

## FARMAKOTERAPIA CHOROÓB UKŁADU KRAŻENIA

Redaktor działu: prof. dr hab. n. med. Beata Woźakowska-Kapłon

# Hipercholesterolemia jako najbardziej rozpowszechniony czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. O czym warto pamiętać w codziennej praktyce?

Hypercholesterolemia, as the most common cardiovascular risk factor in Poland. What should we remember in everyday clinical practice?

**Filip M. Szymański**

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

## STRESZCZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią obecnie najczęstszą przyczynę zgonów i hospitalizacji zarówno w Polsce, jak i całej Europie. Najszerzej rozpowszechnionym czynnikiem ryzyka tych chorób jest hipercholesterolemia. Skuteczna kontrola zaburzeń stężenia cholesterolu we krwi łączy się z obniżeniem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, a także ryzyka zgonu z ich powodu oraz śmiertelności całkowitej. Ociążenie i utrzymanie prawidłowego stężenia cholesterolu we krwi bywa w wielu przypadkach trudne. Najskuteczniejszymi lekami w tym wskazaniu są statyny. Cechują się one nie tylko wysoką skutecznością w redukcji stężenia niekorzystnych frakcji cholesterolu, ale wykazują także działanie plejotropowe. Jednak nie wszystkie dostępne statyny są równie skuteczne. Najlepsze efekty przynosi stosowanie atorwastatyny i rosuwastatyny — substancji skutecznie obniżających ryzyko sercowo-naczyniowe. U jakiego pacjenta należy je stosować? Którą z nich należy wybrać dla konkretnego pacjenta? Poniższy artykuł stanowi próbę odpowiedzi na te i inne pytania dotyczące współczesnej lipidologii.

*Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (4), 204–211*

**Słowa kluczowe:** hipercholesterolemia, ryzyko sercowo-naczyniowe, atorwastatyna, rosuwastatyna

## ABSTRACT

Cardiovascular disease are now the leading cause of death and hospitalization in Poland and other parts of Europe. The most widely prevalent cardiovascular risk factor is hypercholesterolemia. Effective control of cholesterol abnormalities is associated with a reduction in risk of cardiovascular events, as well as a reduction in the risk of cardiovascular mortality and total mortality. Attains and maintenance of normal blood cholesterol is difficult in many cases. Currently, the most effective hypolipemic drugs are statins. They are characterized not only by high effectiveness in reducing the cholesterol levels, but

### Adres do korespondencji:

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

also have pleiotropic effects including anti-atherogenic. However, not all available statins are equally effective. Today, best available drugs of this class are undoubtedly atorvastatin and rosuvastatin — strong substances, positively affecting the cardiovascular risk. In what the patient should the statins be used? Which statin, rosuvastatin or atorvastatin should we choose in our patient? The following article is an attempt to answer these and other questions concerning current lipidology.

*Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (4), 204–211*

**Key words:** cardiovascular risk, hypercholesterolemia, atorvastatin, rosuvastatin

## WPROWADZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią obecnie najczęstszą przyczynę zarówno zgonów, jak i hospitalizacji w Europie [1]. **Z najnowszego raportu Głównego Urzędu Statystycznego wynika, że w 2012 roku w Polsce choroby układu krążenia były przyczyną 46% wszystkich zgonów** (ryc. 1). W grupie kobiet umieralność w wyniku tych schorzeń była większa (w 2012 r. ich udział w ogólnej liczbie zgonów kobiet wyniósł 52%) niż wśród mężczyzn (ich udział w ogólnej liczbie zgonów mężczyzn wyniósł 41%).

Do głównych przyczyn tak dużej umieralności należy duże rozpowszechnienie klasycznych czynników ryzyka wśród dorosłych Polaków. **Najczęstszym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego jest hipercholesterolemia**, która dystansuje pod tym względem nadciśnienie tętnicze, zaburzenia węglowodanowe, otyłość czy palenie tytoniu. Na podstawie wyników badania NATPOL 2011 wiadomo, że występuje u około 18 mln Polaków. **Oprócz klasycznych czynników ryzyka w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego powinno także pamiętać**

**o konieczności uwzględniania czynników „nieklasycznych”, takich jak depresja obturacyjny bezdech senny czy zaburzenia potencji** [2–4]. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z zespołem metabolicznym czy zespołem OSAFED (*obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, and erectile dysfunction*) [5].

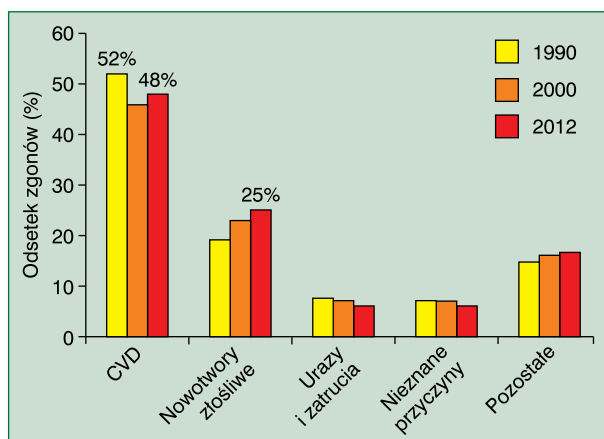
## JAK OCENIĆ CAŁKOWITE RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE?

W większości wytycznych do oszacowania ryzyka stosuje się systemy oparte na projektach *Framingham* lub SCORE (ryc. 2). Wyliczone na podstawie skali SCORE ryzyko wynoszące 10% lub więcej należy do kategorii bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego i oznacza co najmniej 10-procentowe ryzyko zgonu w 10-letniej obserwacji [6].

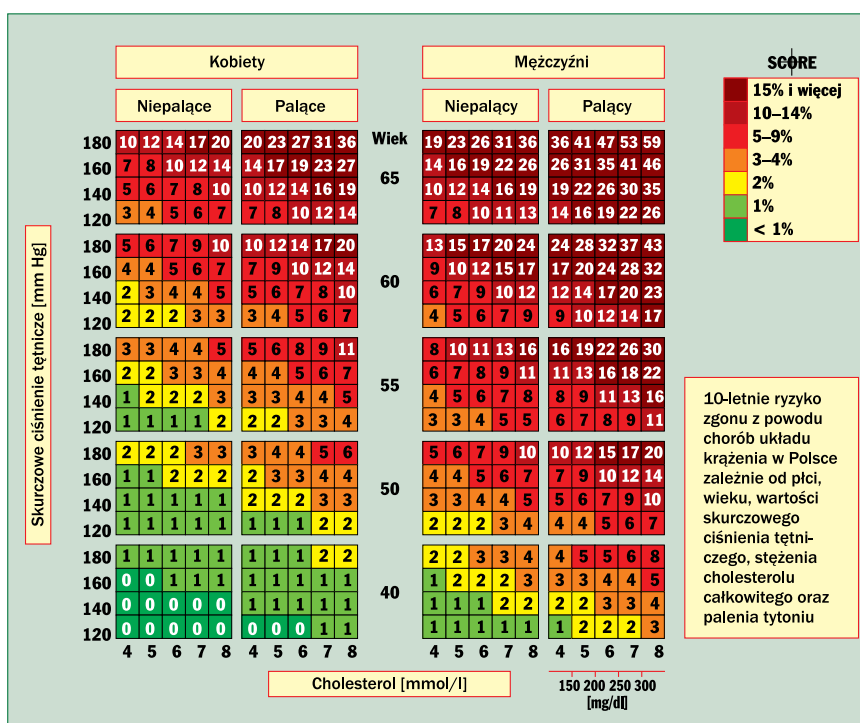
## CHOLESTEROL FRAKCJI LDL JAKO PODSTAWOWY CEL TERAPII HIPOLIPEMIZUJĄCEJ

Zapobieganie i leczenie hipercholesterolemii zawsze powinno być rozpatrywane w kontekście profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego [7]. Do podstawowych badań zalecanych w ocenie lipidów należy określenie stężeń: cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein cholesterol*) oraz cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein cholesterol*). **Podstawowym celem terapii hipolipemizującej jest cholesterol frakcji LDL.**

Wyróżnia się cztery kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego: **bardzo wysokie, wysokie, umiarkowane i niskie**. Do każdej kategorii przypisano docelowe wartości LDL. Wyniki dotychczasowych badań potwierdziły, że obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL może zapobiegać wystąpieniu chorób układu krążenia, w tym zgonu. Zalecenia dotyczące oznaczania profilu lipidowego w celu oceny całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego przedstawiono w tabeli 1 [6].



**Rycina 1.** Najczęstsze przyczyny zgonów w Polsce w latach 1990–2012 (dane GUS z 30.01.2014 r.); CVD (*cardiovascular disease*) — choroby układu sercowo-naczyniowego



Rycina 2. Skala SCORE — wersja dla Polski (źródło [6])

Tabela 1. Zalecenia (klasa zaleceń, poziom wiarygodności danych) dotyczące oznaczania profilu lipidowego u pacjentów (źródło [6])

## Oznaczenie profilu lipidowego jest wskazane u osób:

• z cukrzycą typu 2	I	C
• z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego	I	C
• z nadciśnieniem tętniczym	I	C
• palących tytoni	I	C
• ze wskaźnikiem masy ciała $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ lub obwodem w talii $> 94 \text{ cm}$ w przypadku mężczyzn, $> 80 \text{ cm}$ w przypadku kobiet	I	C
• obciążonych rodzinie przedwczesnym wystąpieniem chorób układu sercowo-naczyniowego	I	C
• z przewlekłą chorobą zapalną	I	C
• z przewlekłą chorobą nerek (CKD, <i>chronic kidney disease</i> )	I	C
• z rodzinną dyslipidemią w wywiadzie	I	C

Oznaczenie profilu lipidowego można rozważyć u mężczyzn  $> 40.$  r. i u kobiet  $> 50.$  r.

IIb C

Jak już wyżej zaznaczono, podstawowym celem terapeutycznym w leczeniu dyslipidemii jest cholesterol frakcji LDL. W celu oceny stężenia lipidów, jeśli jest to możliwe, próbkę krwi należy pobierać po 12 godzinach od ostatniego posiłku. Jednak ostatnie długotrwałe obserwacje pochodzące z badania NHANES III (*National Health and Nutrition Survey III*) wskazują, że nie tylko nie ma konieczności wykonywania badań na czczo, ale także — niezależnie od zastosowanej metody — uzyskane wyniki mają wartość rokowniczą. Rekrutację pacjentów do badania NHANES III prowadzono od 1988 do 1994 roku. Włączono do niego 4299 par dobranych pod względem podsta-

wowej charakterystyki klinicznej pacjentów, w których u jednej osoby dokonano pomiaru stężenia cholesterolu frakcji LDL na czczo ( $\geq 8 \text{ h}$  po posiłku), a u drugiej w czasie krótszym niż 8 godzin od ostatniego posiłku. Pacjentów obserwowano pod kątem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności całkowitej średnio przez 14 lat. Okazało się, że stężenia cholesterolu frakcji LDL oznaczone po posiłku miały podobną wartość predykcyjną, jak zbadane na czczo, i to zarówno w stosunku do ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak i śmiertelności całkowitej. Dowodzi to, że nie ma konieczności wykonywania oznaczeń stężenia cholesterolu frakcji

LDL na czczo, a uzyskane wyniki, niezależnie od metody, w równym stopniu pozwalają na ocenę i stratyfikację ryzyka sercowo-naczyniowego [8].

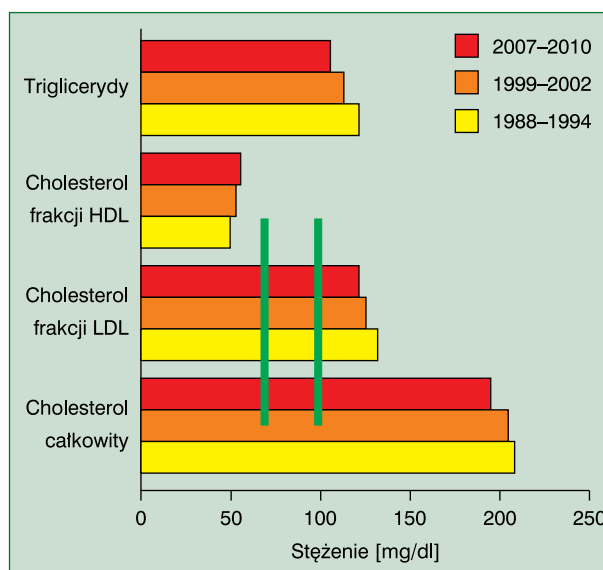
### JAKIE SĄ DOCELOWE WARTOŚCI CHOLESTEROLU FRAKCJI LDL?

Pacjenci, u których wystąpiła jawna klinicznie bądź potwierdzona w badaniach obrazowych lub czynnościowych choroba układu sercowo-naczyniowego, chorzy na cukrzycę, a także pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*), u których wartość przesączania kłębuszkowego wynosi poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, nie powinni być poddawani ocenie z użyciem skal oceny ryzyka, ponieważ ryzyko sercowo-naczyniowe w tych grupach należy uznać za bardzo wysokie. U chorych z grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca, umiarkowana lub ciężka CKD albo wartość SCORE  $\geq 10\%$ ) stężenie cholesterolu frakcji LDL powinno wynosić **mniej niż 70 mg/dl** lub, jeżeli tego celu nie można osiągnąć, obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL powinno wynosić **co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej**.

U osób z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (znacznie podwyższony poziom pojedynczego czynnika ryzyka, wyliczony SCORE na poziomie  $\geq 5\%$  i  $< 10\%$ ) powinno się rozważyć osiągnięcie stężenia cholesterolu frakcji LDL **poniżej 100 mg/dl**. Z kolei u pacjentów z grupy ryzyka umiarkowanego wartość cholesterolu LDL powinno się obniżyć **poniżej 115 mg/dl**. Do kategorii niskiego ryzyka zalicza się osoby, u których wartość SCORE jest niższa od 1%. **Warto też pamiętać o przeliczniku: stężenie cholesterolu [mg/dl] = mmol/l  $\times$  38,6, ponieważ niektóre laboratoria podają wynik w mg/dl, a inne w mmol/l** [6].

### OSIĄGANIE DOCELOWYCH WARTOŚCI CHOLESTEROLU FRAKCJI LDL PRZEZ PACJENTÓW

W ostatnich latach obserwuje się korzystny trend zmian w zakresie stężeń lipidów (ryc. 3) [9]. Niestety, jak wskazują wyniki najnowszych badań, wciąż zbyt mały odsetek pacjentów osiąga docelowe wartości cholesterolu frakcji LDL. Na podstawie ostatniej edycji badania EUROASPIRE IV, która dotyczyła skuteczności kontroli poszczególnych czynników ryzyka w grupie pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową, wykazano, że choć w ostatnich dziesięcioleciach odnotowano pewną poprawę, to jedynie 26% pacjentów osiąga docelowe, zaleca-



**Rycina 3.** Stężenia lipidów u dorosłych Amerykanów w latach 1988–2010 (na podstawie [9]); HDL (*high-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; LDL (*low-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości

ne wartości cholesterolu frakcji LDL wynoszące poniżej 70 mg/dl (ryc. 4) [10].

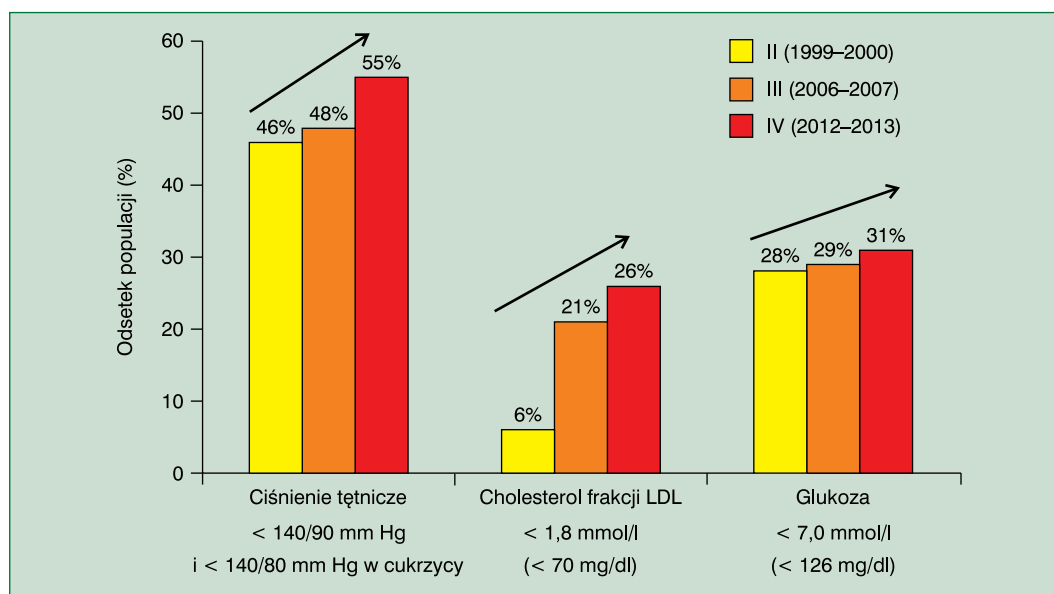
### STATYNY JAKO PODSTAWOWA GRUPA LEKÓW W LECZENIU HIPERCHOLESTEROLEMII

Statyny to podstawową grupą leków w leczeniu hipercholesterolemii. Ich działanie polega na hamowaniu reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA, *hydroxy-methylglutaryl coenzyme A*). Prowadzi to do obniżenia stężeń cholesterolu frakcji LDL, cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz do wzrostu stężenia cholesterolu frakcji HDL. Statyny, poza efektem hipolipemizującym, wykazują działanie plejotropowe, między innymi poprawiają funkcję śródbłonka, zwiększają syntezę tlenu azotu, stabilizują blaszkę miażdżycową, zmniejszają reakcję zapalną. Atorwastatyna i rosuvastatyna to dwie najskuteczniejsze statyny dostępne na polskim rynku farmaceutycznym, za pomocą których można osiągnąć zalecane wartości cholesterolu frakcji LDL [11]. Wpływ najczęściej stosowanych statyn na poszczególne frakcje cholesterolu zaprezentowano na rycinie 5 [11].

W celu osiągnięcia docelowych stężeń cholesterolu należy zastosować statynę w dawce do największej zalecanej lub największą tolerowaną dawkę.

### JAKĄ STATYNĘ WYBRAĆ DLA PACJENTA?

Statyny o silnym działaniu hipolipemizującym, takie jak atorwastatyna czy rosuvastatyna, powodują



Rycina 4. Wyniki badania EUROASPIRE IV (na podstawie [10])

istotną redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego. Wyniki dotychczasowych badań wykazały, że znaczne obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL wpływa nie tylko na obniżenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych i przedłużenie życia, ale także na zahamowanie rozwoju miażdżycy naczyń krwionośnych. Wyniki badań, takich jak: ASTEROID (*A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden*), REVERSAL (*Reversal of Atherosclerosis with Lipitor*) czy SATURN, dowiodły, że **zarówno atorwastatyna, jak i rosuwastatyna nie tylko hamują rozwój blaszki miażdżycowej, ale także powodują jej regresję**. Hamowanie rozwoju blaszki miażdżycowej w połączeniu z jej stabilizacją wpływa na ostateczny efekt kliniczny.

#### Atorwastatyna

Atorwastatyna to lek o udokumentowanej w wielu badaniach (m.in. ACCESS [*Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study*], ASCOT-LLA [*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm*], ARMYDA [*Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty*] czy PROVE IT-TIMI 22 [*The Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22*]) skuteczności w leczeniu hipercholesterolemii oraz mieszanej dyslipidemii, działający w sposób zależny od dawki. Efekt działania tego leku jest widoczny już po 2–4 tygodniach stosowania. Stosowana w zakresie dawek 10–80 mg atorwastatyna obniża stężenie cholesterolu frakcji LDL odpowiednio o 37–51%.

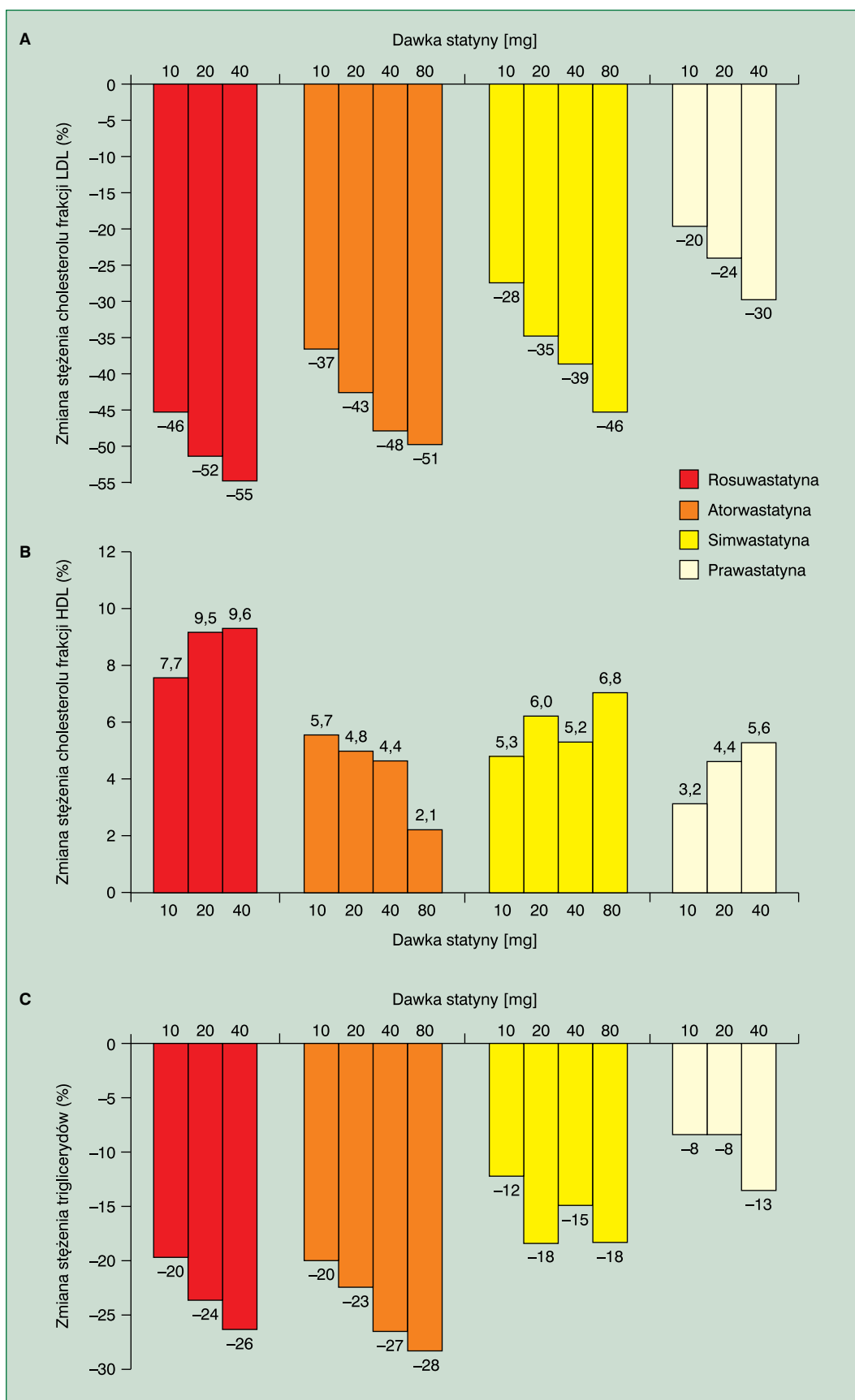
#### Rosuwastatyna

Rosuwastatyna nie tylko najskuteczniej obniża stężenie cholesterolu frakcji LDL, ale także najskuteczniej zwiększa stężenie „dobrego cholesterolu”, czyli HDL, co zaprezentowano na rycinie 5. Siła działania hipolipemizującego rosuwastatyny jest opisywana jako wartość 3:1 w stosunku do atorwastatyny. Stosowana w zakresie dawek 10–80 mg atorwastatyna obniża stężenie cholesterolu frakcji LDL odpowiednio o 46–55%.

#### KIEDY NALEŻY WYBRAĆ ATORWASTATYNĘ, A KIEDY ROSUWASTATYNĘ DLA PACJENTA?




Pamiętając, że hipercholesterolemia jest najbardziej rozpowszechnionym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce, a także o tym, że nadal zbyt mały odsetek pacjentów osiąga docelowe stężenia cholesterolu, należy dążyć do stosowania w codziennej praktyce tylko wymienionych wyżej statyn o silnym działaniu hipolipemizującym. Na rycinie 6 zaprezentowano propozycję pozycjonowania atorwastatyny oraz rosuwastatyny na podstawie stężenia cholesterolu frakcji LDL, obecności chorób współistniejących oraz całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Jak to ukazano na rycinie 6A, jednym z istotnych czynników branych pod uwagę przy wyborze statyny odpowiedniej dla danego pacjenta jest jego funkcja nerek. W tym roku ukazały się nowe wytyczne grupy *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) dotyczące zasad stosowania statyn u pacjentów z upośledzeniem



**Rycina 5.** Wpływ najczęściej stosowanych statyn na poszczególne frakcje cholesterolu: **A.** Cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein cholesterol*); **B.** Cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein cholesterol*); **C.** Triglicerydy (na podstawie [11])



A	
<b>atorwastatyna</b>	
Niewydolność nerek	
Zespół metaboliczny	
<b>rosuwastatyna</b>	
Niewydolność nerek	
Zespół metaboliczny	
Uszkodzenie wątroby	
Cukrzyca	
Bardzo wysokie LDL	

B

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

**Rycina 6A.** Wybór statyny na podstawie stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein cholesterol*) oraz chorób współistniejących (© Krzysztof J. Filipiak 2013); **B.** Wybór statyny na podstawie stężenia cholesterolu frakcji LDL oraz całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego (opracowano na podstawie [6]); A — atorwastatyna; R — rosuwastatyna

funkcji nerek. Graficznie zalecenia te przedstawiono na rycinie 7 [12].

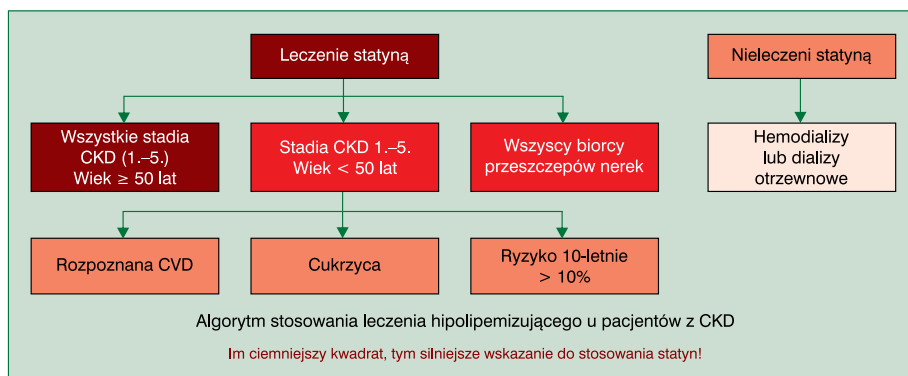
Konieczność stosowania statyn dotyczy bardzo dużej grupy chorych obciążonych tym czynnikiem ryzyka — już pierwsze stadium CKD i wiek 50 lat i więcej silnie skłaniają do zastosowania statyny. Jak jednak wiadomo z praktyki klinicznej, chorzy z upośledzeniem funkcji nerek często wymagają szczególnej uwagi oraz modyfikacji dawek leków. W kontekście stosowania dwóch omawianych statyn u pacjentów z CKD korzystniejsze wydaje się zastosowanie atorwastatyny, natomiast rosuwastatyna może być preferowana w przypadku występowania innego schorzenia — zaburzenia czynności wątroby.

### LIPIDOLOGIA — CO NOWEGO?

Wyniki najnowszych badań wskazują, że to jedynie statyny stanowią grupę leków hipolipemizujących korzystnie wpływających na rokowanie pacjentów. Przez lata lekarze byli świadkami wielu zmian w wytycznych dotyczących leczenia hipolipemizującego, obserwując jednocześnie, jak do powszechnego stosowania wchodzi, ale i jest wycofywanych, wiele leków, takich jak między

innymi ezetimib czy kwas nikotynowy. Dziś, na podstawie wiarygodnych danych naukowych, wiadomo, że z pożądanym wpływem na ryzyko sercowo-naczyniowe łączy się wyłącznie stosowanie statyn. Wykazano między innymi, że równoczesne zastosowanie kwasu nikotynowego i statyny, jakkolwiek nieznacznie bardziej niż monoterapia statyną, obniża stężenie cholesterolu frakcji LDL, nie wpływając na ryzyko sercowo-naczyniowe [13]. Podobnie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, których dotychczas leczono simwastatyną, zmiana leku na silną statynę (taką jak atorwastatyna czy rosuwastatyna) była korzystniejsza niż stosowanie mniej skutecznego leku w połączeniu z ezetimibem [14].

W kontekście znaczenia stosowania statyn, a tym samym znaczenia stężenia cholesterolu w patogenezie chorób człowieka, w ostatnim czasie pojawiają się doniesienia o znaczeniu podwyższonej wartości cholesterolu w rozwoju chorób nowotworowych — drugiej pod względem częstości po chorobach układu sercowo-naczyniowego przyczyny zgonów w Europie. W zaprezentowanych w tym roku wynikach badania ACALM (*Algorithm for Comorbidities, Associations, Length of stay and*



**Rycina 7.** Zasady leczenia hipolipemizującego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*) (na podstawie [12])

*Mortality*) dowiedziono związku hiperlipidemii z rozwojem raka piersi [15]. Protokół badania obejmował retrospektywną ocenę ryzyka u ponad miliona mieszkańców Wielkiej Brytanii. W tym czasie u 22 938 analizowanych kobiet zdiagnozowano hiperlipidemię, a u 9312 rozwinął się rak piersi. Wykazano, że nowotwór występował częściej u pacjentek obciążonych hiperlipidemią; ryzyko jego rozwoju u pacjentek z hiperlipidemią było o 64% wyższe niż u kobiet z prawidłowym stężeniem cholesterolu we krwi. Przypuszcza się, że może to być związane ze specyficznymi wymaganiami metabolicznymi guza i wynikającym z tego zapotrzebowaniem na metabolity cholesterolu [16]. Sami autorzy omawianego badania podkreślają, że w przyszłości, być może, uda się potwierdzić, że obniżenie stężenia cholesterolu, między innymi dzięki statynom, spowoduje obniżenie ryzyka wystąpienia nowotworu piersi.

## PODSUMOWANIE

Statyny są obecnie „złotym standardem” leczenia hipolipemizującego. Skuteczne statyny, takie jak atorwastatyna czy rosuvastatyna, powinny być uważane za jedyne z dostępnych na rynku leków, które są w stanie zapewnić prawidłową kontrolę wartości lipidogramu. Ponadto są to leki o działaniu plejotropowym, których stosowanie łączy się z szeroko rozumianym efektem wazoprotekcyjnym oraz redukcją ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelności.

## PIŚMIENNICTWO

- Nichols M., Townsend N., Scarborough P. i wsp. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 3028–3034.
- Szymański F.M., Filipiak K.J., Hryniewicz-Szymanska A. i wsp. The high risk of obstructive sleep apnea — an independent risk factor of erectile dysfunction in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *J. Sex Med.* 2011; 8: 1434–1438.
- Puchalski B., Szymański F.M., Kowalik R. i wsp. Sexual dysfunction in men in the first 9 months after myocardial infarction. *Psychiatr. Pol.* 2013; 47: 811–826.
- Szymański F.M., Filipiak K.J., Hryniewicz-Szymanska A. i wsp. Clinical characteristics of patients with acute coronary syndrome at high clinical suspicion for obstructive sleep apnea syndrome. *Hellenic J. Cardiol.* 2013; 54: 348–354.
- Szymański F.M., Puchalski B., Filipiak K.J. Obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, and erectile dysfunction: are they only coexisting conditions or a new clinical syndrome? The concept of the OSAFED syndrome. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2013; 123: 701–707.
- Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. i wsp. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1769–1818.
- Wood D., De Backer G., Faergeman O. i wsp. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 1434–1503.
- Doran B., Guo Y., Xu J. i wsp. Prognostic Value of fasting vs. non-fasting low density lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality: insight from the National Health and Nutrition Survey III (NHANES III). *Circulation* 2014 Jul 11. pii: CIRCULATIONAHA.114.010001 [złożone do druku].
- Carroll M.D., Kit B.K., Lacher D.A., Shero S.T., Mussolino M.E. Trends in lipids and lipoproteins in US adults, 1988–2010. *JAMA* 2012; 308: 1545–1554.
- Kotseva K. EUROASPIRE IV: clinical reality of coronary prevention in Europe: A comparison of EUROASPIRE II, III and IV surveys. ESC Congress 2013, Amsterdam.
- Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. i wsp. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 152–160.
- Tonelli M., Wanner C.; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann. Intern. Med.* 2014; 160: 182.
- HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray M.J., Haynes R., Hopewell J.C. i wsp. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 203–212.
- Pauriah M., Elder D.H., Ogston S. i wsp. High-potency statin and ezetimibe use and mortality in survivors of an acute myocardial infarction: a population-based study. *Heart* 2014; 100: 867–872.
- Potluri R., Lavu D., Uppal H., Chandran S. Hyperlipidaemia as a risk factor for breast cancer? *Frontiers in Cardiovascular Biology (FCVB)* 4.07.2014. Barcelona, Hiszpania. Abstrakt P740.
- Nelson E.R., Wardell S.E., Jasper J.S. i wsp. 27-Hydroxycholesterol links hypercholesterolemia and breast cancer pathophysiology. *Science* 2013; 342: 1094–1098.



## Komentarz

### Atorwastatyna *versus* rosuwastatyna — dwie najważniejsze statyny dla lekarza praktyka w 2014 roku

#### Atorvastatin *versus* rosuvastatin — two most important statins for doctors' practice in 2014

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Na blisko 6500 publikacji naukowych poświęconych atorwastatinie, indeksowanych w bazie MEDLINE *PubMed* (sierpień 2014), ich rekordowa liczba ukazała się w ostatnich trzech latach — 2011–2013. Podobnie w przypadku rosuwastatyny baza MEDLINE *PubMed*, odnotowując 2200 publikacji ukazujących się po wpisaniu hasła „rosuwastatyna” (różnica nie powinna nas dziwić; atorwastatyna jest starszym związkem, dłużej badanym i dłużej obecnym na rynku farmaceutycznym), wskazuje, że największa liczba badań z zastosowaniem tego leku ukazała się w dwóch ostatnich latach — 2012–2013.

Znamy, co prawda, statyny dłużej obecne na rynku (prawastatyna, lowastatyna, simwastatyna, fluwastatyna), ale ich rola sukcesywnie, od kilku lat, się zmniejsza za sprawą nowych wytycznych dotyczących leczenia dyslipidemii. W wytycznych tych przesunięto cele terapeutyczne dotyczące stężeń cholesterolu frakcji LDL do poniżej 115 mg/dl, poniżej 100 mg/dl oraz poniżej 70 mg/dl, odpowiednio, w odniesieniu do osób z grup niskiego/umiarkowanego ryzyka, wysokiego ryzyka oraz bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. W praktyce oznacza to, że w przypadku osób z grup wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka nie ma sensu próbować stosowania statyn starszych i mniej silnych niż atorwastatyna i rosuwastatyna. U osób z grupy ryzyka niskiego/umiarkowanego również można szybciej osiągnąć cel terapeutyczny, stosując mniejsze dawki obu najsilniejszych statyn.

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC  
I Katedra i Klinika Kardiologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa  
tel.: 22 599 19 58, faks: 22 599 19 57  
e-mail: krzysztof.filipiak@wum.edu.pl

Oba leki (atorwastatyna i rosuwastatyna) są obecnie najważniejszymi statynami, a — jak wynika z artykułu dra med. Filipa Szymańskiego — praktycznie można zrezygnować z innych statyn, bowiem odmiennosć tych dwóch związków (statyna lipofilna *v.* statyna hydrofilna; statyna bardziej przyjazna nerkom *v.* statyna bardziej przyjazna wątrobie; statyna lepiej przebadana w prewencji wtórnej *v.* statyna lepiej przebadana w prewencji pierwotnej) pozwala lekarzowi praktykowi na „żonglowanie” tymi statynami i dobieranie odpowiedniej dawki atorwastatyny lub rosuwastatyny dla określonego pacjenta, obejmując praktycznie całe spektrum chorych z dyslipidemią.

Co nowego o atorwastatinie i rosuwastatinie warto odnotować? Ramy tego komentarza nie pozwalają mi omówić tysięcy nowych artykułów naukowych, które ukazały się na temat obu tych statyn w ostatnich kilku latach. Postanowiłem więc dokonać subiektywnego wyboru trzech, moim zdaniem, najbardziej interesujących doniesień dotyczących atorwastatyny i trzech najbardziej interesujących doniesień o rosuwastatinie, jakie ukazały się w 2014 roku (proszę wziąć pod uwagę, że piszę ten komentarz na początku sierpnia 2014 r.).

Wybierając trzy najbardziej interesujące doniesienia o atorwastatinie w 2014 roku, zwróciłbym uwagę na: brazylijską pracę eksperymentalną poświęconą gojeniu ran z zastosowaniem atorwastatyny, randomizowane badanie kliniczne z zastosowaniem atorwastatyny przed zabiegami operacyjnymi oraz rejestrowe badanie wpływu statyn na ryzyko demencji. Celowo, z bogatego materiału badań opublikowanych dotąd w 2014 roku, wybrałem jedno badanie eksperymentalne, jedno badanie randomizowane, kliniczne i jedną analizę dużego rejestru pacjentów.

W niezwykle interesującej pracy eksperymentalnej brazylijscy autorzy badali wpływ atorwastatyny na gojenie się ran u szczurów [1]. Od dawna wiadomo, że statyny wywierają działanie przeciwzapalne, antyoksydacyjne i wazodylatacyjne, mogą również, dawkozależnie, wpływać na procesy angiogenezy. W omawianym badaniu wywoływano rozległą ranę grzbietu w czterech grupach szczurów, otrzymujących wcześniej: placebo doustnie, atorwastatynę doustnie, atorwastatynę powierzchniowo na ranę, atorwastatynę doustnie i powierzchniowo na ranę. We wszystkich trzech grupach otrzymujących atorwastatynę, rany goiły się lepiej niż w grupie otrzymującej placebo. Co interesujące, w grupach szczurów otrzymujących atorwastatynę obserwowano wzrost ekspresji, między innymi, białkowej kinazy B, kinazy syntetazy glukagonu typu 3, interleukiny 10, śródbłonkowej syntazy tlenku azotu, naczyniopochodnego czynnika wzrostu śródbłonkowego, co świadczyło o przyspieszeniu procesów regeneracji tkanek. W grupach otrzymujących atorwastatynę stwierdzano też mniejszą ekspresję parametrów zapalnych — interleukiny 6 oraz czynnika martwicy nowotworów typu alfa. Otwartym pozostaje pytanie, jak dalece można ekstrapolować wnioski z tych doświadczeń na próby projektowania podobnych badań u ludzi.

W zakresie eksperymentów medycznych pozostaje nam na razie poszerzanie swojej wiedzy w randomizowanych, prospektywnych badaniach klinicznych. Kolejne z takich badań opublikowano właśnie na łamach *Cardiology*. Xia i wsp. [2] w grupie 500 osób ze stabilną chorobą wieńcową poddawanych niekardiologicznym, nagłym zabiegom operacyjnym testowali, czy podanie dodatkowej dawki atorwastatyny przed zabiegiem poprawia rokowanie. Dodajmy, że ze względu na wywiad choroby wieńcowej wszyscy ci pacjenci już wcześniej przewlekłe przyjmowali statynę. W przebiegu badania 250 osób otrzymało dodatkową dawkę atorwastatyny, a 250 — placebo przed zabiegiem. U wszystkich po zabiegu kontynuowano podawanie atorwastatyny. Operowani, którzy otrzymali dodatkową dawkę atorwastatyny, rzadziej doświadczali zdarzeń sercowo-naczyniowych w 30-dniowej obserwacji (redukcja o 65% w analizie wieloczynnikowej), rzadziej występowało u nich pooperacyjne migotanie przedsionków, krócej pozostawili w szpitalu po zabiegu. Być może zatem, powinniśmy rutynowo podawać atorwastatynę każdemu pacjentowi z grupy ryzyka sercowo-naczynio-

wego przed zabiegiem, niezależnie od tego czy stosuje przewlekłe statynę.

Trzecia praca, którą dla Państwa wybrałem, dotyczy wpływu nie tylko atorwastatyny, ale zważywszy na fakt, że to ta statyna zaczyna dominować, wraz z rosuwastatyną, w naszych codziennych decyzjach terapeutycznych, warto się z nią zapoznać. W prestiżowym czasopiśmie internistycznym *Journal of Internal Medicine* opublikowano analizę narodowego rejestru zdrowotnego z Tajwanu [3]. Wybrano z niego losowo 100 000 osób po 65. roku życia, bez wcześniejszego rozpoznania demencji, analizując ewentualne stosowanie statyn przez 12 lat i ryzyko rozpoznania demencji. W końcowej analizie uwzględniono dane ponad 57 000 osób, które obserwowano średnio 12 lat. Grupy kontrolne dobierano z tego samego rejestru, stosując technikę *propensity score*, czyli dobierania grupy kontrolnej z ograniczeniem liczby zmiennych zakłócających, a więc technikę, która do pewnego stopnia niweluje brak randomizacji. Ryzyko rozwoju demencji okazało się odwrotnie korelować z zarówno z faktem przyjmowania statyn i całkowitą przyjętą ich dawką (skumulowanym czasem ich przyjmowania), jak i dawką przyjmowanej statyny. Autorzy wyciągnęli wniosek, że przyjmowanie statyn obniża ryzyko demencji, ale dotyczy to zwłaszcza sytuacji, gdy są przyjmowane odpowiednio długo i w odpowiednio dużej dawce. Z analizy wynikało, że zwłaszcza silne statyny — atorwastatyna i rosuwastatyna — mogą stanowić nowy oręż w zapobieganiu demencji u osób po 65. roku życia.

Mój własny „ranking” trzech najbardziej interesujących prac z zastosowaniem rosuwastatyny dotąd opublikowanych w 2014 roku wyglądałby następująco: badanie eksperymentalne nad wpływem rosuwastatyny na układ metaloproteinaz, kolejne badanie z zastosowaniem rosuwastatyny u chorych z ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) oraz ponowna analiza badania klinicznego CORONA (*Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure*) z zastosowaniem rosuwastatyny u pacjentów z niewydolnością serca.

Zacznijmy od badania z kręgu nauk podstawowych. Siddiqui i wsp. [4] w grupie myszy testowanych w typowych badaniach hipercholesterolemii oceniali wpływ rosuwastatyny na układ metaloproteinaz. To ważna grupa enzymów degradujących zręb łącznotkankowy zaangażowanych w przebudowę naczyń, serca, innych organów, destabilizację blaszki miażdżycowej, a więc wiele procesów związanych z chorobami układu sercowo-

-naczyniowego. Układ metaloproteinaz (MMP, *matrix metalloproteinase*) pozostaje pod „kontrolą” tkankowych inhibitorów metaloproteinaz (TIMP, *tissue inhibitor of MMP*), a wiele elementów tej łamigówki wciąż nie jest nam znanych.

Myszy pozbawione genu *ApoE* karmiono zwykłą dietą, dietą bogatocholesterolową lub dietą bogatocholesterolową z dodatkiem rosuwastatyny. Po okresie hodowli oceniano ekspresję wybranych MMP i TIMP w sercach tych zwierząt. Okazało się, że rosuwastatyna hamowała ekspresję dwóch rodzajów TIMP (TIMP-1, TIMP-2), wzmacniała ekspresję czynników wzrostowych i receptorów estrogenowych w mięśniu sercowym, nie wpływając na ekspresję MMP. Autorzy wyciągnęli wnioski, że rosuwastatyna, niezależnie od działań hipolipemizujących, wydaje się sprzyjać noeangiogenezie w miokardium, wywierając tym samym potencjalnie korzystny wpływ w chorobie wieńcowej.

Zainteresowani z pewnością śledzą „karierę” rosuwastatyny w chorobach zakaźnych, a zwłaszcza u chorych zakażonych HIV. Jak wiadomo, w tej populacji, obecnie przewlekle leczonej nowoczesnymi lekami przeciwwirusowymi, udaje się kontrolować wiramię i osiągać przeżycie podobne do przeżycia osób niezakażonych. Jednak zupełnie nowym problemem jest pojawienie się u osób przewlekle leczonych działań niepożądanych długotrwałej terapii, między innymi zaburzeń lipidowych, upośledzenia funkcji śródbrzońki czy przyspieszonej miażdżycy. Rosuwastatyna pod wieloma względami wydaje się statyną preferowaną w tej populacji, przede wszystkim ze względu na niższe ryzyko interakcji lekowych oraz mniej istotny od obserwowanego w przypadku innych statyn wpływ na wątrobę.

W opublikowanych niedawno wynikach badania SATURN-HIV (*The Stopping Atherosclerosis and Treating Unhealthy Bone with Rosuvastatin in HIV*) dowiedziano ponadto, że u osób zakażonych HIV, przewlekle leczonych antyretrowirusowo, podawanie rosuwastatyny ma dodatkowe działanie nefroprotekcyjne [5]. W badaniu tym 147 pacjentów ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL poniżej 130 mg/dl poddano randomizacji do podawania rosuwastatyny w dawce 10 mg/dobę lub 10 mg placebo. Już po pół roku leczenia w grupie przyjmującej rosuwastatynę obserwowano mniejszą redukcję kłębuszkowego przesączania nerkowego i obniżenie stężenia cystatyny C.

Prawdziwym „hitem” publikacji o rosuwastatynie w 2014 roku będzie jednak z pewnością ponowna analiza znanego badania CORONA [6]. Jak pamiętamy, kilka lat temu w badaniu tym nie udało się wykazać, by rosuwastatyna poprawiała rokowanie pacjentom z niewydolnością serca. W nowej ocenie tego materiału autorzy analizowali wpływ podawania rosuwastatyny na ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Kilku alternatywnymi metodami statystycznymi oceniano wpływ podawania rosuwastatyny na pierwszą i kolejne hospitalizacje z powodu niewydolności serca. W dużym materiale tego badania (1291 chorych przeżyło przynajmniej jedno zaostrzenie niewydolności serca wymagające hospitalizacji, spośród nich 750 tylko jedną taką hospitalizację; ogółem w badaniu CORONA odnotowano 2408 hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca) udowodniono, że podawanie rosuwastatyny obniża ryzyko takiego zdarzenia o 15–20%, co oznacza uchronienie przed 76 takimi hospitalizacjami na 1000 leczonych w okresie 33-miesięcznej obserwacji. To ważne wnioski na nowo otwierające dyskusję nad podawaniem statyn w niewydolności serca.

Jak widać, Q.E.A.D., w zakresie badań nad atrowastatyną i rosuwastatyną dzieje się bardzo wiele. Jeżeli chcemy na bieżąco śledzić te nowe doniesienia, musimy jednak znać podstawy obecnej wiedzy i aktualne miejsce tych dwóch statyn we współczesnej terapii. Wszystko to można odnaleźć w komentowanym artykule dra med. Filipa M. Szymańskiego.

#### Piśmiennictwo

1. Suzuki-Banhese V.F., Azevedo F.F., Araujo E.P. i wsp. Effect of atorvastatin on wound healing in rats. *Biol. Res. Nurs.* 2014 Jun 12. pii: 1099800414537348 [złożone do druku].
2. Xia J.I., Qu Y., Shen H., Liu X. Patients with stable coronary artery disease receiving chronic statin treatment who are undergoing noncardiac emergency surgery benefit from acute atorvastatin reload. *Cardiology* 2014; 128: 285–292.
3. Wu C.K.I., Yang Y.H., Lin T.T. i wsp. Statin use reduces the risk of dementia in elderly patients: a nationwide data survey and propensity analysis. *J. Intern. Med.* 2014 Apr 25. doi: 10.1111/joim.12262 [złożone do druku].
4. Siddiqui A.J.I., Gustafsson T., Sylven C., Crisby M. Rosuvastatin inhibits TIMP-2 and promotes myocardial angiogenesis. *Pharmacology* 2014; 93: 178–184.
5. Longenecker C.T., Hileman C.O., Funderburg N.T., McComsey G.A. Rosuvastatin preserves renal function and lowers cystatin C in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy: the SATURN-HIV Trial. *Clin. Infect. Dis.* 2014 Jul 11. pii: ciu523 [złożone do druku].
6. Rogers J.K., Jhund P.S., Perez A.C. i wsp. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail.* 2014; 2: 289–297.