

Dwa asy w rękawie, ale którego z nich wyciągnąć?

Atorwastatyna i rosuwastatyna – próba pozycjonowania

Two aces in the hole, but which to draw?
Atorvastatin and rosuvastatin – attempt at positioning

dr n. med. Marcin Barylski, FESC

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Lucjan Pawlicki

PDF TEXT lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 17.03.2015

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

Streszczenie: Statyny są najważniejszą i najczęściej stosowaną grupą leków w terapii zaburzeń lipidowych, a dowody na redukcję stężeń lipidów i poprawę rokowania dzięki terapii tą grupą leków są silne i jednoznaczne. Statyny są dobrze tolerowane i bezpieczne, o doskonale udokumentowanej w wielu badaniach klinicznych skuteczności w zakresie prewencji pierwotnej i wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego. W artykule podjęto próbę zdefiniowania docelowych grup pacjentów dla wybranych dwóch najsilniejszych statyn – atorwastatyny i rosuwastatyny.

Key words: atorvastatin, rosuvastatin, cardiovascular system diseases.

Abstract: Statins are the most commonly used class of drugs in the treatment of lipid disorders and evidences for lipid reduction and improved outcomes through statin therapy are strong and clear. They are well tolerated and safe, with well-documented clinical efficacy of primary and secondary prevention of cardiovascular system diseases. The article attempts to define the target patient groups for the selected two strongest statins – atorvastatin and rosuvastatin.

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

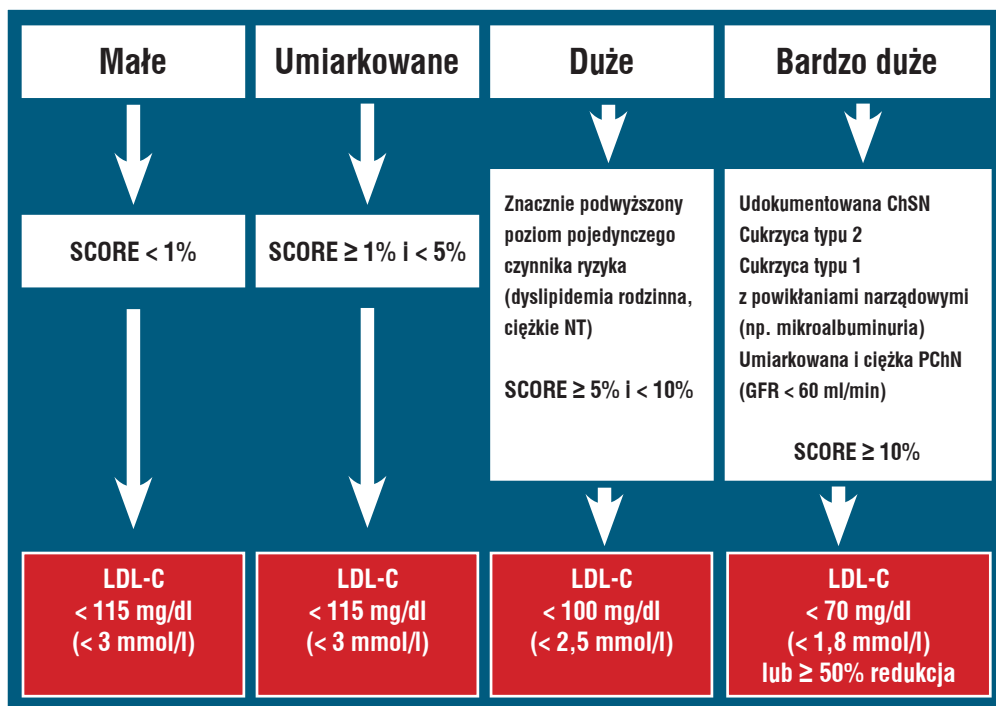
Statyny są najważniejszą i najczęściej stosowaną grupą leków w leczeniu zaburzeń lipidowych. Dowody na redukcję stężeń lipidów i poprawę rokowania są silne i jednoznaczne. Obserwowane korzyści ze stosowania statyn są efektem korzystnego wpływu tych leków na stężenia lipidów osocza – zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*), cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprote-*

in cholesterol) i triglicerydów (TG) oraz zwiększenia stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C, *high-density lipoprotein cholesterol*), a także wielu działań plejotropowych [1]. Wysokie stężenie TC i LDL-C to niezależne czynniki ryzyka zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (CV, *cardiovascular*). Dowody na zmniejszenie ryzyka CV dzięki obniżaniu stężenia lipidów we krwi są niepodważalne. Metaanaliza CTT (*Cholesterol Treatment Trialists*) 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” [2]. Należy podkreślić, że redukcja ryzyka nie zależała od wyjściowego stężenia LDL-C i była znamienna już w pierwszym roku stosowania statyn, ze wzrostem w latach kolejnych.

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS, *European Atherosclerosis Society*) z 2011 roku, u osób z małym (SCORE < 1%) lub umiarkowanym (SCORE ≥ 1% i < 5%) ryzykiem CV docelowe stężenie LDL-C wynosi < 115 mg/dl (< 3 mmol/l). W przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem CV (SCORE ≥ 5 i < 10% lub znacznie

podwyższony poziom pojedynczego czynnika ryzyka – dyslipidemia rodzinna, ciężkie nadciśnienie tętnicze) docelowe stężenie LDL-C wynosi < 100 mg/dl (< 2,5 mmol/l). U pacjentów z bardzo dużym ryzykiem CV [udokumentowana choroba sercowo-naczyniowa za pomocą badań inwazyjnych lub nieinwazyjnych, przebyty zawał serca, ostry zespół wieńcowy (OZW), rewaskularyzacja wieńcowa, inne zabiegi rewaskularyzacji tętnic, przebyty udar niedokrwienny mózgu, cukrzyca typu 2, cukrzyca typu 1 z powikłaniami narządowymi (mikroalbuminuria), umiarkowana do ciężkiej przewlekła choroba nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) lub SCORE ≥ 10%] celem leczenia jest uzyskanie stężenia LDL-C < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) lub reduk-



Legenda: ChSN – choroba sercowo-naczyniowa, GFR – poziom filtracji kłębuszkowej, LDL-C – cholesterol frakcji LDL, NT – nadciśnienie tętnicze, PChN – przewlekła choroba nerek

Rycina 1. Cztery kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego i docelowe wartości cholesterolu frakcji LDL w poszczególnych grupach pacjentów wg wytycznych ESC/EAS 2011 [1]

cja LDL-C $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowych, jeśli nie mogą być osiągnięte stężenia docelowe (ryc. 1) [1].

Wytyczne nakazują przepisać statynę w największej zalecanej lub tolerowanej dawce, tak aby osiągnąć docelowe stężenie lipidów. W przypadku braku skuteczności leczenia należy rozważyć terapię skojarzoną [1].

W aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2013 roku, dotyczących postępowania w nadciśnieniu tętniczym, zaleca się stosowanie leczenia statyną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem CV, dążąc do osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C < 115 mg/dl ($< 3,0$ mmol/l). W przypadku występowania objawów choroby wieńcowej zaleca się stosowanie leczenia statyną, dążąc do docelowego stężenia LDL-C < 70 mg/dl ($< 1,8$ mmol/l) [3].

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) 2014 leczenie statyną należy rozpocząć:

- u chorych na cukrzycę ze współistniejącymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, niezależnie od wartości stężenia lipidów
- u chorych na cukrzycę z przewlekłą chorobą nerek lub powyżej 40. roku życia, bez współistniejących chorób układu CV, ale z obecnym ≥ 1 czynnikiem ryzyka CV lub markerami uszkodzenia narządów, tak aby uzyskać stężenie LDL-C < 70 mg/dl [4].

Terapię statyną należy rozważyć u chorych na cukrzycę typu 1 i 2 w wieku 18-39 lat, bez współistniejących chorób układu sercowo-naczyniowego, ale charakteryzujących się stężeniem LDL-C > 100 mg/dl lub zwiększonym ryzykiem schorzeń CV związanym z obecnością innych czynników ryzyka, takich jak: nefro-

patia, retinopatia, nieprawidłowa kontrola glikemii, nadciśnienie tętnicze, dodatni wywiad rodzinny w kierunku przedwczesnego występowania choroby naczyń lub długim czasem trwania cukrzycy [4].

Docelowe stężenie TC powinno wynosić < 175 mg/dl, zaś stężenie LDL-C < 100 mg/dl (u chorych na cukrzycę i choroby układu sercowo-naczyniowego stężenie LDL-C powinno wynosić < 70 mg/dl) [4].

Atorwastatyna vs. rosuvastatyna – podobieństwa i różnice we właściwościach farmakokinetycznych

Na poziomie farmakokinetycznym (wchłanianie, dystrybucja, metabolizm oraz wydalanie przyjętego leku) atorwastatyna i rosuvastatyna charakteryzują się ważnymi różnicami, obejmującymi okres półtrwania leku ($T_{1/2}$), 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 rosuvastatyna jest metabolizowana przez wątrobę w niewielkim stopniu (ok. 10%), ale wchodzi w pewne interakcje z enzymem CYP2C9 [5-7].

Powyższe różnice pomiędzy obiema statynami są bardzo ważne z punktu widzenia potencjalnych interakcji międzylekowych. Rozpatrując terapię skojarzoną, należy zwracać szczególną uwagę na to, czy stosowane leki nie są metabolizowane na drogach wspólnych przemian.

Łączne stosowanie atorwastatyny z tzw. inhibitorami enzymatycznymi CYP3A4 (ketokonazol, itraconazol, flukonazol, cymetydyna, sok grejfrutowy, erytromycyna, klaritromycyna, metronidazol, diltiazem, wera-pamil, 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 czy nadużywany przewlekłe alkohol. Następstwem jest przyspieszony rozkład statyny do nieaktywnego metabolitu, a przez to zmniejszenie biodostępności o 50% i słabsze działanie hipolipemiczne [8-10].

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 absorpcję statyn lipofilnych, podczas gdy związki hydrofilne podlegają aktywnym procesom z udziałem mediatorów. Ponadto hydrofilna rosuwastatyna wykazuje większą hepatoselektywność niż lipofilna ator-

wastatyna, 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 1 przedstawiono porównanie właściwości farmakokinetycznych atorwastatyny i rosuwastatyny [5].

Charakterystyka atorwastatyny i rosuwastatyny pod względem siły działania hipolipemizującego

Stężenie LDL-C oraz TC zmniejsza się w trakcie terapii statynami w przybliżeniu odpowiednio o dodatkowe 7% oraz 5% na każde podwojenie dawki statyny. Zasada ta – zwana **regułą Roberta** – umożliwiła 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 2 przedstawiono orientacyjne porównanie ekwiwalentnych dawek trzech najczęściej stosowanych obecnie

Porównanie właściwości farmakokinetycznych atorwastatyny i rosuwastatyny [5]

[Tabela 1]

Parametr	Atorwastatyna	Rosuwastatyna
Substancja jako lek prekursorowy	Nie	Nie
Metaboliety	Aktywne	Aktywne (nieznacznie)
Dostępność biologiczna (%)	12	20
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
Wydalenie nerkowe (%)	2	10
Mechanizm metabolizmu wątrobowego	CYP3A4	CYP2C9, 2C19
Wydalenie z kałem (%)	70	90
Penetracja do ośrodkowego układu nerwowego	Nie	Nie
Maksymalna dawka dobową (mg)	80	40

w Polsce statyn [11-14]. 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 [15]. 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 miażdżycy u chorych przyjmujących wyższą dawkę

statyny (0,03% vs. 0,9%, NNH = 30) przy braku istotnej korzyści w zakresie incydentów sercowo-naczyniowych ($p = 0,10$) [16].

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 10-40 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

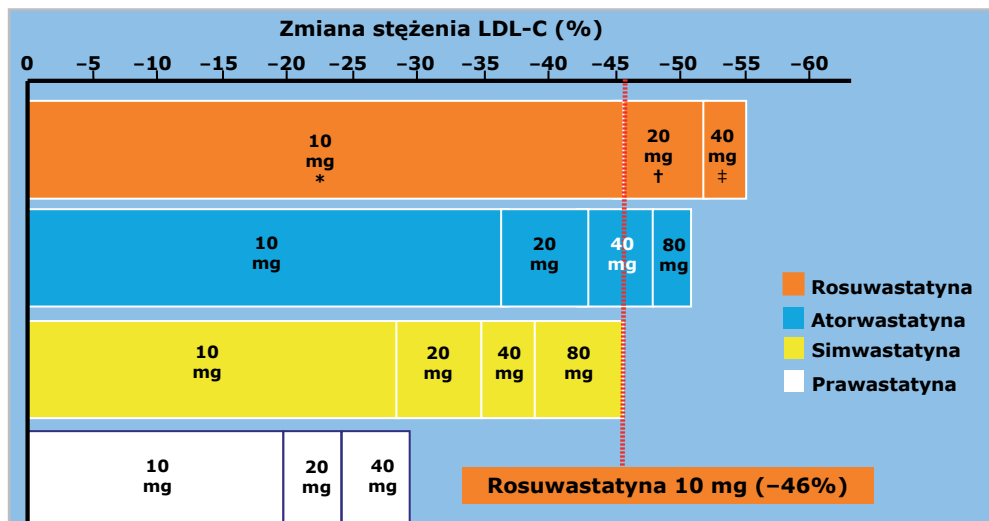
Orientacyjne porównanie ekwiholipemizujących dawek simwastatyny, atorwastatyny i rosuwastatyny [11-14] [Tabela 2]

Simwastatyna	Atorwastatyna	Rosuwestatyna	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%

jest bardziej skuteczna (średnio o 26%) od prawastatyny w dawce 10-40 mg (ryc. 2). 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 [11].

Zważywszy na ograniczenia dotyczące większych dawek simwastatyny oraz za-

kres siły działania dostępnych na rynku statyn, zalecane w wytycznych ESC/EAS cele terapii można faktycznie realizować za pomocą dwóch statyn – atorwastatyny i rosuwastatyny, dopasowując ich 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 tera-



Legenda:

*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

Rycina 2. Badanie STELLAR – porównanie skuteczności rosuwastatyny, atorwastatyny, simwastatyny i prawastatyny w redukcji stężenia LDL-C (zmodyfikowano na podstawie [11])

pii u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka CV, a może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem miopatii i interakcji z innymi przyjmowanymi lekami.

Atorwastatyna i rosuvastatyna w wybranych 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.

Badania kliniczne z zastosowaniem atorwastatyny w chorobie niedokrwiennej serca najczęściej dotyczyły dawek maksymalnych.

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%) [17].

Korzystny efekt stosowania atorwastatyny (80 mg) potwierdzono również w badaniu **AVERT** u pacjentów porównywanych z chorymi poddawanych przezskórnej rewaskularyzacji wieńcowej. Skuteczność atorwastatyny w zapobieganiu incydentom niedokrwinnym była w tym badaniu porównywalna z angioplastyką połączoną z konwencjonalną farmakoterapią [18].

Duże dawki atorwastatyny (do 80 mg) zmniejszały i opóźniały występowanie dole-

gliwości dławicowych w badaniu **ALLIANCE** u osób z hipercholesterolemią i chorobą wieńcową [19].

W badaniu **MIRACL** 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 [20].

Przekonującego dowodu skuteczności wcześniej rozpoczętej intensywnej terapii hipolipemizującej dostarczyło badanie **PROVE IT-TIMI 22**. U chorych, którzy w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego byli poddawani terapii atorwastatyną 80 mg, uzyskano 16-procentową redukcję wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon, zawał serca, udar mózgu, konieczność rewaskularyzacji, niestabilna dławica wymagająca hospitalizacji) w porównaniu z pacjentami leczonymi prawastatyną 40 mg [21].

Niezwykle istotną rolę atorwastatyny u chorych na cukrzycę potwierdzono w badaniu **CARDS**, które 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 znamienne mniejsze ryzyko złożonego punktu końcowego, obejmującego łączne występowanie ostrego zespołu wieńcowego, rewaskularyzacji wieńcowej lub udaru mózgu [22]. 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.

W badaniu **ASCOTT-LLA** będącym pierwszą próbą kliniczną, w której opisano korzyści ze stosowania leczenia hipolipemizującego w prewencji pierwotnej choroby wieńcowej, wykazano: 36-procentowe zmniejszenie częstości występowania zawału serca niezakończony zgonem oraz zgonu z powodu choroby wieńcowej (pierwszorzędowy punkt końcowy), 27-procentową redukcję liczby udarów mózgu, 29-procentową redukcję całkowitej liczby zdarzeń wieńcowych oraz 21-procentowe zmniejszenie całkowitej liczby powikłań i zabiegów sercowo-naczyniowych 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 [23].

Pierwszym, i jak dotąd jedynym, badaniem klinicznym oceniającym skuteczność leczenia statynami w profilaktyce wtórnej udaru mózgu było badanie **SPARCL**, w którym po 5 latach leczenia atorwastatyną w dawce 80 mg/dobę zaobserwowano zmniejszenie ryzyka względnego udaru o 18%, w tym udaru niedokrwienego o 22%, przemijającego ataku niedokrwienego o 26% oraz ryzyka zawału serca niezakończony zgonem o 49% i ryzyka jakiegokolwiek rewaskularyzacji o 45% [24].

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 chorobą sercowo-naczyniową (CVD, *cardiovascular disease*).

W odniesieniu do rosuwastatyny, której potencjał hipolipemizujący przewyższa siłę działania atorwastatyny, nie ma i już prawdopodobnie nie będzie dowodów w rando-

mizowanych 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.

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. 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 [25].

W badaniu **SATURN** porównano wpływ maksymalnych dawek rosuwastatyny (40 mg) i atorwastatyny (80 mg) na progresję zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych w grupie 1039 pacjentów z potwierdzoną angiograficznie chorobą wieńcową. Po 2 latach leczenia terapia statynami według obu tych schematów powodowała istotną i porównywalną regresję miażdżycy tętnic wieńcowych [26].

Jednym z najgłośniejszych badań z zastosowaniem rosuwastatyny, które stało się przełomem w profilaktyce pierwotnej chorób układu sercowo-naczyniowego, było badanie

JUPITER. Stosowanie 20 mg rosuwastatyny przez 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) skutkowało 44-procentową redukcją występowania złożonego punktu końcowego (zawał serca lub udar mózgu niezakończone zgonem, hospitalizacja z powodu niestabilnej choroby wieńcowej, konieczność przeprowadzenia rewaskularyzacji wieńcowej oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) w porównaniu z grupą placebo [27].

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) [28].

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 ($\geq 5\%$ w skali ryzyka SCORE lub $> 20\%$ w skali ryzyka *Framingham*) [29].

Badanie JUPITER należy niewątpliwie do największych i najbardziej nowatorskich badań „statynowych”. Jego wyniki stworzy-

ły ogromne perspektywy dla rosuwastatyny i prawdopodobnie także dla innych przedstawicieli leków z tej grupy. Próba ta z pewnością otworzyła nową epokę zarówno w terapii statynami, jak i w ogólnych poglądach na temat stosowania leczenia hipolipemizującego w prewencji pierwotnej.

Atorwastatyna i rosuwastatyna – potencjalne miejsce w terapii w nadchodzących latach

Na podstawie analizy aktualnych problemów terapii dyslipidemii w Polsce, w trosce o jakość jej wykrywania i leczenia, sformułowano w Sopocie na początku grudnia 2014 roku najbardziej aktualny i niewątpliwie najważniejszy dokument dotyczący terapii i diagnozowania dyslipidemii w Polsce – **II Deklarację Sopotką**, będącą stanowiskiem ekspertów, wspartym przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (SFSN PTK), którą następnie opublikowano na łamach „Kardiologii Polskiej”. W punkcie 10. Deklaracji czytamy:

Szczególnie ważne jest identyfikowanie przyczyn tak słabej w Polsce kontroli dyslipidemii. Osiąganie celów terapeutycznych w zakresie leczenia dyslipidemii jest nadal niewystarczające i nie przekracza 10% również w populacji wysokiego ryzyka. Najczęstszymi błędami popełnianymi w terapii statynami jest nihilizm terapeutyczny, stosowanie zbyt małych dawek i preparatów zbyt słabych statyn [30].

Chociaż w ostatnich latach występuje korzystna tendencja udziału w rynku i wzrostu stosowania silnych statyn (atorwastatyna 43%, rosuwastatyna 18%), to nadal aż 31% przepisywanych leków hipolipemizujących to słabiej działające statyny. Trend wzro-

stowy dotyczący najsilniejszych statyn będzie jednak nadal trwać i można śmiało stwierdzić, że za kilka lat „rynek statyn” w Polsce będzie w całości opanowany przez dwie statyny – atorwastatynę i rosuwastatynę. Jest to zjawisko niezwykle korzystne, gdyż tylko te dwie statyny mogą zapewnić normalizację lipidogramu u większości osób z dyslipidemią, w bezpieczny sposób korygując ryzyko sercowo-naczyniowe, co może mieć istotny wpływ na długość i jakość życia wielu chorych.

Jeśli chodzi o atorwastatynę, wydaje się uzasadnionym i logicznym, aby zastępowała ona słabszą simwastatynę, szczególnie gdy 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 wartości 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.

Atorwastatyna ulega biotransformacji w wątrobie poprzez system CYP450 3A4, rosuwastatyna zaś 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 są bardzo rzadkie. Ponadto rosuwastatyna jest hydrofilna (ma ograniczoną penetrację do wnętrza komórek przez błonę komórkową zbudowaną z lipidów), co może wiązać się z lepszym profilem bezpieczeństwa i 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].

Doniesienia z prób klinicznych **PLANET I** i **PLANET II** zróżnicowały statyny pod względem działania ochronnego na nerki (jedynie atorwastatyna zmniejszała białkomocz u chorych z cukrzycą, jak i bez cukrzycy) (ryc. 3) [31]. Można więc sformułować twierdzenie, że wpływ obu statyn na nerki nie jest taki sam, zaś atorwastatyna jest najbezpieczniejszą statyną u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek. Rosuwastatyna może upośledzać funkcję nerek i jest przeciwwskazana w niewydolności nerek przy klirensie kreatyniny poniżej 30 ml/min/1,73 m², jak również u pacjentów dializowanych. 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.

Obserwacje powyższe potwierdzają również wyniki wspomnianego wcześniej badania SATURN, gdzie w grupie otrzymującej rosuwastatynę (40 mg/dobę) odnotowano większą częstość białkomoczu w porównaniu z grupą leczoną atorwastatyną (80 mg/dobę) (p = 0,02) (tab. 3) [26].

Jeśli chodzi o ryzyko hepatotoksyczności wykazano, że rosuwastatyna, dysponująca największą siłą działania hipolipemizującego, odznacza się jednocześnie największym bezpieczeństwem w odniesieniu do wielkości redukcji stężenia LDL-C. Dokumentują to także wyniki badania SATURN, gdzie w grupie otrzymującej rosuwastatynę odnotowano radsze występowanie podwyższonego stężenia ALT w porównaniu z grupą leczoną atorwastatyną (p = 0,04) (tab. 3) [26].

Biorąc pod uwagę powyższe wyniki można więc nieco ułatwić dobór statyny w przypadku pacjentów z chorobami nerek lub wą-

Planet I (pacjenci z cukrzycą)

Lek	Białkomocz	GFR
Atorwastatyna 80 mg	↓15%	↓ 1-2 ml/min/rok
Rosuwastatyna 10 mg	bez zmian	↓ 4 ml/min/rok
Rosuwastatyna 40 mg	bez zmian	↓ 8 ml/min/rok

Planet II (pacjenci bez cukrzycy)

Lek	Białkomocz	GFR
Atorwastatyna 80 mg	↓ 20%	bez zmian
Rosuwastatyna 10 mg	bez zmian	bez zmian
Rosuwastatyna 40 mg	bez zmian	↓

Rycina 3. Badanie PLANET I i II – nerkowe punkty końcowe po 52 tygodniach stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę i rosuwastatyny w dawce 10 mg/dobę lub 40 mg/dobę [31]

troby, dokonując mnemotechnicznego rozróżnienia: „atorwastatyna bezpieczniejsza dla nerek” – „rosuwastatyna bezpieczniejsza dla wątroby” [32].

Nadrzędnym celem, co dobitnie podkreślono w obowiązującym europejskim dokumencie dotyczącym postępowania w dyslipidemii, jest uzyskanie docelowego stężenia

Badanie SATURN – zdarzenia niepożądane [26]

[Tabela 3]

Parametr	Atorwastatyna (n = 691)	Rosuwastatyna (n = 691)
Główne zdarzenia sercowo-naczyniowe	7,1%	7,5%
ALT > 3 x GGN	2,0%	0,7%
CK > 5 x GGN	0,7%	0,3%
Białkomocz	1,7%	3,8%
Kreatynina > GGN	3,0%	3,3%
Zmiana HbA _{1c}	0,09%	0,05%

Legenda: ALT – aminotransferaza alaninowa, CK – kinaza kreatynowa, GGN – górna granica normy, HbA_{1c} – hemoglobina glikowana

LDL-C przy użyciu statyny, która taki wynik gwarantuje lub pozwala się do niego zbliżyć. Ponadto dość zdecydowanie odchodzi się od rozróżniania prewencji pierwotnej i wtórnej, zastępując te określenia wyróżnieniem chorych z grupy bardzo dużego bądź dużego ryzyka CV. Jednakże mając do dyspozycji do-

skonałe dowody EBM (*evidence-base medicine*) można byłoby pokusić się o próbę pozycjonowania atorwastatyny i rosuwastatyny, definiując docelowe grupy pacjentów dla obu statyn. Potencjalne wskazania do stosowania atorwastatyny i rosuwastatyny przedstawiono w tabeli 4. © P

Potencjalne wskazania do stosowania atorwastatyny i rosuwastatyny w praktyce klinicznej

[Tabela 4]

ATORWASTATYNA	ROSUWASTATYNA
Prewencja pierwotna – statyna „drugiego rzutu”	Prewencja pierwotna – statyna „pierwszego rzutu”
ASCOTT-LLA	JUPITER
Prewencja wtórna – statyna „pierwszego rzutu” (stabilna choroba wieńcowa, zawał serca, udar mózgu)	Prewencja wtórna – statyna „drugiego rzutu” (stabilna choroba wieńcowa)
ACCESS, ALLIANCE, ARBITER, ARMYDA-ACS, ARMYDA-RECAPTURE, AVERT, ESTABLISH, MIRACL, PROVE IT-TIMI 22, REVERSAL, SPARCL, TNT	MERCURY I, MERCURY II, POLARIS, RADAR
	Prewencja żylnych incydentów zakrzepowozatorowych
	JUPITER VTE
Pacjenci z niewydolnością nerek	Cel terapeutyczny: LDL-C < 70 mg/dl
PLANET I, PLANET II, SATURN	ASTEROID, ASTEROID (Substudy), METEOR, SATURN, STELLAR
Zespół metaboliczny	Pacjenci z łagodnym uszkodzeniem wątroby
COMETS	SATURN
Cukrzyca	Pacjenci stosujący leki o charakterze inhibitorów/induktorów enzymatycznych
ASSET, CARDS, TNT	CYP3A4

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: 1769-1818.
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: 1670-1681.
3. Mancina G, Fagard R, Narkiewicz K i wsp. 2013 ESH/ESC

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* 2013; 34(28): 2159-2219.

4. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Kliniczna* 2014; 3(supl. A): A1-A71.
5. Barylski M, Banach M, Filipiak KJ. Budowa chemiczna i właściwości farmakologiczne statyn. W: Aktualny stan wie-

- dzy na temat statyn – wydanie II zmienione i uzupełnione, pod red. Macieja Banacha, Krzysztofa J. Filipiaka i Grzegorza Opolskiego. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2013, s. 31-46.
6. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol* 2005; 19: 117-125.
 7. Chruściel P, Serwa-Stępień E, Banach M, Barylski M. Właściwości poszczególnych preparatów statyn. W: Aktualny stan wiedzy na temat statyn - wydanie II zmienione i uzupełnione, pod red. Macieja Banacha, Krzysztofa J. Filipiaka i Grzegorza Opolskiego. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2013, s. 81-154.
 8. Graham DI, Staffa IA, Shatin D i wsp. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292: 2585-2590.
 9. Tomlinson SS, Mangione KK. Potential adverse effects of statins on muscle. *Phys Ther* 2005; 85: 459-465.
 10. Vasudevan AR, Hamirani YS, Jones PH. Safety of statins: effects on muscle and the liver. *Cleve Clin J Med* 2005; 72: 990-1001.
 11. 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: 152-160.
 12. Barylski M. Atorwastatyna i rosuwastatyna w chorobach układu sercowo-naczyniowego - dlaczego, kiedy i u kogo je stosować? *Geriatrics* 2012; 6: 166-182.
 13. Wożakowska-Kapton B, Barylski M, Salwa P i wsp. Zalecenia postępowania w dyslipidemii – propozycje algorytmu dla lekarzy rodzinnych. *Forum Med Rodz* 2012; 6: 261-282.
 14. Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis 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.
 15. Kendrach MG, Kelly-Freeman M. Approximate equivalent rosuvastatin doses for temporary statin interchange programs. *Ann Pharmacother* 2004; 38(7-8): 1286-1292.
 16. 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(9753): 1658-1669.
 17. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD 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.
 18. 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.
 19. 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: 1772-1779.
 20. 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: 890-896.
 21. 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: 1405-1410.
 22. 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.
 23. 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: 1149-1158.
 24. Amarenco P, Bogouslavsky 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.
 25. 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: 1556-1565.
 26. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ i wsp. Effect of the intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 2078-2087.
 27. 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: 2195-2207.
 28. Crestor prescribing information in the United States. <http://www1.astrazeneca-us.com/pi/crestor.pdf> (5 May 2010).
 29. Crestor prescribing information in the UK. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/11976/SPC/Crestor+5mg%2c+10mg%2c+20mg+and+40mg+film-coated+tablets/> (24 May 2010).
 30. Wożakowska-Kapton B, Filipiak KJ, Mamcarz A i wsp. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce – II Deklaracja Sopocka. Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję F farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Polska* 2014; 72: 847-853.
 31. 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.
 32. Wożakowska-Kapton B. Terapia hipercholesterolemii w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego – jaki cel, jaka statyna, jaka dawka? *Folia Cardiologica* 2014; 9(1): 55-66.

dr n. med. Marcin Barylski, FESC
e-mail: mbarylski3@wp.pl