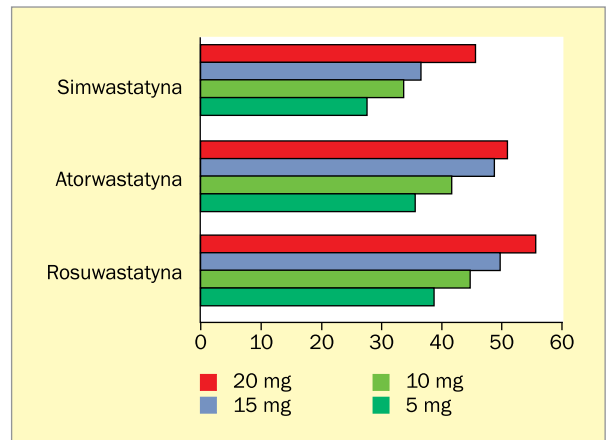


Rycina 2. Porównanie ekwipotencjalnych dawek statyn na podstawie badania STELLAR (zmodyfikowano na podstawie [19, 20]); LDL-C (*low density lipoprotein-cholesterol*) — cholesterol frakcji LDL; * $p < 0,001$ versus atorwastatyna 10 mg; simwastatyna 10, 20 oraz 40 mg; prawastatyna 10, 20 oraz 40 mg; † $p < 0,001$ versus atorwastatyna 20 mg; simwastatyna 20, 40 oraz 80 mg; prawastatyna 20 oraz 40 mg; ‡ $p < 0,002$ versus atorwastatyna 40 mg; simwastatyna 40 oraz 80 mg; prawastatyna 40 mg

Tabela 3. Pożądaný do osiągnięcia celu terapii stopień redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL (LDL-C, *low density lipoprotein-cholesterol*) zależnie od jego wartości wyjściowej [3]

Wyjściowa wartość LDL-C		Pożądaný odsetek redukcji stężenia LDL-C do osiągnięcia celu		
[mmol/l]	[~mg/dl]	< 1,8 mmol/l ~70 mg/dl	< 2,5 mmol/l ~100 mg/dl	< 3,0 mmol/l ~115 mg/dl
> 6,2	> 240	> 70	> 60	> 55
5,2–6,2	200–240	65–70	50–60	40–55
4,4–5,2	170–200	60–65	40–50	30–45
3,9–4,4	150–170	55–60	35–40	25–30
3,4–3,9	130–150	45–55	25–35	10–25
2,9–3,4	110–130	35–45	10v25	< 10
2,3–2,9	90–110	22–35	< 10	-
1,8–2,3	70–90	< 22	-	-

zarówno u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni innymi lekami z grupy statyn, jak i u pacjentów leczonych innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA, a dawka 15 mg tej statyny to dawka, która u większości chorych zapewni osiągnięcie celu terapii hipolipemizującej, tj. obniżenie stężenia LDL-C o 49–50%. Największą skuteczność rosuwastatyny w porównaniu z atorwastatyną, przy zada-



Rycina 3. Procentowa zmiana stężenia w stosunku do wartości wyjściowej cholesterolu frakcji LDL przy użyciu mniejszych dawek popularnych statyn [23]

walającym profilem bezpieczeństwa, potwierdzono również w badaniach DISCOVERY, POLARIS, URANUS i COMETS [24–27]. Zważywszy na ograniczenia dotyczące większych dawek simwastatyny oraz zakres siły działania dostępnych na rynku statyn, zalecane w wytycznych ESC i PTK cele terapii można faktycznie realizować za pomocą dwóch statyn — atorwastatyny i rosuwastatyny, dopasowując dawkę do celu terapii i wyjściowego stężenia LDL-C. Nawet w przypadku leczenia za pomocą największej dopuszczalnej dawki (40 mg) simwastatyny można się spodziewać obniżenia stężenia LDL-C jedynie o 40–45%, co nie wypełnia celu terapii u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka CV, a może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem miopatii i interakcji z innymi przyjmowanymi lekami.

Rosuwastatyna i atorwastatyna podlegają mikrosomalnemu metabolizmowi przez izoenzymy cytochromu P450 (CYP). Atorwastatyna jest lipofilna, co oznacza większą podatność na metabolizm z udziałem cytochromu P450 oraz łatwiejsze przenikanie do tkanek pozawątrobowych i innych narządów. Atorwastatyna ulega biotransformacji w wątrobie poprzez system CYP450 3A4, zaś rosuwastatyna jest metabolizowana przez wątrobę jedynie w niewielkim stopniu, wchodząc w interakcje z izoenzymem CYP2C9. Różnice te są ważne ze względu na potencjalne interakcje lekowe, które w przypadku zastosowania rosuwastatyny zdarzają się bardzo rzadko. Stosowanie atorwastatyny w terapii skojarzonej z lekami będącymi induktorami CYP 3A4 (rifampicyna, fenytoina, fenobarbital, karbamazepina) prowadzi do szybszego rozkładu statyny i jej słabszego działania hipolipemizującego. Podawanie jej łącznie z inhibitorami enzymatycznymi (ketokonazol, flukonazol, cymetydyna, erytromycyna, klarytromycyna, metronidazol, diltiazem, werapamil, cyklosporyna, fluoksetyna, sok grejpfrutowy czy alkohol) zwiększa biodostępność atorwastatyny, prowadząc do zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Również hydrofilność

rosuwastatyny, w przeciwieństwie do lipofilnej atorwastatyny, powoduje zmniejszenie potencjału wychwytu przez komórki peryferyjne, co może ograniczać działania niepożądane ze strony mięśni i ośrodkowego układu nerwowego [28, 29].

W dużych badaniach klinicznych wykazano, że rosuwastatyna zapewnia znacznie większą redukcję wartości LDL-C niż większość dostępnych statyn, umożliwiając osiągnięcie jego docelowego stężenia u większej liczby pacjentów [23]. Ponadto rosuwastatyna wywiera korzystny wpływ na inne elementy profilu lipidowego: modyfikuje wielkość cząsteczek LDL, podwyższa stężenie HDL-C, obniża stężenia TG i ApoB w osoczu. Wpływ rosuwastatyny na progresję miażdżycy oceniano w badaniu ASTEROID, stosując ultrasonografię wewnątrznaczyniową (IVUS, *intravascular ultrasound*) w ocenie zmiany objętości blaszek miażdżycowych pod wpływem stosowania 40 mg rosuwastatyny przez 24 miesiące [30]. Średnie obniżenie stężenia LDL-C o 53% (ze 130 mg/dl do 61 mg/dl) wiązało się ze zmniejszeniem objętości zmian miażdżycowych o około 7% w stosunku do stanu wyjściowego. Regresję objętości zmian miażdżycowych w najbardziej zmienionych chorobowo naczyniach stwierdzono u 78% uczestników badania. W badaniu SATURN porównano wpływ maksymalnych dawek rosuwastatyny (40 mg/d.) i atorwastatyny (80 mg/d.) na progresję zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych w grupie 1039 pacjentów z potwierdzoną angiograficznie chorobą wieńcową [31]. Po 2 latach leczenia terapia statynami według obu tych schematów powodowała istotną i porównywalną regresję miażdżycy tętnic wieńcowych. Istnieje coraz więcej dowodów na to, że podanie dużej pojedynczej dawki statyny przed przezskórną interwencją wieńcową u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym wiąże się ze zmniejszeniem częstości występowania wczesnych niekorzystnych zdarzeń i okołozabiegowego zawału serca [32].

Badania kliniczne z zastosowaniem atorwastatyny w chorobie niedokrwiennej serca najczęściej dotyczyły maksymalnych dawek atorwastatyny (80 mg). W badaniu TNT stężenie LDL-C po średnio 4,9 roku terapii obniżyło się do 77 mg/dl, co przyniosło 22-procentową redukcję wystąpienia punktu końcowego (przypadków ostrego zespołu wieńcowego o 20%, udarów mózgu o 23%) [33]. W badaniu nie odnotowano żadnego przypadku rhabdomyolizy związanego z leczeniem. Korzystny efekt stosowania atorwastatyny (80 mg) potwierdzono w badaniu AVERT u pacjentów porównywanych z chorymi poddawanymi przezskórnej rewaskularyzacji wieńcowej [34]. Skuteczność dużych dawek atorwastatyny w zapobieganiu incydentom niedokrwinnym była w tym badaniu porównywalna z angioplastyką połączoną z konwencjonalną farmakoterapią. Duże dawki atorwastatyny (do 80 mg) zmniejszyły i opóźniły występowanie dolegliwości dławicowych w badaniu ALLIANCE u osób z hipercholesterolemią i chorobą naczyń wieńcowych [35]. Atorwastatyna w dawce 80 mg/dobę podawana chorym przyjętym do szpitala z powodu ostrych

zespołów wieńcowych w ciągu 24–96 godzin od przyjęcia (leczenie kontynuowano przez 16 tygodni) zmniejszała o 26% ryzyko wystąpienia ponownego epizodu dławicy piersiowej wymagającego hospitalizacji [36]. Przekonującego dowodu skuteczności wcześniej rozpoczętej intensywnej terapii hipolipemizującej dostarczyło badanie PROVE-IT. U chorych, którzy w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego byli poddawani terapii 80 mg/dobę atorwastatyny, uzyskano 16-procentową redukcję wystąpienia punktu końcowego (zgon, zawał serca, udar mózgu, konieczność rewaskularyzacji, niestabilna dławica wymagająca hospitalizacji) w porównaniu z pacjentami leczonymi 40 mg/dobę prawastatyny [37]. Osiągnięcie bardzo niskich stężeń LDL-C w tym badaniu było bezpieczne i nie wiązało się ze zwiększoną częstością działań niepożądanych. Opublikowanie tak korzystnych wyników badań z zastosowaniem atorwastatyny na przełomie stuleci i w pierwszej dekadzie XXI wieku spowodowało zakończenie ery badań statynowych z zastosowaniem placebo u pacjentów z CVD.

W odniesieniu do rosuwastatyny, której potencjał hipolipemizujący przewyższa siłę działania atorwastatyny, nie ma i już prawdopodobnie nie będzie dowodów w randomizowanych badaniach z zastosowaniem placebo u pacjentów z CVD. Nie oznacza to, że jej zastosowanie u chorych po zawale serca czy udarze mózgu nie ma uzasadnienia. Wręcz przeciwnie, rosuwastatyna stanowi niezwykle wartościową opcję terapeutyczną zwłaszcza u chorych nieosiągających celu terapii za pomocą innych statyn, u których zachodzi konieczność redukcji stężenia LDL-C powyżej 50% w stosunku do wartości wyjściowej i którzy z różnych względów nie chcą lub nie tolerują przyjmowania maksymalnej dawki atorwastatyny. **Nadrzędnym bowiem celem, co dobitnie podkreślono w obowiązującym europejskim dokumencie „Wytycznych postępowania w dyslipidemii”, jest uzyskanie docelowego stężenia LDL-C za pomocą statyny, która taki wynik gwarantuje lub pozwala się do niego zbliżyć** [3]. Podobnie jak w przypadku dawki 80 mg atorwastatyny, w badaniach klinicznych u pacjentów z różnych grup etnicznych potwierdzono bezpieczeństwo stosowania dawki 40 mg rosuwastatyny. Następstwem leczenia silnymi statynami może być białkomocz, który nie ma znaczenia predykcyjnego w przewidywaniu ostrej bądź postępującej choroby nerek. W badaniach dowiedziono, że rosuwastatyna nie wykazywała niekorzystnego wpływu na funkcję nerek [38, 39]. Jest ona przeciwwskazana u chorych z ciężką niewydolnością nerek przy klirensie poniżej 30 ml/min/1,73 m². Natomiast retrospektywna analiza zdarzeń nerkowych w dużej, zróżnicowanej populacji pacjentów (n = 40 600) włączonych do badań klinicznych z zastosowaniem rosuwastatyny, wykazała, że rosuwastatyna nie wpływa na ryzyko rozwoju zaburzeń czynności nerek lub niewydolności nerek u osób bez występującej wcześniej zaawansowanej choroby nerek. Chociaż doniesienia z nieopublikowanych prób klinicznych PLANET I

i PLANET II różnicowały statyny pod względem działania ochronnego na nerki (jedynie atorwastatyna zmniejszała białkomocz u chorych z białkomoczem i cukrzycą lub bez cukrzycy), to obserwowane różnice w zakresie szacowanego GFR (eGFR, *estimated GFR*; wielkość przesączania kłębuszkowego) między przyjmującymi placebo i grupą leczoną rosuwastatyną, mimo że istotne statystycznie, były jednak niewielkie, a ich znaczenie kliniczne nie zostało określone [40, 41]. Choć mnemotechniczne rozróżnienie: „atorwastatyna bezpieczniejsza dla nerek” „rosuwastatyna bezpieczniejsza dla wątroby” jest pewnym ułatwieniem w wyborze terapii, to nie można, przy zbytnim uproszczaniu tego hasła w praktyce, pozbawić skutecznego leku chorych, u których funkcja nerek na to pozwala (eGFR > 30 ml/min).

W badaniu JUPITER zidentyfikowano niewielkie, ale wykrywalne ryzyko występowania świeżej cukrzycy podczas leczenia rosuwastatyną [41]. Późniejsze metaanalizy wykazały, że jest to efekt klasy, z 9-procentowym zwiększeniem ryzyka rozwoju cukrzycy w okresie 4 lat [42]. Należy bardzo mocno podkreślić, że podobnie jak podczas leczenia innymi statynami całkowite korzyści z terapii statynami dla rokowania CV przeważają nad tym ryzykiem. Sattar i wsp. [42] dowiedli, że trwające 4 lata leczenie statynami 255 pacjentów spowoduje 1 przypadek cukrzycy i zapobiegnie 5,4 zgonu sercowego lub zawału serca na każde zmniejszenie stężenia LDL-C o 1 mmol/l. W metaanalizie Preissa i wsp. [43] pacjenci intensywnie leczeni statyną w trakcie 4,9-letniej obserwacji byli narażeni na większe ryzyko zachorowania na cukrzycę (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 1,12%; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 1,04–1,44), ale zmniejszone ryzyko zdarzeń CV w porównaniu z terapią umiarkowanymi dawkami statyny (0,84; 95% CI 0,75–0,94). Należy zauważyć, że ryzyko rozwoju cukrzycy podczas stosowania rosuwastatyny w badaniu JUPITER ograniczało się do tych uczestników badania, u których występowały biochemiczne cechy upośledzonej tolerancji glukozy na czczo lub kilka elementów składowych zespołu metabolicznego, a więc już wyjściowo zagrożonych zwiększonym ryzykiem zachorowania na cukrzycę [41].

Wybór preparatu i dobór dawki statyny

U pacjenta, u którego osiągnięto pożądane stężenie LDL-C, należy utrzymać stosowany preparat w dotychczasowej dawce. Jednym z częściej popełnianych błędów jest redukcja dawki po osiągnięciu spodziewanego rezultatu leczenia. Prowadzi to oczywiście do natychmiastowego pogorszenia kontroli profilu lipidowego. U pacjentów, u których terapia statyną jest inicjowana, w dokumencie wytycznych zaproponowano następujący schemat postępowania:

- ocena całkowitego ryzyka CV u danej osoby;
- udział pacjenta w podejmowaniu decyzji dotyczących postępowania;

- identyfikacja docelowego stężenia LDL-C dla danego poziomu ryzyka;
- wyliczenie odsetka wymaganej redukcji stężenia LDL-C do osiągnięcia wyznaczonego celu;
- wybór statyny, która przeciętnie zapewnia odpowiednie obniżenie stężenia;
- konieczne zwiększanie dawki w celu osiągnięcia wartości docelowych ze względu na zmienną odpowiedź na leczenie statyną;
- rozważenie stosowania leczenia skojarzonego, jeśli mimo leczenia statyną nie można osiągnąć wartości docelowych [3].

U chorych z ostrym zespołem wieńcowym najczęściej wybieraną opcją w ostrym okresie jest duża dawka atorwastatyny (80 mg). Niestety, równie często dawka ta jest zredukowana w leczeniu przewlekłym z powodu obaw o działania niepożądane. **Dobrym rozwiązaniem w takich przypadkach może być rosuwastatyna w dawce 30–40 mg.** Wskazaniami rejestracyjnymi dla rosuwastatyny są **de facto leczenie hipercholesterolemii, gdy reakcja na dietę lub niefarmakologiczne metody leczenia jest niewystarczająca oraz zapobieganie zdarzeniom ze strony układu CV u chorych z dużym ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń.** **Należy jednak pamiętać, że według definicji stężenie LDL-C większe lub równe 115 mg/dl jest definiowane przez ESC i PTK jako hipercholesterolemia, a u pacjenta po ostrym zespole wieńcowym lub udarze stężenie LDL-C większe lub równe 70 mg/dl, według obowiązujących zaleceń, jest poziomem zbyt wysokim i w przypadku konkretnego chorego taki stan traktuje się jako hipercholesterolemię.** Zasadność stosowania rosuwastatyny u chorych ze zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych potwierdzono w badaniu ASTEROID, a skuteczność dużych dawek rosuwastatyny (20 mg, 40 mg) w obniżaniu stężenia LDL-C u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi wykazano w badaniu LUNAR [30, 44]. Dawka 20 mg rosuwastatyny była w nim równie skuteczna, jak 80 mg atorwastatyny, zaś leczenie 40 mg rosuwastatyny bardziej skutecznie obniżało stężenie LDL-C w tej grupie chorych [44].

U chorych po 70. roku życia, u młodzieży i pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zalecana początkowa dawka rosuwastatyny wynosi 5 mg. U chorych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności modyfikowania dawki. Nie powinno się natomiast stosować dawki 40 mg u chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min). Stosowanie rosuwastatyny w dawce 40 mg jest również przeciwwskazane u pacjentów, u których występują czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia miopatii lub rabdomiolizy (niedoczynność tarczycy, nadużywanie alkoholu, upośledzona funkcja nerek lub wątroby, choroba wieloukładowa, a także płeć żeńska, podeszły wiek, mała masa ciała).

Zarówno atorwastatyna, jak i rosuwastatyna stanowią dobry wybór u chorych obciążonych dużym ryzykiem CV, bez rozpoznanej CVD. W stosunku do obu statyn istnieją dowody kliniczne na korzystne działanie w prewencji choroby wieńcowej i redukcji zdarzeń CV. W badaniu ASCOTT-LLA wykazano 36-procentowe zmniejszenie częstości występowania zawału serca niezakończono zgonem i 27-procentową redukcję liczby udarów mózgu w grupie pacjentów w wieku 40–79 lat z nadciśnieniem tętniczym, przynajmniej 3 czynnikami ryzyka, ale bez współistniejącej dyslipidemii, przyjmujących atorwastatynę (10 mg) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [45]. W badaniu JUPITER, do którego włączono mężczyzn powyżej 50. roku życia i kobiety powyżej 60. roku życia, ze stężeniem LDL-C poniżej 130 mg/dl, bez jawnej CVD, cukrzycy, dysfunkcji nerek lub wątroby, uzyskano 44-procentową redukcję występowania złożonego punktu końcowego w grupie przyjmującej 20 mg rosuwastatyny (v. placebo), uzyskując przy tym średnie stężenie LDL-C około 55 mg/dl w grupie leczonej statyną [40]. Choć ostatnio w dokumentach europejskich dość zdecydowanie odchodzi się od rozróżniania prewencji pierwotnej i wtórnej, zastępując te określenia wyróżnieniem chorych z grupy bardzo dużego bądź dużego ryzyka CV, to w odniesieniu do obu statyn można sformułować wniosek o doskonałych dowodach EBM (*evidence-base medicine*) w prewencji pierwotnej zdarzeń CV.

Wybór rosuwastatyny jest uzasadniony u chorych, którzy równocześnie stosują leki o charakterze inhibitorów lub induktorów enzymatycznych CYP3A4 oraz u pacjentów z łagodnym uszkodzeniem wątroby.

Ważną z punktu widzenia indywidualizacji terapii i jej personalizacji jest możliwość dawkowania dostosowanego do konkretnego pacjenta. Dostępność na rynku pełnego wyboru dawek atorwastatyny (10, 20, 30, 40, 60, 80 mg) i rosuwastatyny (5, 10, 15, 20, 30, 40 mg) pozwala niezwykle precyzyjnie dobrać, wręcz wymiaremckować, dawkę odpowiednią dla konkretnego chorego. Szczególnie przydatna może się okazać dawka 60 mg atorwastatyny, gdy u chorego po zdarzeniu CV istnieją przeciwwskazania lub nietolerancja dawki 80 mg. Podobnie dawka 15 mg rosuwastatyny pozwala na redukcję wyjściowego stężenia LDL-C o 49–50%, czyli do progu zalecanego w wytycznych, przy zastosowaniu najmniejszej z koniecznych dawek. Dawka 15 mg może być wystarczająca u chorych z grup umiarkowanego i dużego ryzyka CV, a dawka 30 mg — u osób z bardzo dużym ryzykiem CV. Stosowanie dawek pośrednich może korzystnie wpłynąć na współpracę z pacjentem, poprawić skuteczność leczenia i jego kontrolę oraz rozproszyć obawy lekarza i pacjenta przed wystąpieniem niepożądanych efektów działania statyn w maksymalnych dawkach.

Abstract

Low-density-lipoprotein cholesterol (LDL-C) is recommended as the primary target for treatment. In patients at very high cardiovascular risk (established cardiovascular disease [CVD], diabetes, moderate to severe chronic kidney disease or a SCORE level $\geq 10\%$), the LDL-C goal is < 70 mg/dL or a $\geq 50\%$ LDL-C reduction, when target level cannot be reached. In patients at high cardiovascular risk (markedly elevated single risk factors, a SCORE level ≥ 5 to $< 10\%$) a LDL-C goal < 100 mg/dL should be considered. In subjects at moderate risk LDL-C goal < 115 mg/dL should be considered. If drug treatment is indicated to decrease LDL-C, a statin is recommended, up to the highest tolerable dose, to reach the target level. Current available evidence suggests that the clinical benefit is largely independent of the type of statin but depends on the extent of LDL-C lowering; therefore, the type of statin used should reflect the degree of LDL-C reduction that is required to reach the target LDL-C in a given patient.

In the majority of patients with high and very high cardiovascular risk, the goal of therapy can be achieved using one of two statins available on the Polish pharmaceutical market: rosuvastatin or atorvastatin. Both statins are available in a wide range of doses (rosuvastatin 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg; atorvastatin 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg). The dose of 15 mg rosuvastatin allows of a reduction of LDL-C level by 49–50%, which is the target recommended by the Guidelines when using the smallest necessary dose.

Statins differ in their absorption, bioavailability, plasma protein binding, excretion and solubility. Many statins undergo significant hepatic metabolism via cytochrome P450 isoenzymes, except pravastatin, rosuvastatin and pitavastatin. Although statin treatment has beneficial effects in the prevention of CVD, interindividual variation exists in response to statin therapy, as well as in the incidence of adverse effects.

Key words: hypercholesterolaemia, target, statin, cardiovascular disease

(Folia Cardiologica 2014; 9, 1: 55–66)

Piśmiennictwo

- European Cardiovascular Disease Statistics 2012 edition.
- 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). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1635–1701.
- 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.
- Persson M., Carlberg B., Tavelin B., Lindholm L.H. Doctors' estimation of cardiovascular risk and willingness to give drug treatment in hypertension: fair risk assessment but defensive treatment policy. *J. Hypertens.* 2004; 22: 65–71.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. i wsp. Wytuczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w nadciśnieniu tętniczym. *Kardiolog. Pol.* 2013; 71 (supl. III): 27–118.
- Langsted A., Freiberg J.J., Nordestgaard B.G. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2008; 118: 2047–2056.
- The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease *JAMA* 2009; 302: 1993–2000.
- Neaton J.D., Blackburn H., Jacobs D. i wsp. Serum cholesterol level mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152: 1490–1500.
- Chapman M.J., Ginsberg H.N., Amarencu P. i wsp. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1345–1361.
- McQueen M.J., Hawken S., Wang X. i wsp. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet* 2008; 372: 224–233.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.
- Brugts J.J., Yetgin T., Hoeks S.E. i wsp. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 338: b2376.
- Mills E.J., Rachlis B., Wu P. i wsp. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments. A network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1769–1781.
- Sniderman A.D., Williams K., Contois J.H. i wsp. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 2011; 4: 337–345.
- Holme I., Cater N.B., Faergeman O. i wsp. Lipoprotein predictors of cardiovascular events in statin-treated patients with coronary heart disease. Insights from the Incremental Decrease in End-points through Aggressive Lipid-lowering Trial (IDEAL). *Ann. Med.* 2008; 40: 456–464.
- Charlton-Menys V., Betteridge D.J., Colhoun H. i wsp. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin. Chem.* 2009; 55: 473–480.
- Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Ray K. i wsp. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2844–2853.
- Study of the effectiveness of additional reductions in cholesterol and homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomized trial. *Lancet* 2010; 376: 1658–1669.
- 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.
- Barylski M. Atorwastatyna i rosuvastatyna w chorobach układu sercowo-naczyniowego — dlaczego, kiedy i u kogo je stosować? *Geriatrics* 2012; 3: 16–182.
- Wożakowska-Kapłon B., Barylski M., Salwa P. i wsp. Zalecenia postępowania w dyslipidemii — propozycja algorytmu dla lekarzy rodzinnych. *Forum Med. Rodz.* 2012; 6: 261–282.
- Nicholls S.J., Brandrup-Wognsen G., Palmer M., Barter P.J. Metaanalysis of comparative efficacy of increasing dose of atorvastatin versus rosuvastatin versus simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am. J. Cardiol* 2010; 105: 69–76.
- Hu M., Tomlinson B. Current perspectives on rosuvastatin. *Integr. Blood Pressure Control* 2013; 6: 15–15.
- Strandberg T.E., Feely J., Sigurdsson E.L.; DISCOVERY study Group. Twelve-week, multicenter, randomized, open-label comparison on the effects of rosuvastatin 10 mg/d and atorvastatin 10 mg/d in high-risk adults: a DISCOVERY study. *Clin. Ther.* 2004; 26: 1821–1833.
- Leiter L.A., Rosenson R.S., Stein E. i wsp. POLARIS study investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg versus atorvastatin 80 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia: results of POLARIS study. *Atherosclerosis* 2007; 194: e154–e164.
- Clearfield M.B., Amerena J., Bassand J.P. i wsp. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin 10 mg and atorvastatin 20 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia- prospective study to evaluate the use of low doses on the statins atorvastatin and rosuvastatin (PULSAR). *Trials* 2006; 7: 35–46.
- Berne C., Siewert-Delle A.; URANUS Study Investigators. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS Study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2005; 4: 7.
- Tomlinson S.S., Mangione K.K. Potential adverse effects of statins on muscle. *Phys. Ther.* 2005; 85: 459–465.
- Nicholls S.J., Uno K., Kataoka Y. Clinical experience with rosuvastatin the management of hyperlipidemia and the reduction of cardiovascular risk. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2011; 9: 1383–1390.
- Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. i wsp. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–1565.

31. Nicholls S.J., Ballantyne C.M., Barter P.J. i wsp. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 2078–2087.
32. Yun K.H., Oh S.K., Rhee S.J. i wsp. 12-month follow-up results of high dose rosuvastatin loading before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Int. J. Cardiol.* 2011; 146: 68–72.
33. La Rosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. i wsp.; for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1425–1435.
34. Atorvastatin versus Revascularisation Treatment Investigators (AVERT): aggressive lipid lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 70–84.
35. Koren M.J., Hunninghake D.B.; ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1772–1779.
36. Olsson A.G., Schwartz G.G., Szarek M. i wsp. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 890–896.
37. Ray K.K., Cannon C.P., McCabe C.H. i wsp. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 1405–1410.
38. Abe M., Maruyama N., Okada K. i wsp. Effects of lipid-lowering therapy with rosuvastatin on kidney function and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy. *J. Atheroscler. Thromb.* 2011; 18: 1018–1028.
39. 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.
40. deZeeuw D. Different renal protective effects of atorvastatin and rosuvastatin in diabetic and non-diabetic renal patients with proteinuria. Results of the PLANET trials. 2010 European Dialysis and Transplant Association Congress; June 27, 2010; Munich, Germany.
41. 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.
42. Sattar N., Preiss D., Murray H.M. i wsp. Statins and risk of incident diabetes: collaborative metaanalysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–742.
43. Preiss D., Seshasai S.R., Welsh P. i wsp. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 2556–2564.
44. Pitt B., Loscalzo J., Moryak K. i wsp. Comparison of lipid-modifying efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with acute coronary syndrome (from the LUNAR study). *Am. J. Cardiol.* 2012; 109: 1239–1246.
45. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. i wsp. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.