ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER
Otrzymano/Submitted: 11.09.2012 • Zaakceptowano/Accepted: 20.09.2012

© Akademia Medycyny

Atorwastatyna i rosuwastatyna w chorobach układu sercowo-naczyniowego – dlaczego, kiedy i u kogo je stosować?

Atorvastatin and rosuvastatin in cardiovascular system diseases – why, when and whom they should be given?

Marcin Barylski
Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Statyny to najczęściej stosowana grupa leków w terapii zaburzeń lipidowych. Dowody na redukcję stężeń lipidów i poprawę rokowania dzięki leczeniu statyną są silne i jednoznaczne. Atorwastatyna i rosuwastatyna charakteryzują się najsilniejszym efektem hipolipemizującym spośród preparatów dostępnych obecnie na rynku. Są lekami dobrze tolerowanymi i bezpiecznymi, o doskonale udokumentowanej w wielu badaniach klinicznych skuteczności w zakresie prewencji pierwotnej i wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego. W poniższym artykule podsumowano miejsce obu statyn w terapii chorób układu krążenia. *Geriatria 2012; 6: 166-182.*

Słowa kluczowe: atorwastatyna, rosuwastatyna, choroby układu sercowo-naczyniowego

Abstract

Statins are the most commonly used class of drugs in the treatment of lipid disorders. There is strong and clear evidence for lipid reduction and improved outcomes through statin therapy. Atorvastatin and rosuvastatin have a most powerful hypolipidemic effect among preparations available in the pharmaceutical market today. They are well tolerated and safe, with well-documented clinical efficacy of primary and secondary prevention of cardiovascular system diseases. The following article summarizes the position of these two statins in the cardiovascular disease treatment. *Geriatria 2012; 6: 166-182.*

Keywords: atorvastatin, rosuvastatin, cardiovascular system diseases

Miejsce statyn w aktualnych wytycznych postępowania. Docelowe wartości lipidów dla poszczególnych grup pacjentów

Statyny są najczęściej stosowaną grupą leków w leczeniu zaburzeń lipidowych. Dowody na redukcję stężeń lipidów i poprawę rokowania są silne i jednoznaczne. Obserwowane korzyści ze stosowania statyn są efektem korzystnego wpływu tych leków na stężenia lipidów osocza – zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*), cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) i triglicerydów (TG) oraz zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C, *high-density lipoprotein cholesterol*), a także wielu działań plejotropowych.

W aktualnych rekomendacjach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) eksperci wielokrotnie odnoszą się do roli statyn w optymalizacji prewencji i terapii chorób układu sercowo-naczyniowego.

Według europejskich wytycznych dotyczących prewencji chorób układu krążenia, w praktyce klinicznej, wysokie stężenie TC i LDL-C to niezależne

czynniki ryzyka zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej [1]. Dowody na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego dzięki obniżaniu stężenia lipidów we krwi są niepodważalne. Korzyści zaś są tym większe, im większe było ryzyko wyjściowe. Szacuje się, że zmniejszenie osoczowego stężenia cholesterolu całkowitego o 10% powoduje około 25% redukcję ryzyka wystąpienia choroby układu krążenia w obserwacji 5-letniej. Zmniejszenie stężenia LDL-C o każdy 1 mmol/l (40 mg/dl) to redukcja ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych o 22% [2]. Stężenie cholesterolu całkowitego to również jeden z elementów skali SCORE (*Systematic Coronary Risk Estimation*) – podstawowego narzędzia, które pozwala ocenić 10-letnie ryzyko zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej [1].

W populacji ogólnej za prawidłowe przyjmuje się stężenie TC < 5 mmol/l (< 190 mg/dl), zaś LDL-C < 3 mmol/l (< 115 mg/dl) [1]. W przypadku pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (osoby o ryzyku ≥ 5 i < 10% wg SCORE, znacznie podwyższone poziomy pojedynczych czynników ryzyka, takie jak dyslipidemie rodzinne i ciężkie nadciśnienie tętnicze) należy rozważyć wartość docelową LDL-C < 2,5 mmol/l (< 100 mg/dl).

U pacjentów z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (udokumentowana choroba sercowo-naczyniowa za pomocą badań inwazyjnych lub nieinwazyjnych, przebyty zawał serca, ostry zespół wieńcowy (OZW), rewaskularyzacja wieńcowa, inne zabiegi rewaskularyzacji tętnic, udar niedokrwienny mózgu, cukrzyca typu 2, cukrzyca typu 1 z powikłaniami narządowymi, umiarkowana do ciężkiej przewlekła choroba nerek, wyliczone 10-letnie ryzyko według SCORE ≥ 10%) celem leczenia jest uzyskanie stężenia LDL-C < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) lub redukcja LDL-C ≥ 50% względem wartości wyjściowych (tabela 1) [1].

W ostrej i przewlekłej niewydolności nerek rekomendacje ESC zalecają rozważenie leczenia statyną w przypadku chorych w wieku podeszłym z objawową przewlekłą niewydolnością serca oraz niewydolnością skurczową o etiologii niedokrwiennej w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (klasa zaleceń IIb, poziom wiarygodności B) [3].

W europejskich wytycznych postępowania w nadciśnieniu tętniczym zaleca się, aby u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub cukrzycą typu 2 rozważyć leczenie statyną, dążąc do uzyskania stężenia TC oraz LDL-C odpowiednio: < 4,5 mmol/l (< 175 mg/dl) oraz < 2,5 mmol/l (< 100 mg/dl) lub jeszcze mniejszego, jeżeli jest to możliwe. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez jawnej choroby układu sercowo-naczyniowego, ale z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (ryzyko incydentu w ciągu 10 lat wynoszące ≥ 20%) należy także rozważyć leczenie statyną, nawet jeżeli początkowe stężenie TC i LDL-C nie jest zwiększone [4].

Według aktualnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) 2012 leczenie statyną należy rozpocząć u chorych na cukrzycę ze współistniejącymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego niezależnie od wartości stężenia lipidów oraz u chorych na cukrzycę > 40. roku życia, bez współistniejących chorób układu sercowo-naczyniowego, ale z obecnym ≥ 1 czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Docelowe stężenie TC powinno

Tabela 1. Zalecenia dotyczące docelowych wartości LDL-C w poszczególnych grupach pacjentów [1]
Table 1. Recommendations for treatment targets for LDL-C [1]

Ryzyko sercowo-naczyniowe	Docelowe wartości LDL-C	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
BARDZO DUŻE (rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa, cukrzyca typu 2, cukrzyca typu 1 z powikłaniami narządowymi, umiarkowana do ciężkiej przewlekła choroba nerek lub ryzyko wg SCORE ≥ 10%)	< 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) i/lub ≥ 50% redukcja, jeśli nie mogą być osiągnięte stężenia docelowe	I	A
DUŻE (wyraźnie podwyższony poziom pojedynczych czynników ryzyka, ryzyko wg SCORE ≥ 5 i < 10%)	< 2,5 mmol/l (< 100 mg/dl)	IIa	A
UMIARKOWANE (ryzyko wg SCORE > 1 i < 5%)	< 3,0 mmol/l (< 115 mg/dl)	IIa	C

wynosić < 4,5 mmol/l (< 175 mg/dl), zaś stężenie LDL-C < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) [u chorych na cukrzycę i choroby układu sercowo-naczyniowego stężenie LDL-C powinno wynosić < 1,9 mmol/l (< 70 mg/dl)] [5].

Terapię statyną należy rozważyć u chorych na cukrzycę typu 1 oraz typu 2 w wieku 18-39 lat, bez współistniejących chorób układu sercowo-naczyniowego, ale charakteryzujących się stężeniem LDL-C > 2,6 mmol/l (> 100 mg/dl) lub zwiększonym ryzykiem schorzeń sercowo-naczyniowych związanym z obecnością innych czynników ryzyka, takich jak: nefropatia, retinopatia, nieprawidłowa kontrola glikemii, nadciśnienie tętnicze, dodatni wywiad rodzinny w kierunku przedwczesnego występowania choroby naczyń lub długim czasem trwania cukrzycy [5].

Atorwastatyna vs rosuwastatyna – podobieństwa i różnice we właściwościach farmakokinetycznych

Na poziomie farmakokinetycznym (wchłanianie, dystrybucja, metabolizm oraz wydalanie przyjętego leku), atorwastatyna i rosuwastatyna charakteryzują się ważnymi różnicami, obejmującymi okres półtrwania leku ($T_{½}$), maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}), biodostępność, wiązanie z białkami, lipofilność, obecność aktywnych metabolitów oraz drogę eliminacji leku. Biotransformacja wszystkich statyn zachodzi w wątrobie, co tłumaczy ich ogólnie niską ogólnoustrojową biodostępność. Obie omawiane statyny podlegają mikrosomalnemu metabolizmowi przez izoenzymy cytochromu P450 (CYP). Atorwastatyna ulega początkowej biotransformacji w wątrobie poprzez system CYP450 3A4, zaś rosuwastatyna jest metabolizowana przez wątrobę w niewielkim stopniu (ok. 10%), ale wchodzi w pewne interakcje z enzymem CYP2C9 [6-8].

Powyższe różnice pomiędzy obiema statynami są bardzo ważne z punktu widzenia potencjalnych interakcji międzylekowych. Rozpatrując terapię skojarzoną, należy zwracać szczególną uwagę, czy stosowane leki nie są metabolizowane na drogach wspólnych przemian. Łączne stosowanie atorwastatyny z tzw. inhibitorami enzymatycznymi CYP3A4 (ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, cymetydyna, sok grejpfrutowy, erytromycyna, klarytromycyna, metronidazol, diltiazem, werapamil, cyklosporyna, indinawir, ritonawir, sakwinawir, fluwoksamina, fluoksetyna, alkohol jednorazowo w dużej dawce), prowadzi do wzrostu 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, a należą do nich: rifampicyna, fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, deksametazon, dziurawiec, nadużywany przewlekle alkohol. Następstwem jest przyspieszony rozkład statyny do nieaktywnego metabolitu, a przez to zmniejszenie biodostępności o 50% i słabsze działanie hipolipemiczne [9-11].

Ponieważ narządem docelowym dla statyn jest wątroba, powinowactwo wobec hepatocytów uważa się za cechę korzystną. Dostępność biologiczna statyn wykazuje znaczne zróżnicowanie, co związane jest z dużym efektem pierwszego przejścia przez wątrobę oraz kumulacją statyn w hepatocytach. Dystrybucja statyn do innych narządów i tkanek zależy od ich lipofilności.

Atorwastatyna jest związkiem lipofilnym, co oznacza, że jest bardziej podatna na metabolizm z udziałem cytochromu P450. Rosuwastatyna jest hydrofilna i nie podlega znaczącemu metabolizmowi z udziałem enzymów cytochromu P450. Bierna dyfuzja poprzez błonę komórkową hepatocytu jest odpowiedzialna za absorbcję statyn lipofilnych, podczas gdy związki hydrofilne podlegają aktywnym procesom z udziałem mediatorów. Ponadto hydrofilna rosuwastatyna wykazuje większą hepatoselektywność niż lipofilna atorwastatyna, jak również mniejszy potencjał wychwytu przez komórki peryferyjne.

Atorwastatyna przekracza błony komórkowe łatwiej niż rosuwastatyna, co może skutkować większą liczbą działań niepożądanych związanych z łatwiejszym przenikaniem leku do tkanek pozawątrobowych oraz innych narządów. Ograniczone przechodzenie rosuwastatyny przez błony komórkowe może wpływać na rzadsze występowanie działań niepożądanych ze strony mięśni oraz ośrodkowego układu nerwowego, ale także zmniejszać jej korzystny wpływ na ściany naczyń. W tabeli 2 przedstawiono porównanie właściwości farmakokinetycznych atorwastatyny i rosuwastatyny [6].

Charakterystyka atorwastatyny i rosuwastatyny pod względem siły działania hipolipemizującego

Stężenie LDL-C oraz TC zmniejsza się w trakcie terapii statynami w przybliżeniu odpowiednio

Tabela 2. Porównanie właściwości farmakokinetycznych atorwastatyny i rosuwastatyny [6]
Table 2. Comparison of the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin [6]

Parametr	Atorwastatyna	Rosuwastatyna
Substancja jako lek prekursorowy	Nie	Nie
Metabolity	Aktywne	Aktywne (nieznacznie)
Dostępność biologiczna (%)	12	20
Optymalna pora dawkowania	Wieczór	Rano lub wieczór
Wiązanie z białkami osocza (%)	98	90
Wpływ pokarmu na dostępność biologiczną	Bez znaczenia	Bez znaczenia
Okres półtrwania leku $T_{1/2}$ (h)	12-30	19
Czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego T_{max} (h)	2-3	3
Średnie maksymalne stężenie leku w surowicy C_{max} (ng/ml)	27-66	37
Lipofilność	Tak	Nie
Wydalanie nerkowe (%)	2	10
Mechanizm metabolizmu wątrobowego	CYP3A4	CYP2C9, 2C19
Wydalanie z kałem (%)	70	90
Penetracja do ośrodkowego układu nerwowego	Nie	Nie
Maksymalna dawka dobowa (mg)	80	40

Tabela 3. Orientacyjne porównanie ekwihipolipemizujących dawek simwastatyny, atorwastatyny i rosuwastatyny
Table 3. Approximate comparison of lipid-lowering doses of simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin

Simwastatyna	Atorwastatyna	Rosuwastatyna	Redukcja LDL-C
10 mg	-	-	20-30%
20 mg	10 mg	5 mg	30-40%
40 mg	20 mg	5-10 mg	40-45%
80 mg	40 mg	10-20 mg	46-50%
-	80 mg	20 mg	50-55%
-	-	40 mg	56-60%

o dodatkowe 7% oraz 5% na każde podwojenie dawki statyny. Zasada ta – zwana **regułą Robertsa** – umożliwia szacunkową ocenę efektów hipolipemizujących poszczególnych statyn w terapii. Spośród stosowanych obecnie inhibitorów HMG-CoA rosuwastatyna bezdyskusyjnie ma najsilniejsze działanie hipolipemizujące. Udowodniono, że już najniższa zalecana dawka rosuwastatyny (10 mg) ma silniejsze działanie niż równoważne dawki innych statyn. W zakresie dawek 10-80 mg atorwastatyna obniża stężenie TC o 29-45%, zaś LDL-C o 37-51%. Rosuwastatyna w przedziale dawek 10-40 mg zmniejsza stężenie TC o 33-46%, zaś LDL-C o 43-63%.

W tabeli 3 przedstawiono orientacyjne porównanie ekwihipolipemizujących dawek trzech najczęściej stosowanych obecnie w Polsce statyn. Kendrach i Kelly-Freeman w przeglądzie badań porównujących bezpośrednio rosuwastatynę z innymi statynami wykazali, że działa ona co najmniej dwa razy silniej niż atorwastatyna, cztery razy silniej niż simwastatyna oraz osiem razy silniej niż prawastatyna i lowastatyna [12]. Należy w tym miejscu przypomnieć, że na początku czerwca 2011 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*FDA, Food and Drug Administration*) wydała negatywną rekomendację dla stosowania wysokich dawek simwastatyny (80 mg). Punktem zwrotnym było badanie **SEARCH** (*Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine*), do którego włączono 12 064 chorych po przebytym zawale serca, których zrandomizowano do leczenia simwastatyną w dawce 80 mg lub 20 mg. W obserwacji 12 miesięcznej wykazano znacznie podwyższone ryzyko

miopatii u chorych przyjmujących wyższą dawkę statyny (0,03% vs 0,9%, NNH = 30) przy braku istotnej korzyści w zakresie incydentów sercowo naczyniowych (p = 0,10) [13].

Porównanie skuteczności rosuwastatyny i atorwastatyny w osiąganiu rekomendowanych przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne stężeń LDL-C i TC było głównym założeniem badania **DISCOVERY** (*DIrect Statin COmparison of LDL-C Values: an Evalution of Rosuvastatin therapY*). Do badania włączono 1024 pacjentów (średnia wieku 60,7 roku), których zrandomizowano do grupy przyjmującej rosuwastatynę w dawce 10 mg lub atorwastatynę w dawce 10 mg. Po 12 tygodniach leczenia uzyskano obniżenie stężenia LDL-C o 46,9% w grupie rosuwastatyny oraz o 38,1% w grupie atorwastatyny (p < 0,05). Redukcja stężenia TC wyniosła 33,0% i 27,6% (p < 0,05), zaś TG 14,6% i 14,0% (p < 0,05) odpowiednio w grupie rosuwastatyny i atorwastatyny. Stężenie HDL-C wzrosło w grupie rosuwastatyny o 4,0%, zaś w grupie atorwastatyny o 1,9% (p < 0,05). Stężenie LDL-C zgodne z ówczesnymi zaleceniami osiągnęło w grupie rosuwastatyny 83,4% chorych, zaś w grupie atorwastatyny 68,3% chorych (p < 0,001) [14].

W badaniu **POLARIS** (*Prospective Optimization of Lipids by Atorvastatin or Rosuvastatin Investigated in high-risk Subjects with hipercholesterolemia*) porównywano skuteczność hipolipemizującą rosuwastatyny w dawce 40 mg/dobę z atorwastatyną w dawce 80 mg/dobę. Grupę badaną stanowiło 871 chorych w wieku 45-80 lat, z hipercholesterolemią, rozpoznaną chorobą wieńcową, ekwiwalentem choroby wieńcowej lub 10-letnim ryzykiem rozwoju choroby wieńcowej > 20%. Po 8 tygodniach leczenia w grupie rosuwastatyny zaobserwowano istotnie większą redukcję stężenia LDL-C (55,9% vs 52,2%, p < 0,001) oraz istotnie większy wzrost stężenia HDL-C (9,6% vs 4,4%, p < 0,001). W grupie rosuwastatyny, aż 80% chorych osiągnęło docelowe wartości stężenia LDL-C, a w grupie leczonej atorwastatyną 72% chorych (p < 0,01) [15].

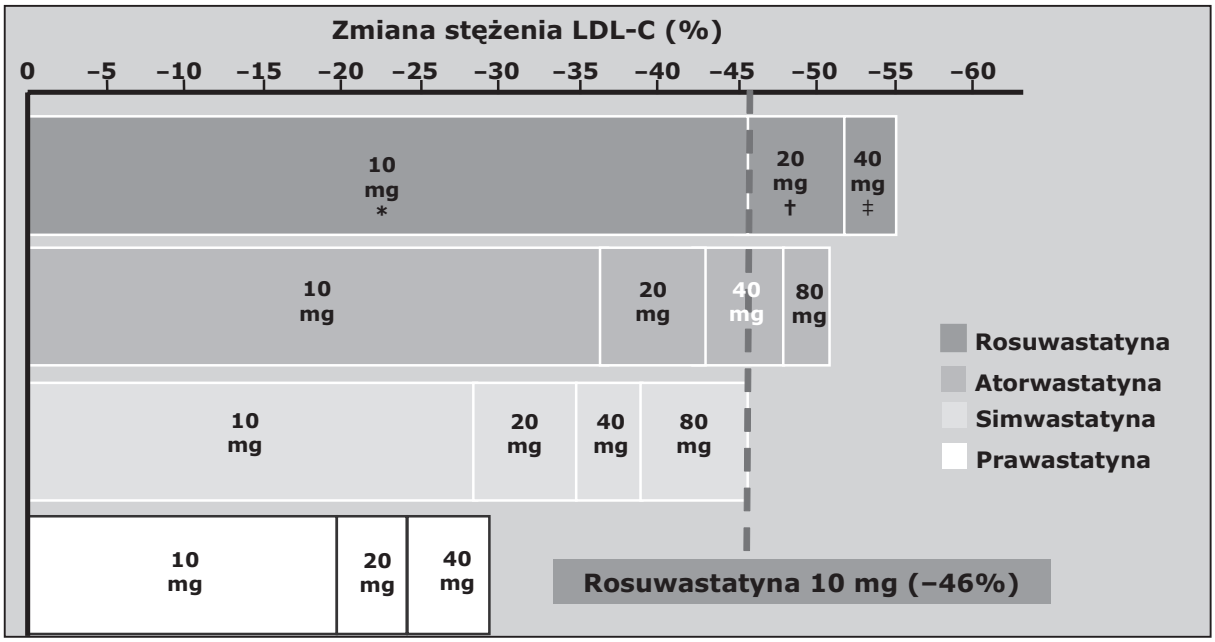
Celem wieloośrodkowego, randomizowanego, prospektywnego badania **PULSAR** (*Prospective study to evaluate the Use of Low doses of the Statins Atorvastatin and Rosuvastatin*), było porównanie skuteczności rosuwastatyny i atorwastatyny stosowanych w niskich dawkach w uzyskiwaniu docelowych wartości parametrów lipidowych u chorych wysokiego ryzyka z hiperlipidemią. Pacjentów zrandomizowano do grupy leczonej przez okres 6 tygodni rosuwastatyną w dawce 10 mg dziennie lub do grupy leczonej atorwastatyną w dawce 20 mg dziennie. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była ocena wpływu badanych statyn na stężenie LDL-C po zastosowanym leczeniu. Po 6 tygodniach wykazano znamiennie statystycznie wyższą redukcję LDL-C w grupie leczonej rosuwastatyną (44,6% vs 42,7%, p < 0,05). Również liczba chorych, którzy uzyskali docelowe stężenia LDL-C była wyższa w grupie leczonej rosuwastatyną, zarówno wg kryteriów NCEP-ATP III (68,8% chorych vs 62,5% chorych, p < 0,05), jak i wg zaleceń europejskich z 2003 roku (68,0% chorych vs 63,3% chorych, p < 0,05) [16].

W badaniu **URANUS** (*Use of Rosuvastatin versus Atorvastatin iN type 2 diabetes mellitUS*) porównano rosuwastatynę i atorwastatynę w normalizacji gospodarki lipidowej u chorych z cukrzycą typu 2. Badanych zrandomizowano do grupy przyjmującej 10 mg rosuwastatyny lub 10 mg atorwastatyny dziennie. Co 4 tygodnie dawka była podwajana do maksymalnej 40 mg dla rosuwastatyny i 80 mg dziennie dla atorwastatyny. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła procentowa zmiana stężenia LDL-C po 16 tygodniach leczenia w porównaniu z wartością wyjściową. Obniżenie stężenia LDL-C po 16 tygodniach leczenia w grupie otrzymującej rosuwastatynę wyniosło -52,3%, a w grupie atorwastatyny -45,5% (p < 0,0001). Docelowe stężenie LDL-C w grupie rosuwastatyny osiągnęło 94% chorych, a w grupie atorwastatyny – 88% chorych (p < 0,05) [17].

Pierwszym prospektywnym badaniem, w którym oceniano skuteczność leczenia statynami u chorych zespołem metabolicznym (ZM), było badanie **COMETS** (*COmparative study with rosuvastatin in subjects with METabolic Syndrome*) opublikowane w grudniu 2005 roku. W badaniu tym pacjentów z ZM, a także ze stężeniem LDL-C > 130 mg/dl oraz 10-letnim ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej przekraczającym 10%, losowo przydzielano do 3 grup, w których podawano przez 6 tygodni odpowiednio 10 mg rosuwastatyny, 10 mg atorwastatyny lub placebo. Następnie przez kolejne 6 tygodni chorych leczono rosuwastatyną w dawce 20 mg (grupa rosuwastatyny i grupa placebo) lub atorwastatyną w dawce 20 mg (grupa atorwastatyny). Po 6 tygodniach terapii przyjmowanie rosuwastatyny w dawce 10 mg spowodowało istotnie większe zmniejszenie stężenia LDL-C niż stosowanie 10 mg atorwastatyny (41,7% vs 35,7%; p < 0,001). Procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C

po 12 tygodniach leczenia w porównaniu z początkiem obserwacji pozostało istotnie większe w grupie rosuwastatyny (48,9% vs 42,5%; p < 0,01). W porównaniu z grupą przyjmującą atorwastatynę, wśród pacjentów leczonych rosuwastatyną docelowe stężenia LDL-C osiągnął znacznie większy odsetek osób (po 12 tygodniach terapii odpowiednio 79% vs 91%, p < 0,001) [18].

W 2003 roku na łamach *American Journal of Cardiology* opublikowano wyniki badania **STELLAR** (*Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin*) – wieloośrodkowego badania klinicznego z randomizacją, porównującego skuteczność hipolipemizującą rosuwastatyny (dawka 10-80 mg), atorwastatyny (dawka 10-80 mg), simwastatyny (dawka 10-80 mg) i prawastatyny (dawka 10-40 mg). Po 6 tygodniach leczenia wykazano, że rosuwastatyna w dawce 10-40 mg jest bardziej skuteczna w działaniu hipolipemizującym w porównaniu z adekwatną dawką atorwastatyny oraz ekwiwalentną lub wyższą dawką simwastatyny i prawastatyny. Wykazano, że rosuwastatyna w dawce 10-40 mg redukuje stężenie LDL-C średnio o 8,2% więcej niż atorwastatyna w tej samej dawce oraz o 12-18% więcej niż simwastatyna w tej samej dawce, jak również jest bardziej skuteczna (średnio o 26%) od prawastatyny w dawce 10-40 mg (rycina 1). Terapia rosuwastatyną w dawce początkowej (10 mg/dobę) jako jedyna skutkowała redukcją wyjściowych stężeń LDL-C o ponad 40%. Cel terapeutyczny (LDL-C < 115 mg/dl) uzyskano u 92% pacjentów w grupie rosuwastatyny i u 81% pacjentów w grupie atorwastatyny [19].



Rycina 1. Badanie STELLAR – porównanie skuteczności rosuwastatyny, atorwastatyny, simwastatyny i prawastatyny w redukcji stężenia LDL-C (zmodyfikowano na podstawie [19])

Figure 1. STELLAR study - comparison of the efficacy of rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin and pravastatin in LDL-C reduction (modified from [19])

*p < 0,001 vs atorwastatyna 10 mg; simwastatyna 10, 20 oraz 40 mg; prawastatyna 10, 20 oraz 40 mg;

†p < 0,001 vs atorwastatyna 20 mg; simwastatyna 20, 40 oraz 80 mg; prawastatyna 20 oraz 40 mg,
p < 0,002 vs atorwastatyna 40 mg;

‡p < 0,002 vs atorwastatyna 40 mg; simwastatyna 40 oraz 80 mg; prawastatyna 40 mg;

Atorwastatyna w przełomowych badaniach klinicznych

W ciągu ostatnich lat atorwastatyna stosowana była szeroko w badaniach klinicznych, od prewencji pierwotnej poczynając, a na ostrych zespołach wieńcowych kończąc. W badaniach tych wykazano korzyści płynące z zastosowania atorwastatyny w stabilnej chorobie wieńcowej, ostrych zespołach wieńcowych, nadciśnieniu tętniczym, cukrzycy oraz w zapobieganiu progresji miażdżycy. Ponadto wykazano, że intensywna terapia wysokimi dawkami atorwastatyny wiąże się z większą redukcją wskaźników zapalenia, a jej silne właściwości plejotropowe bezpośrednio wpływają na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego.

Jednym z nich jest badanie **ACCESS** (*Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study*) przeprowadzone na grupie 3916 pacjentów z hipercholesterolemią i obecnością choroby wieńcowej lub innej choroby naczyniowej albo bez żadnej z wymienionych chorób. Pacjenci zostali zrandomizowani do grup leczonych: atorwastatyną (10-80 mg/dobę), simwastatyną (10-40 mg/dobę), prawastatyną (10-40 mg/dobę), lowastatyną (20-80 mg/dobę) lub fluwastatyną (20-80 mg/dobę). Po 54-tygodniowym okresie obserwacji wykazano, że 76% pacjentów w grupie przyjmującej atorwastatynę osiągnęło docelowe stężenie LDL-C (< 130 mg/dl) przy niższych dawkach leku niż w przypadku pozostałych statyn [20]. W badaniu **ASSET** (*Atorvastatin/Simvastatin Safety and Efficacy Trial*) porównano z kolei stosowanie 10 mg atorwastatyny ze stosowaniem 10 mg simwastatyny. Po 54-tygodniowym okresie obserwacji 1424 pacjentów z mieszaną hiperlipidemią i współistniejącą cukrzycą typu 2 lub bez niej okazało się, że atorwastatyna w porównaniu z simwastatyną jest istotnie bardziej skuteczna w obniżaniu stężenia TC (27,6% vs 21,5%), LDL-C (37,2% vs 29,6%), TG (22,1% vs 16,0%) oraz apolipoproteiny B (28,3% vs 21,2%) przy porównywalnym wpływie na stężenie HDL-C (7,4% vs 6,9%) [21].

Badanie **ASCOT-LLA** (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm*) było pierwszym badaniem, w którym opisano korzyści ze stosowania leczenia hipolipemizującego w prewencji pierwotnej choroby wieńcowej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez współistniejącej dyslipidemii. Pacjentów przydzielono do grupy otrzymującej 10 mg atorwastatyny lub do grupy przyjmującej placebo (oprócz podstawowego leczenia hipotensyjnego). Pierwotnie badanie zaplanowano na 5 lat, ale ze względu na uzyskane istotnych korzyści w grupie atorwastatyny już po średnio 3,3-rocznym okresie obserwacji badanie przerwano, gdyż okazało się, że w grupie atorwastatyny uzyskano aż 36% zmniejszenie częstości występowania zawału serca niezakończonego zgonem oraz zgonu z powodu choroby wieńcowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz dodatkowo 27% zmniejszenie liczby udarów mózgu, 29% redukcję całkowitej liczby zdarzeń wieńcowych oraz 21% zmniejszenie całkowitej liczby powikłań i zabiegów sercowo-naczyniowych. Warto podkreślić, że korzyści wynikające z leczenia atorwastatyną nie miały związku z wyjściowym stężeniem cholesterolu [22].

W zakończonych badaniach oceniano nie tylko skuteczność atorwastatyny w zakresie jej działania hipolipemizującego, ale przeprowadzono szereg obserwacji, w których ocenie poddano jej właściwości przeciwmiażdżycowe przejawiające się zmianą grubości kompleksu intima-media (IMT, *intima-media thickness*) w tętnicach szyjnych oraz udowych. Parametr ten oceniano m.in. w badaniu **ASAP** (*Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerotis Progression*). Po 2 latach obserwacji w grupie przyjmującej atorwastatynę w dawce 40-80 mg oprócz istotnie większej redukcji stężenia LDL-C (średnio o 51%) wykazano istotne, 41% zmniejszenie grubości błony wewnętrznej tętnic szyjnych w porównaniu z grupą leczoną simwastatyną w dawce 20-40 mg, w której wykazano tylko zahamowanie progresji (obecność blaszek miażdżycowych w grupie leczonej atorwastatyną wynosiła przed leczeniem i po leczeniu odpowiednio 6,3% vs 5,0%, a w grupie przyjmującej simwastatynę 4,9% vs 5,5%) [23].

Podobne wyniki uzyskano w badaniu **ARBITER** (*Arteria Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol*) przeprowadzonym w grupie 161 pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową, u których porównywano działanie atorwastatyny w dawce 80 mg i prawastatyny w dawce 40 mg. W grupie leczonej atorwastatyną zmiana grubości kompleksu intima-media w tętnicy szyjnej wspólnej wynosiła -0,034 ± 0,021 mm, natomiast w grupie przyjmującej prawastatynę grubość ta nie uległa zmianie (0,025 ± 0,017 mm) ($p < 0,03$) [24].

W badaniu **REVERSAL** (*Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering*) również wykazano zahamowanie progresji zmian miażdżycowych pod wpływem leczenia atorwastatyną. Do badania włączono 654 pacjentów (wiek 30-75 lat) z potwierdzoną angiograficznie miażdżycą tętnic wieńcowych, którzy

po randomizacji otrzymali prawastatynę w dawce 40 mg lub atorwastatynę w dawce 80 mg. Głównym parametrem oceniającym skuteczność leczenia była odsetkowa zmiana objętości blaszki miażdżycowej (objętość po zakończeniu obserwacji minus objętość wyjściowa). W badaniu wykazano brak progresji miażdżycy w grupie przyjmującej atorwastatynę (-0,4%) w porównaniu z grupą leczoną prawastatyną, w której obserwowano progresję ocenianych zmian miażdżycowych (+2,7%). Stwierdzono również istotne statystycznie różnice na korzyść intensywnego leczenia hipolipemizującego przy porównaniu nominalnych zmian całkowitej objętości blaszki miażdżycowej, zmian odsetka objętości blaszki miażdżycowej (PAV, *percentage atheroma volume*) oraz zmniejszenie zmian miażdżycowych w 10-milimetrowych segmentach tętnic z najbardziej zaawansowanymi zmianami [25].

Powyższe wyniki potwierdzono także w niewielkim badaniu **ESTABLISH** (*Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome: Demonstration of the bEneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year After Coronary Event*), w którym u 70 pacjentów po ostrym zespole wieńcowym wykazano antymiażdżycowe działanie atorwastatyny w dawce 20 mg/dobę, która po 6 miesiącach stosowania spowodowała istotną redukcję objętości blaszek miażdżycowych (spadek o 13,1 ± 12,8%) w porównaniu z grupą kontrolną (wzrost o 8,7 ± 14,9%). Powyższe zmiany korelowały pozytywnie ze zmniejszeniem stężenia LDL-C, również u pacjentów z wyjściowym stężeniem LDL-C < 125 mg/dl, co dowodzi pozalipidowego, niezależnego od wyjściowego stężenia cholesterolu, działania atorwastatyny [26].

Atorwastatyna odgrywa także niezwykle istotną rolę u chorych na cukrzycę, co potwierdzono w wielu opublikowanych próbach klinicznych. Do badania **CARDS** (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) włączono 2838 chorych w wieku 40-75 lat z cukrzycą typu 2 rozpoznaną co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania, ze stężeniem LDL-C ≤ 160 mg/dl i TG ≤ 600 mg/dl oraz obecnością co najmniej jednego z poniższych dodatkowych czynników ryzyka: nadciśnienie tętnicze w wywiadzie, retinopatia, mikro- lub makroalbuminuria, palenie tytoniu. Badanie zakończono 2 lata wcześniej niż zamierzano ze względu na znamienne różnice między badanymi grupami. W grupie przyjmującej atorwastatynę w dawce 10 mg/dobę w porównaniu z grupą otrzymującą placebo stwierdzono znamiennie mniejsze ryzyko złożonego punktu końcowego, obejmującego łączne występowanie ostrego zespołu wieńcowego, rewaskularyzacji wieńcowej lub udaru mózgu (5,8% vs 9%) oraz mniejsze ryzyko ostrego zespołu wieńcowego (3,6% vs 5,5%) i udaru mózgu (1,5% vs 2,8%) przy statystycznie nieistotnym zmniejszeniu ryzyka zgonu z jakiejkolwiek przyczyny (4,3% vs 5,8%) [27]. Badanie CARDS stało się podstawą do zarejestrowania przez FDA atorwastatyny w zapobieganiu zawałom serca i udarom mózgu u osób z cukrzycą typu 2 bez choroby niedokrwiennej serca, ale z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.

Atorwastatyna wykazuje również istotne korzyści w prewencji wtórnej choroby niedokrwiennej serca. Badanie **TNT** (*Treating to New Targets*) miało odpowiedzieć na pytanie, czy intensywne leczenie, mające na celu zmniejszenie stężenia LDL-C do ok. 70 mg/dl, może przynieść dodatkowe korzyści u chorych na stabilną chorobę wieńcową w porównaniu z leczeniem zmniejszającym stężenie LDL-C do ok. 100 mg/dl. Do randomizacji kwalifikowano chorych, u których po 8-tygodniowym okresie wstępnego leczenia 10 mg atorwastatyny stężenie LDL-C w surowicy wynosiło < 130 mg/dl. Następnie pacjenci zostali losowo przypisani do grupy kontynuującej stosowanie 10 mg leku lub do grupy, w której podawano atorwastatynę w dawce 80 mg. W wyniku intensywnego leczenia po średnio 4,9 roku stężenie LDL-C obniżyło się do 77 mg/dl, a w grupie leczonej standardowo do 101 mg/dl. Główny punkt końcowy badania (wystąpienie pierwszego dużego zdarzenia klinicznego: zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał niezakończony zgonem, resuscytacja, a także udar mózgowy) wystąpił u 8,7% osób leczonych intensywnie i u 10,9% leczonych małymi dawkami, co odpowiada bezwzględnej redukcji o 2,2%, a względnej o 22%. Składała się na to redukcja częstości występowania ostrego zespołu wieńcowego o 20%, a częstości udarów o 23%. Badanie to potwierdziło także bezpieczeństwo dużej dawki atorwastatyny, nie stwierdzono bowiem żadnego przypadku rabdomiolizy związanego z leczeniem [28].

Korzystny efekt atorwastatyny w prewencji wtórnej potwierdzono również w badaniu **AVERT** (*Atorvastatin versus Revascularization Treatment*), do którego włączono pacjentów otrzymujących 80 mg atorwastatyny lub poddanych przezskórnej rewaskularyzacji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*). Efekt terapeutyczny zaobserwowano już

po 6 miesiącach terapii. Pojawił się więc wcześniej, niż można było się spodziewać na podstawie dotychczasowych badań dotyczących stosowania statyn w prewencji wtórnej. Wczesne wystąpienie korzyści w trakcie leczenia dużymi dawkami atorwastatyny dostarcza argumentu popierającego hipotezę o pozalipidowym działaniu statyn na naczynia wieńcowe.

Zaobserwowano także, że u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową intensywne leczenie hipolipemizujące za pomocą atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę jest co najmniej równie skuteczne w zapobieganiu incydentom niedokrwiennym jak angioplastyka z konwencjonalną terapią stosowaną w chorobie wieńcowej u pacjentów z istotnym (> 50%) zwężeniem co najmniej jednej tętnicy wieńcowej i stężeniem LDL-C ≥ 115 mg/dl [29].

Innym badaniem oceniającym skuteczność atorwastatyny, tym razem w zmniejszaniu i opóźnianiu występowania dolegliwości dławicowych, było badanie **ALLIANCE** (*Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events study*), w którym 2442 pacjentów z hipercholesterolemią i chorobą naczyń wieńcowych zrandomizowano do grupy leczonej standardowo lub agresywnie. Standardowy sposób leczenia obejmował zmianę stylu życia, dietę oraz farmakoterapię, w tym także podawanie leków obniżających stężenie lipidów według obowiązujących wytycznych. Pacjenci w grupie leczonej agresywnie dodatkowo otrzymywali atorwastatynę w zwiększających się dawkach (średnia dawka dobowa 40,5 mg; dawkowanie do maksymalnie 80 mg/dobę), aż do uzyskania stężenia LDL-C < 80 mg/dl. Analizowano wystąpienie złożonego punktu końcowego obejmującego: zgon sercowy, niezakończone zgonem zatrzymanie krążenia, rewaskularyzację mięśnia sercowego oraz incydent wieńcowy wymagający hospitalizacji. Po średnio 51,5 miesiącu obserwacji wykazano bardzo istotne, 17% zmniejszenie względnego ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego oraz 47% zmniejszenie ryzyka wystąpienia zawału niezakończonego zgonem w grupie pacjentów poddanych agresywnemu leczeniu hipolipemizującemu. Co ważne, wśród osób leczonych agresywnie nie zaobserwowano przypadków miopatii ani rabdomiolizy. Wyniki badania ALLIANCE potwierdziły skuteczność stosowania dużych dawek statyn u chorych z grupy wysokiego ryzyka oraz bezpieczeństwo agresywnego leczenia hipolipemizującego [30].

W prospektywnym badaniu **MIRACL** (*Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*), w którym uczestniczyło 3086 chorych z niestabilną dławicą piersiową lub zawałem serca bez załamka Q, u których stężenie TC wynosiło 270 mg/dl, a stężenie LDL-C średnio 123 mg/dl, zastosowano leczenie atorwastatyną w dawce 80 mg/dobę lub placebo w ciągu 24-96 godzin (średnio 63 godz.) od przyjęcia do szpitala i kontynuowano przez 16 tygodni. Nie stwierdzono znamiennego wpływu na ryzyko zgonu, zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem i zatrzymania krążenia z resuscytacją, natomiast zaobserwowano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia ponownego epizodu dławicy piersiowej wymagającego hospitalizacji (o 26%) i zmniejszenie ryzyka udaru zakończonego lub niezakończonego zgonem (0,8–1,6%), co było związane przede wszystkim ze zmniejszeniem ryzyka udaru niezakończonego zgonem (0,6–1,4%). Tak szybkiego wystąpienia korzyści w wyniku terapii statynami nie obserwowano we wcześniejszych badaniach dotyczących prewencji pierwotnej i wtórnej, gdzie na ujawnienie się korzystnego działania trzeba było czekać odpowiednio 6 miesięcy i nawet ponad rok [31].

Najbardziej przekonującego dowodu skuteczności wcześnie rozpoczętego leczenia statyną w OZW dostarczyło kolejne prospektywne badanie **PROVE IT-TIMI 22** (*PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22*), w którym porównywano standardową terapię 40 mg prawastatyny z intensywną terapią 80 mg atorwastatyny u 4162 pacjentów po ostrym zespole wieńcowym przebytym przed mniej niż 10 dniami. Po średnio 24 miesiącach obserwacji oceniano pierwszorzędowy punkt końcowy, który obejmował: śmiertelność całkowitą, zawał serca, niestabilną dławicę piersiową wymagającą ponownej hospitalizacji, potrzebę rewaskularyzacji po upływie 30 dni od pierwszej hospitalizacji oraz udar mózgu. W grupie leczonej prawastatyną pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 26,3% pacjentów, a w grupie przyjmującej atorwastatynę u 22,4% pacjentów, co oznaczało istotną, 16% przewagę atorwastatyny. Co więcej, w grupie otrzymującej atorwastatynę w porównaniu z grupą leczoną prawastatyną odnotowano również mniejsze ryzyko zgonu z powodu choroby wieńcowej, zawału serca niezakończonego zgonem lub konieczności wykonania zabiegu rewaskularyzacyjnego (odpowiednio 19,7% vs 22,3%) oraz mniejsze ryzyko hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (3,8% vs

5,1%). Względne zmniejszenie ryzyka wystąpienia głównego punktu końcowego zależało od wyjściowego stężenia LDL-C. W analizie *post-hoc* wykazano, że częstość wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego zaczęła być istotnie różna dla dwóch rodzajów terapii statyną po upływie 4 miesięcy od randomizacji. Podobna zależność w odniesieniu do potrójnego punktu końcowego (zgon, zawał serca oraz ponowna hospitalizacja z powodu OZW) wystąpiła już po upływie 30 dni od włączenia do badania i utrzymywała się przez cały czas jego trwania. Wczesne korzyści ze stosowania terapii intensywnej autorzy badania tłumaczą plejotropowym działaniem statyn, nabierającym szczególnego znaczenia przy stosowaniu dużych dawek. Znajduje to potwierdzenie także w ocenie zmian stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), którego redukcja po 30 dniach leczenia była istotnie większa w grupie pacjentów przyjmujących 80 mg atorwastatyny, co może odpowiadać za spadek odsetka negatywnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w tym okresie. Z kolei pozytywne działanie długoterminowe wynika raczej z dodatkowej redukcji LDL-C i z opóźnienia progresji miażdżycy. Co więcej, osiągnięcie bardzo niskich stężeń LDL-C jest bezpieczne i nie wiąże się ze zwiększoną częstością działań niepożądanych [32].

Do badania **ARMYDA-ACS** (*Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Acute Coronary Syndromes*) włączono 86 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST poddawanych wczesnemu leczeniu inwazyjnemu (do 48 godzin). Atorwastatynę w dawce 80 mg podawano jednorazowo 12 godzin przed procedurą, 40 mg przed samym zabiegiem, a następnie kontynuowano leczenie dawką 40 mg/dobę przez miesiąc po zabiegu. Po zakończeniu obserwacji wykazano aż 88% redukcję ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w analizie wieloczynnikowej [33].

Kardioprotekcyjny efekt statyny zastosowanej przed zabiegiem wykazano również w badaniu **ARMYDA-RECAPTURE** (*Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty*), którego celem była ocena poprawy rokowania w wyniku zastosowania przed PCI dużej dawki atorwastatyny jako dodatku do przewlekłej terapii statynowej (tj. trwającej ponad 30 dni). Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiły duże zdarzenia sercowo-naczyniowe liczone łącznie: zgon sercowy, zawał serca, ponowna rewaskularyzacja w obrębie naczynia poddawanego angioplastyce (TVR, *target vessel revascularization*), duże niekorzystne zdarzenia sercowe (MACE, *Major Adverse Cardiac Events*) w okresie 30 dni od interwencji. Do badania włączono 457 osób, w tym zarówno chorych ze stabilną chorobą wieńcową kierowanych na diagnostykę inwazyjną tętnic wieńcowych, jak i pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST kwalifikowanych do wczesnej strategii inwazyjnej. Chorych przydzielono losowo do grupy atorwastatyny (80 mg podawane 12 godzin przed koronarografią plus dodatkowa dawka 40 mg na 2 godziny przed zabiegiem) lub do grupy placebo. Wszyscy chorzy, niezależnie od przydziału do grupy badania, otrzymywali po PCI atorwastatynę w dawce 40 mg/dobę. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 3,7% chorych w grupie dodatkowej statyny i u 9,4% w grupie placebo. Różnica ta była istotna statystycznie ($p = 0,0037$) i wynikała z większego w ramieniu placebo odsetka okołozabiegowych zawałów serca (8,9% vs 3,7%, $p = 0,056$). Nie zaobserwowano objawów niepożądanych związanych z terapią statyną i zmuszających do odstawienia leku [34].

Mechanizm kardioprotekcyjny atorwastatyny podanej choremu, który dotąd jej nie otrzymywał, wydaje się dość zrozumiały (wynika m.in. z efektu przeciwzapalnego i przeciwzakrzepowego statyn oraz oczywiście właściwości hipolipemizujących). Nieco trudniej wytłumaczyć to, co dzieje się u osób leczonych przewlekle statyną, u których mimo to dochodzi do rozwoju ostrego zespołu wieńcowego. Autorzy badania ARMYDA-RECAPTURE sugerują, iż u tych chorych dochodzi do swoistego przełamania ochronnego działania statyny, rozwoju nasilonego bądź „opornego" odczynu zapalnego, a w efekcie do destabilizacji blaszki miażdżycowej. Wydaje się, że zastosowana w takiej sytuacji dodatkowa „uderzeniowa" dawka leku pozwala w jakimś stopniu zahamować ten niekorzystny proces.

Wydaje się także, że obecnie nie mamy wątpliwości, iż pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym to grupa, w której należy stosować zasadę „*the lower the better*" w odniesieniu do wartości cholesterolu LDL. Wszystkie powyższe badania to potwierdzają, a przekonujących dowodów dostarczają także opublikowane ostatnio duże metaanalizy [2].

Dostępne badania potwierdzają również niezwykle istotną rolę atorwastatyny w prewencji pierwotnej udarów mózgu. Przez lata trwała jednak dyskusja na temat znaczenia statyn w prewencji wtórnej udarów.

Pierwszym i jednym z najważniejszych badań

klinicznych, w którym oceniano skuteczność leczenia statynami w profilaktyce wtórnej udaru mózgu było badanie **SPARCL** (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*). Badanie to dało odpowiedź na pytanie, czy u osób bez choroby niedokrwiennej serca w wywiadzie, u których stężenie LDL-C wynosi 100-190 mg/dl, a w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny (TIA, *transient ischemic attack*) niezwiązany z zatorem pochodzenia sercowego, stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę zmniejsza ryzyko ponownego udaru w porównaniu z placebo. Po 5 latach leczenia atorwastatyną zaobserwowano zmniejszenie ryzyka względnego udaru o 18%, w tym udaru niedokrwiennego o 22%, TIA o 26% oraz ryzyka zawału serca niezakończonego zgonem o 49% i ryzyka jakiejkolwiek rewaskularyzacji o 45%. Nie zaobserwowano natomiast redukcji ogólnej śmiertelności w obu grupach, która pierwotnie nie była uwzględniona jako punkt końcowy. U chorych leczonych atorwastatyną mimo ogólnej redukcji ryzyka udaru nieznacznie częściej występowały udary krwotoczne, przy czym częstość udarów krwotocznych zakończonych zgonem była podobna w obu grupach (17 zgonów w grupie atorwastatyny vs 18 zgonów w grupie placebo) [35].

Rosuwastatyna w przełomowych badaniach klinicznych

Przełomową próbą kliniczną, która przyczyniła się do wzrostu popularności rosuwastatyny, było badanie **ASTEROID** (*A Study To Evaluate the effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden*). Celem tego badania była ocena regresji zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych przy bardzo intensywnym obniżeniu stężenia LDL-C za pomocą rosuwastatyny. Grupę badaną stanowiło 349 chorych > 18. roku życia, kierowanych na zabieg angiograficzny z powodu stabilnej dusznicy, niestabilnej dusznicy lub z udokumentowanymi badaniami wskazującymi na niedokrwienie mięśnia sercowego, u których w badaniu angiograficznym wykazano co najmniej jedną zmianę stenotyczną 20-50%, z minimalną długością zmiany 40 mm. Stężenie lipidów nie było podstawą włączenia do badania. Chorzy zakwalifikowani do badania nie przyjmowali statyn przez okres dłuższy niż 3 miesiące w ciągu ostatniego roku [36].

Wszyscy pacjenci włączeni do badania otrzymywali 40 mg rosuwastatyny dziennie. Ze względów etycznych zrezygnowano z przydzielania chorych do grupy placebo bądź mniej agresywnego leczenia. U wszystkich chorych wykonywano ultrasonografię wewnątrznaczyniową (IVUS, *intravascular ultrasound*) naczyń wieńcowych z automatycznym zapisem wyniku (*pull-back*). Stężenia lipidów badano co 3 miesiące. Kontrolną IVUS wykonano po 24 miesiącach terapii. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była procentowa zmiana objętości blaszki miażdżycowej określająca, jaka część całkowitego przekroju naczynia zajęta jest przez blaszkę miażdżycową po 24 miesiącach terapii w stosunku do badania wyjściowego oraz zmiana całkowitej objętości blaszki miażdżycowej (TAV, *total atheroma volume*) w 10-milimetrowym segmencie naczynia, wyjściowo zawierającego największą objętość blaszki.

Stężenie TC uległo obniżeniu z 204 ± 41,2 mg/dl do 133,8 ± 25,4 mg/dl (p<0,001), stężenie LDL-C uległo obniżeniu z 130,4 ± 34,3 mg/dl do 60,8 ± 20 mg/dl (p < 0,001), zaś stężenie HDL-C wzrosło z 43,1 ± 11,1 mg/dl do 49 ± 12,6 mg/dl (p < 0,001). Ponad 75% chorych osiągnęło stężenie LDL-C < 70 mg/dl pod koniec badania.

We wszystkich parametrach skuteczności leczenia ocenianych za pomocą IVUS wystąpiła znamienna regresja blaszki miażdżycowej. PAV analizowanych blaszek miażdżycowych zmniejszyła się z 39,6% do 38,6% po leczeniu (p < 0,001), a dla segmentu 10 mm o największej objętości zmiany, PAV uległa zmianie z wyjściowego poziomu 65,1% do 59% (p < 0,001). Punkt pierwotny z regresją zmiany osiągnęło 63,6% chorych, a dalszą progresję obserwowano u 36,4% chorych [36].

Zmiana TAV blaszek miażdżycowych wyniosła -14,7 ± 25,7 mm^3, ze zmianą objętości z 212,2 ± 27mm^3, do 197,5 ± 79,1 mm^3 po leczeniu (p < 0,001). Analiza podgrup z uwzględnieniem wieku, płci, BMI, obecności cukrzycy, stężenia LDL-C i HDL-C wykazała podobny stopień redukcji blaszki miażdżycowej. Najlepszy wynik osiągnęli chorzy z wyjściowym stężeniem LDL-C > 100 mg/dl (redukcja -6,9 mm^3 (p = 0,004) i stężeniem HDL-C < 35 mg/dl (redukcja -5,9 mm^3 (p < 0,001).

Dawka rosuwastatyny 40 mg/dobę była dobrze tolerowana. Częstość występowania podwyższonego stężenia enzymów wątrobowych była zbliżona do występującej w innych badaniach z dużymi dawkami statyn. Nie stwierdzono ani jednego przypadku rabdomiolizy. [36].

Celem badania **METEOR** (*Mesauring Effects on intima-media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin*) była ocena skuteczności rosuwastatyny w zakresie spowolnienia progresji lub indukowania regresji procesu miażdżycowego, uwzględniając zmianę grubości kompleksu *intima-media* w tętnicach szyjnych (CIMT, *carotid intima-media thickness*) po 2-letnim okresie leczenia u chorych z niskim wskaźnikiem ryzyka *Framingham* i subklinicznymi objawami miażdżycy. 984 pacjentów w wieku 45-70 lat zrandomizowano do grupy leczonej rosuwastatyną w dawce 40 mg/dobę lub do grupy placebo [37].

Po 2 latach leczenia zanotowano istotną statystycznie zmianę stężenia LDL-C (-48,8% vs -0,3%), TC (-33,7% vs 0,3%), TG (-15,7% vs 10,1%) oraz wzrost stężenia HDL-C (8% vs 2,8%), odpowiednio w grupie leczonej i stosującej placebo ($p < 0,001$ dla wszystkich pomiarów).

Średnia maksymalna wartość CIMT (pomiar w 12 miejscach) wyniosła w grupie leczonej 1,15 mm, a w grupie placebo 1,17 mm. Średnia roczna zmiana grubości CIMT w grupie leczonej wyniosła -0,0014 mm vs 0,0131 mm odpowiednio w grupie leczonej i placebo; różnica pomiędzy grupami wyniosła -0,0145 mm ($p < 0,001$). Leczenie rosuwastatyną spowodowało zahamowanie narastania grubości CIMT, czego nie obserwowano w grupie kontrolnej. Odnotowano zmianę maksymalnej CIMT dla tętnicy szyjnej wspólnej w grupie leczonej rosuwastatyną o -0,0038 mm, a w grupie kontrolnej o 0,0084 mm; różnica całkowita wyniosła -0,0122 mm ($p < 0,001$). Zmiany w opuszce tętnicy szyjnej wyniosły –0,0040 mm vs 0,0172 mm ($p < 0,001$), natomiast zmiany w tętnicy szyjnej wewnętrznej 0,0004 mm vs 0,0088 mm ($p = 0,02$) odpowiednio w grupie rosuwastatyny i placebo. Objawy uboczne obserwowano u podobnej liczby chorych w obu grupach [37].

Jednym z najgłośniejszych badań z zastosowaniem rosuwastatyny, które stało się przełomem w profilaktyce pierwotnej chorób układu sercowo-naczyniowego było badanie **JUPITER** (*Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*), które przeprowadzono w 1315 ośrodkach w 26 krajach. Do badania włączono 17 802 osoby w wieku powyżej 50 (mężczyźni) lub 60 (kobiety) lat, z prawidłowym stężeniem LDL-C (< 130 mg/dl), bez jawnej choroby układu sercowo-naczyniowego, cukrzycy, dysfunkcji nerek lub wątroby, ale z podwyższonym stężeniem białka C-reaktywnego (≥ 2 mg/l) oznaczanego testem o wysokiej czułości (hs-CRP, *high-sensitivity C-reactive protein*). Badanych zrandomizowano do leczenia rosuwastatyną w dawce 20 mg/dobę lub do grupy przyjmującej placebo. Za pierwotny złożony punkt końcowy przyjęto: zawał serca lub udar mózgu niezakończone zgonem, hospitalizację z powodu niestabilnej choroby wieńcowej, konieczność przeprowadzenia rewaskularyzacji wieńcowej oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych [38]. Mediana okresu obserwacji chorych włączonych do badania wynosiła średnio 1,9 roku (maksymalnie 5 lat). Warto podkreślić, że w maju 2008 roku, ze względu na ewidentną przewagę korzyści w grupie leczonej rosuwastatyną, na podstawie rekomendacji niezależnej komisji monitorującej wyniki badań oraz komitetu kierującego badaniem JUPITER, podjęto decyzję o przedwczesnym zakończeniu badania.

Po 12 miesiącach w grupie leczonej rosuwastatyną mediana stężenia LDL-C była o 50% niższa od wyjściowego i wynosiła 55 mg/dl, mediana stężenia hs-CRP uległa obniżeniu o 37% w porównaniu z wartościami wyjściowymi i wynosiła średnio 2,2 mg/l (dla wszystkich $p < 0,001$), zaś mediana stężenia TG zmniejszyła się o 17%. Niskie stężenia LDL-C, hsCRP oraz TG w grupie leczonej rosuwastatyną utrzymywały się do końca badania (po 48 miesiącach mediana stężenia: LDL-C – 55 mg/dl, hs-CRP – 1,8 mg/l, TG – 99 mg/dl) [38].

Pierwotny złożony punkt końcowy w grupie leczonej rosuwastatyną wystąpił w 142 przypadkach, a w grupie przyjmującej placebo – w 251 przypadkach (HR: 0,56; 95% CI: 0,46-0,69; $p < 0,00001$), co wiązało się z 44% redukcją w grupie otrzymującej statynę. Leczenie rosuwastatyną wiązało się z istotnym statystycznie obniżeniem ryzyka: zawału serca zakończonego lub niezakończonego zgonem (HR: 0,46; 95% CI: 0,30-0,70; $p < 0,0002$), udaru mózgu zakończonego lub niezakończonego zgonem (HR: 0,52; 95% CI: 0,33-0,80; $p < 0,003$), rewaskularyzacji tętniczej lub niestabilnej choroby wieńcowej (HR: 0,53; 95% CI: 0,40-0,70; $p < 0,00001$) oraz złożonego punktu końcowego, obejmującego zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR: 0,53; 95% CI: 0,40-0,69; $p < 0,00001$) [38]. Korzyści z leczenia rosuwastatyną stwierdzono we wszystkich podgrupach, niezależnie od wieku, płci, rasy, kraju pochodzenia, obecności tradycyjnych czynników ryzyka lub wyniku wg skali *Framingham*.

Grupa leczona rosuwastatyną i grupa przyjmująca placebo nie różniły się istotnie pod względem częstości poważnych zdarzeń niepożądanych (1352 vs 1377). Miopatia wystąpiła u 19 chorych w grupie leczonej rosuwastatyną i u 9 w grupie otrzymującej placebo (p = 0,82). Nie stwierdzano istotnych różnic między grupami pod względem: częstości upośledzenia siły mięśniowej, występowania zaburzeń hematologicznych, żołądkowo-jelitowych, zaburzeń czynności wątroby, nerek, podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej 3-krotnie ponad górną granicę normy, liczby nowo rozpoznanych nowotworów oraz liczby krwawień śródczaszkowych [38].

Konsekwencją badania JUPITER było zatwierdzenie w dniu 8 lutego 2010 roku przez FDA nowego wskazania terapeutycznego dla rosuwastatyny, jakim jest prewencja zawału serca, udaru mózgu i potrzeby rewaskularyzacji wieńcowej u mężczyzn w wieku ≥ 50 lat i kobiet w wieku ≥ 60 lat, bez jawnej klinicznie choroby wieńcowej, z prawidłowym lipidogramem, ale z podwyższonym stężeniem białka C-reaktywnego (≥ 2 mg/l), w obecności co najmniej jednego czynnika ryzyka (nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, niskie stężenie HDL-C, obciążający wywiad rodzinny) [39].

Z kolei w dniu 27 kwietnia 2010 roku w 19 krajach Unii Europejskiej (w tym także w Polsce) rosuwastatyna została zatwierdzona do stosowania w prewencji poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów wysokiego ryzyka wystąpienia pierwszorazowego incydentu sercowo-naczyniowego (≥ 5% w skali ryzyka SCORE lub > 20% w skali ryzyka *Framingham*) [40].

Badanie JUPITER niewątpliwie należy do największych i najbardziej nowatorskich badań „statynowych". Jego wyniki stworzyły ogromne perspektywy dla rosuwastatyny i prawdopodobnie także dla innych przedstawicieli leków z tej grupy. Badanie to z pewnością otworzyło nową epokę zarówno w terapii statynami, jak i w ogólnych poglądach na temat stosowania leczenia hipolipemizującego w prewencji pierwotnej.

Podczas kongresu *American College of Cardiology* (ACC) w marcu 2009 roku przedstawiono kolejne wyniki pochodzące z badania JUPITER (**JUPITER VTE**), dotyczące tym razem drugo- i trzeciorzędowych punktów końcowych, odnoszących się do incydentów zakrzepowo-zatorowych. Objawowa choroba zakrzepowo-zatorowa pojawiła się w 94 przypadkach – w 34 w grupie stosującej rosuwastatynę i w 60 w grupie otrzymującej placebo. Wskaźnik wszystkich incydentów zakrzepowo-zatorowych wykazywał istotną znamienność statystyczną i wynosił 0,18 oraz 0,32 na 100 osób na rok, odpowiednio dla rosuwastatyny i placebo (HR: 0,57; 95% CI: 0,37-0,86; p = 0,007), co wiązało się z 43% zmniejszeniem liczby wszystkich incydentów zakrzepowo-zatorowych w grupie przyjmującej rosuwastatynę [41].

Badanie JUPITER VTE po raz pierwszy w przypadku statyny wykazało znaczące zmniejszenie liczby żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych. Redukcja ta wydaje się kolejną niezależną korzyścią, która może wynikać ze stosowania statyny nie tylko w prewencji pierwotnej, ale także wtórnej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Atorwastatyna i rosuwastatyna – potencjalne miejsce w terapii w Polsce w nadchodzących latach

Sugeruje się, że obecny „rynek statyn", prawie całkowicie zmonopolizowany w naszym kraju przez dwie statyny: simwastatynę i atorwastatynę, będzie ewoluował w następnych latach w kierunku stosowania coraz silniejszych statyn, a więc w praktyce – stosowania atorwastatyny i rosuwastatyny.

Polscy eksperci zebrani w pod koniec grudnia 2010 roku w Sopocie na I Zimowym Spotkaniu Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, na podstawie analizy aktualnych problemów terapii dyslipidemii w Polsce, w trosce o jakość jej wykrywania i leczenia, sformułowali wnioski dotyczące tego zagadnienia i nazwali je właśnie **Deklaracją Sopocką** [42]. Spośród 10 wniosków Deklaracji Sopockiej kilka odnieść można bezpośrednio do kwestii nieskuteczności leczenia, a więc sytuacji, w której zastosowanie atorwastatyny lub rosuwastatyny mogłoby poprawić aktualny poziom kontroli stężeń lipidów. W jej 4. i 6. punkcie eksperci stwierdzają m.in.:

- W zakresie terapii hipercholesterolemii podstawowe znaczenie mają inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (statyny). W Polsce podstawowym problemem terapii statynowej jest stosowanie zbyt małych dawek leków z tej grupy (średnie dawki simwastatyny – 20 mg/dobę, atorwastatyny – 20 mg/dobę), nieodpowiadających dawkom o udowodnionych w dużych randomizowanych badaniach klinicznych korzyściach terapeutycznych. Zbyt rzadko sięga się w Polsce po najsilniejsze statyny, a ponadto nie jest dostatecznie rozpowszechnione przekonanie o konieczności

długotrwałej terapii tymi lekami [...]. Należy podkreślić konieczność stosowania statyn u wszystkich pacjentów z chorobą wieńcową lub jej ekwiwalentem epidemiologicznym, bez względu na stężenie cholesterolu, oraz przestrzegania paradygmatu obniżania stężenia cholesterolu frakcji LDL < 100 mg/dl (< 2,5 mmol/l) w tej grupie pacjentów. U osób szczególnie zagrożonych, z udokumentowaną chorobą wieńcową, obciążonych kilkoma współistniejącymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego i/lub cukrzycą, celowe jest obniżanie stężenia cholesterolu frakcji LDL do wartości < 80 mg/dl (< 2 mmol/l). Należy stale przypominać, że statyny to grupa leków hipolipemizujących o najszerzej i najpełniej udokumentowanym efekcie przedłużania życia w prewencji wtórnej, zmniejszania śmiertelności sercowo-naczyniowej oraz redukcji liczby zawałów serca, udarów mózgu i potrzeby rewaskularyzacji wieńcowej;

- Zbyt małe dawki statyn, wybór statyn o słabym działaniu hipolipemizującymi, zbyt krótki okres ich podawania łącznie z nieuzasadnionym zaprzestaniem terapii, a także rzadkie stosowanie w Polsce terapii skojarzonej (statyny z ezetimibem) skutkuje obserwowaną od wielu lat małą skutecznością osiągania celów terapeutycznych w zakresie redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL. Na podstawie wielu badań epidemiologicznych, obejmujących łącznie populację ponad 100 000 dorosłych Polaków (STOK, SPOK, Rejestr Ezetrol, 3 STPOL), można szacować, że wśród leczonych w Polsce osób, u których stężenie cholesterolu frakcji LDL powinno zostać obniżone do wartości < 100 mg/dl (< 2,5 mmol/l), udaje się to osiągnąć zaledwie u 12% [42].

Fakty przytoczone powyżej mogłyby posłużyć za ważny argument do szerszego stosowania atorwastatyny i rosuwastatyny – statyn silniejszych, skuteczniejszych, zapewniających uzyskanie docelowego stężenia LDL-C u większego odsetka pacjentów.

Jeśli chodzi o atorwastatynę wydaje się uzasadnionym i logicznym, aby zastępowała ona słabszą simwastatynę, szczególnie jeśli weźmiemy pod uwagę wspomniany wcześniej fakt negatywnej rekomendacji dla stosowania wysokich dawek simwastatyny (80 mg). W przypadkach, gdzie przy dawce simwastatyny 40 mg nie udaje się osiągnąć docelowych wartość LDL-C alternatywą jest zamiana leku na molekułę o silniejszym działaniu. Odpowiednikiem 80 mg simwastatyny jest atorwastatyna w dawce 40 mg lub rosuwastatyna w dawce 10-20 mg.

Rosuwastatyna z kolei nie jest metabolizowana w wątrobie przez CYP3A4 (mniejsze ryzyko niepożądanych interakcji lekowych) oraz nie jest lipofilna (ma ograniczoną penetrację do wnętrza komórek przez błonę komórkową zbudowaną z lipidów, co może wiązać się z lepszym profilem bezpieczeństwa, mniejszym ryzykiem miotoksyczności). U osób z nietolerancją simwastatyny i/lub atorwastatyny z powodu objawów mięśniowych można, po ich ustąpieniu, podjąć próbę leczenia rosuwastatyną w małej dawce, stosując ją w sposób przerywany, na przykład 3 razy w tygodniu [1,43].

Na podstawie najnowszych wyników badań **PLANET I** (*Prospective Evaluation of Proteinuria and Renal Function in Diabetic Patients With Progressive Renal Disease*) i **PLANET II** (*Prospective Evaluation of Proteinuria and Renal Function in Non-diabetic Patients With Progressive Renal Disease*) przedstawionych podczas kongresu Europejskiego Towarzystwa Dializoterapii i Transplantacji w 2010 roku można stwierdzić, że atorwastatyna jest najbezpieczniejszą statyną u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek [44]. Rosuwastatyna zaś może upośledzać funkcję nerek i jest przeciwwskazana w niewydolności nerek przy klirensie kreatyniny poniżej 30 ml/min/1,73 m^2, jak również u pacjentów dializowanych. Potencjalne wskazania do stosowania atorwastatyny i rosuwastatyny przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Potencjalne wskazania do stosowania atorwastatyny i rosuwastatyny w praktyce klinicznej
Table 4. Potential indications for the use of atorvastatin and rosuvastatin in clinical practice

Atorwastatyna	Rosuwastatyna
Prewencja pierwotna – statyna „drugiego rzutu”	Prewencja pierwotna – statyna „pierwszego rzutu”
Prewencja wtórna – statyna „pierwszego rzutu” (zawał serca, udar mózgu)	Prewencja wtórna – statyna „drugiego rzutu”
Pacjenci z niewydolnością nerek	Cel terapeutyczny: LDL-C < 70 mg/dl
Cukrzyca	Pacjenci z łagodnym uszkodzeniem wątroby
	Pacjenci stosujący leki o charakterze inhibitorów/induktorów enzymatycznych CYP3A4

Podsumowanie

Choroby układu sercowo-naczyniowego są wciąż główną przyczyną umieralności w krajach rozwiniętych, w Polsce odpowiadając za ponad 50% wszystkich zgonów i znacznie wyprzedzając pod tym względem nowotwory. Sukces leczenia statynami w ramach prewencji pierwotnej i wtórnej doprowadził do podjęcia działań mających na celu zastosowanie skutecznej terapii w możliwie największej grupie chorych. Było to szczególnie uzasadnione w przypadkach pacjentów z dużym ryzykiem rozwoju miażdżycy, u których najkorzystniejsze wyniki miały zapewnić działania oparte na uznanym obecnie paradygmacie cholesterol-miażdżyca. Wiedza na temat statyn powiększa się z dnia na dzień, a wskazania do ich stosowania stale ulegają poszerzeniu. Liczne duże badania potwierdzają istotne znaczenie podawania statyn celem korygowania ryzyka sercowo-naczyniowego, a bezpieczeństwo stosowania silnych statyn, nawet w dużych dawkach, stanowi niejednokrotnie prostą metodę mogącą przedłużyć życie wielu chorym.

Adres do korespondencji
Marcin Barylski
Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Pl. Hallera 1; 90-647 Łódź
☎(+48 42) 639-30-80
mbarylski3@wp.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Piśmiennictwo

1. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32:1769-818.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670-81.
3. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J 2008;29:2388-442.
4. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007;28:1462-536.
5. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2012. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia Kliniczna 2012; 1(supl. A): 1-52.
6. Barylski M, Banach M, Rysz J. Budowa chemiczna i właściwości farmakologiczne statyn. W: Aktualny stan wiedzy na temat statyn, pod red. Macieja Banacha, Krzysztofa J. Filipiaka i Grzegorza Opolskiego. Poznań: Wydawnictwo Termedia; 2008. s. 21-37.
7. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. Fundam Clin Pharmacol 2005;19:117-25.
8. Serwa E, Banach M, Barylski M. Właściwości poszczególnych preparatów statyn. W: Aktualny stan wiedzy na temat statyn, pod red. Macieja Banacha, Krzysztofa J. Filipiaka i Grzegorza Opolskiego. Poznań: Wydawnictwo Termedia; 2008. s. 63-124.
9. Graham DI, Staffa IA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. JAMA 2004;292:2585-90.
10. Tomlinson SS, Mangione KK. Potential adverse effects of statins on muscle. Phys Ther 2005;85:459-65.
11. Vasudevan AR, Hamirani YS, Jones PH. Safety of statins: effects on muscle and the liver. Cleve Clin J Med 2005;72:990-1001.
12. Kendrach MG, Kelly-Freeman M. Approximate equivalent rosuvastatin doses for temporary statin interchange programs. Ann Pharmacother 2004;38(7-8):1286-1292.
13. 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 randomised trial. Lancet 2010;376:1658-69.

14. Strandberg TE, Feely J, Sigurdsson EL; DISCOVERY study group. Twelve-week, multicenter, randomized, open-label comparison of the eff ects of rosuvastatin 10 mg/d and atorvastatin 10 mg/d in high-risk adults: a DISCOVERY study. Clin Ther 2004;26:1821-33.
15. Leiter LA, Rosenson RS, 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 the POLARIS study. Atherosclerosis 2007;194:e154-64.
16. Clearfield MB, Amerena J, Bassand JP 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 of the Statins Atorvastatin and Rosuvastatin (PULSAR). Trials 2006;7:35.
17. 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;3:7.e1-11.
18. Stalenhoef AF, Ballantyne CM, Sarti C i wsp. A COmparative study with rosuvastatin in subjects with METabolic Syndrome: results of the COMETS study. Eur Heart J 2005;26:2664-72.
19. Jones PH, Davidson MH, Stein EA 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;92:152-60.
20. Andrews TC, Ballantyne CM, Hsia JA, Kramer JH. Achieving and maintaining National Cholesterol Education Program low-density lipoprotein cholesterol goals with five statins. Am J Med 2001;111:185-91.
21. Insull W, Kafonek S, Goldner D, Zieve F. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (10mg) with simvastatin (10mg) at six weeks. ASSET Investigators. Am J Cardiol 2001;87:554-9.
22. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR 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 multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003;361:1149-58.
23. van Wissen S, Smilde TJ, de Groot E i wsp. The significance of femoral intima-media thickness and plaque scoring in the Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression (ASAP) study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2003;10:451-5.
24. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ i wsp. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. Circulation 2002;106:2055-60.
25. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P i wsp. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis. JAMA 2004;291:1071-80.
26. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K i wsp. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. Circulation 2004;110:1061-8.
27. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN i wsp. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:685-696.
28. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al., for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Eng J Med 2005;352:1425-35.
29. Atorvastatin versus Revascularisation Treatment Investigators (AVERT): Aggressive lipid lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. N Engl J Med 1999;341:70-84.
30. Koren MJ, Hunninghake DB; 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;44:1772-9.
31. Olsson AG, Schwartz GG, 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;26:890-6.
32. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH 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;46:1405-10.
33. Patti G, Pasceri V, Colonna G i wsp. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. J Am Coll Cardiol 2007;49:1272-8.
34. DiSciascio G, Patti G, Pasceri V, et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. J Am Coll Cardiol 2009;54:558-65.
35. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd i wsp.; for the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006;355:549-559.
36. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I i wsp. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA 2006;295:1556-65.
37. Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA i wsp.; METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. JAMA 2007;297:1344-53.
38. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA i wsp. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008;359:2195-207.
39. Crestor prescribing information in the United States. http://www1.astrazeneca-us.com/pi/crestor.pdf (5 May 2010).
40. Crestor prescribing information in the UK. http://www.medicines.org.uk/EMC/ medicine/11976/SPC/Crestor+5mg%2c+10mg%2c+20 mg+and+40mg+film-coated+ tablets/ (24 May 2010).

41. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA i wsp. A randomised trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. N Engl J Med 2009;360(18):1851-1861.
42. Filipiak KJ, Cybulska B, Dudek D i wsp. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce - Deklaracja Sopocka. Choroby Serca i Naczyń 2011;1:1-4.
43. Co się zmieniło w możliwościach terapii hipolipemizującej w Polsce w mijającym 2010 roku? [Wywiad z prof. dr hab. n. med. Barbarą Cybulską. Kardiologia.mp.pl 2011.
44. de Zeeuw 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 Renal Association - European Dialysis and Transplant Association Congress; June 27, 2010; Munich, Germany.