

Marcin Barylski

Received: 17.02.2017
Accepted: 14.03.2017
Published: 31.03.2017

Monakolina i atorwastatyna w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych – próba pozycjonowania

Monacolin and atorvastatin in cardiovascular prevention – an attempt at positioning

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Marcin Barylski, FESC, Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, pl. Hallera 1, 90-647 Łódź, e-mail: mbarylski3@wp.pl

Department of Internal Diseases and Cardiological Rehabilitation, Medical University in Lodz, Łódź, Poland

Correspondence: Marcin Barylski, MD, PhD, FESC, Department of Internal Diseases and Cardiological Rehabilitation, Medical University in Lodz, Hallera Square 1, 90-647 Łódź, Poland, e-mail: mbarylski3@wp.pl

Streszczenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną przedwczesnych zgonów na świecie. Z kolei dyslipidemia to najczęściej występujący modyfikowalny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. Według badania NATPOL 2011 hipercholesterolemię definiowaną jako stężenie cholesterolu całkowitego co najmniej 190 mg/dl rozpoznaje się u 61% dorosłych Polaków. Podstawą interwencji służącej normalizacji stężenia cholesterolu jest postępowanie niefarmakologiczne – modyfikacja stylu życia, w tym przede wszystkim aktywność fizyczna i odpowiednia dieta. Statyny są najważniejszą i najczęściej stosowaną grupą leków w terapii zaburzeń lipidowych, a dowody na redukcję stężeń lipidów i poprawę rokowania dzięki kuracji tymi lekami są silne i jednoznaczne. Statyny należą do leków dobrze tolerowanych i bezpiecznych, o doskonale udokumentowanej w badaniach klinicznych skuteczności w zakresie prewencji pierwotnej i wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego. Pośrednim etapem między postępowaniem niefarmakologicznym a leczeniem statynami może być zastosowanie suplementu diety w postaci monakoliny K, zawartej w czerwonym ryżu drożdżowym, której skuteczność w obniżaniu stężenia cholesterolu potwierdzono w wielu randomizowanych badaniach klinicznych. W codziennej praktyce niejednokrotnie spotyka się pacjentów, którzy nie kwalifikują się do agresywnego leczenia hipolipemizującego, ale leczenie behawioralne nie przynosi u nich spodziewanego rezultatu. Wydaje się, że w takim przypadku może znaleźć zastosowanie terapia monakoliną K. Trzeba jednak z całą siłą podkreślić, iż monakolina K może być jedynie adiuwantem, a nie zastępstwem leczenia behawioralnego. W niniejszym opracowaniu przedstawiono potencjalne miejsce monakoliny K i atorwastatyny w nowoczesnej farmakoterapii kardiologicznej oraz podjęto próbę zdefiniowania docelowych grup pacjentów dla obu substancji.

Słowa kluczowe: monakolina, atorwastatyna, dyslipidemia, choroby układu sercowo-naczyniowego

Abstract

Cardiovascular diseases are the leading cause of premature death worldwide. Dyslipidemia, in turn, is the most common modifiable cardiovascular risk factor. According to NATPOL 2011, hypercholesterolaemia defined as total cholesterol of at least 190 mg/dL is diagnosed in 61% of adult Poles. Non-pharmacological management, i.e. lifestyle modification, including, in the first place, physical activity and a proper diet, is the basis of intervention aimed to normalise cholesterol levels. Statins are the most important and the most common class of agents in the treatment of lipid disorders and there is strong and clear evidence supporting their effects on lipid reduction and prognosis improvement. These agents are well tolerated and safe, and their efficacy in primary and secondary cardiovascular prevention was well-documented in clinical trials. The use of a dietary supplement in the form of monacolin K contained in the red yeast rice, whose efficacy in reducing cholesterol levels has been demonstrated in a number of randomised clinical trials, may be an intermediate stage between non-pharmacological treatment and statin therapy. In everyday practice, patients who do not qualify for aggressive lipid-lowering therapy, but show no desired effects when on behavioural therapy, are often encountered. It seems that monacolin K therapy may be used in such cases. However, it should be strongly emphasised that monacolin K may be only an adjuvant, and not a substitute for behavioural therapy. This paper presents the potential place of monacolin K and atorvastatin in modern cardiovascular pharmacotherapy, attempting to define target patient populations for both these substances.

Key words: monacolin, atorvastatin, dyslipidemia, cardiovascular diseases

ZABURZENIA GOSPODARKI LIPIDOWEJ – NAJCZĘSTSZY CZYNNIK RYZYKA CHOROÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH W POLSCE

Częstość występowania dyslipidemii w populacji polskiej oceniono w rejestrze NATPOL 2011⁽¹⁾. Badanie zostało przeprowadzone w reprezentatywnej grupie 1168 mężczyzn oraz 1245 kobiet w wieku 18–79 lat. Hipercholesterolemię definiowaną jako stężenie cholesterolu całkowitego (*total cholesterol*, TC) ≥ 190 mg/dl rozpoznano u 61,1% dorosłych Polaków. Częstość występowania stężenia cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) ≥ 115 mg/dl w całej badanej grupie wynosiła 57,8% (58,3% u mężczyzn i 57,3% u kobiet). Stężenie cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein cholesterol*, HDL-C) < 40 mg/dl stwierdzono u 35,2% mężczyzn, a < 45 mg/dl – u 22,2% kobiet. Podwyższone stężenie triglicerydów (*triglycerides*, TG) rozpoznano u 21,1% uczestników. Wśród osób z hipercholesterolemią aż 58,7% nie było świadomych występowania zaburzeń lipidowych, a 22% nie stosowało leczenia pomimo wiedzy na temat dyslipidemii. Jedynie u 10,9% badanych podjęte leczenie było skuteczne⁽¹⁾. Przeprowadzenie przesiewowych badań lipidogramu umożliwia odpowiednio wczesne wykrycie zaburzeń profilu lipidowego, zastosowanie odpowiedniego leczenia, a także monitorowanie terapii. Podstawowa ocena profilu lipidowego powinna obejmować ocenę stężenia TC, frakcji LDL i HDL oraz stężenia TG.

STRATYFIKACJA RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO PODSTAWĄ DO OKREŚLENIA DOCELOWEGO STĘŻENIA LDL-C

Aby umiejętnie dobrać rodzaj i dawkę statyny, należy w pierwszej kolejności zakwalifikować pacjenta do określonej grupy ryzyka sercowo-naczyniowego. O ile w prewencji pierwotnej jest to ułatwione dzięki tablicom EuroSCORE, o tyle w innych przypadkach stratyfikacja może nastręczać trudności. W prewencji pierwotnej Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) zaleca posługiwanie się tabelą PolSCORE, która nie została ujęta w wytycznych europejskich, ale jest wystandaryzowana dla potrzeb polskiej populacji (ryc. 1)⁽²⁾. W tabeli tej w uproszczeniu:

- białe cyfry na czerwonych polach odpowiadają pacjentom z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego;
- czarne cyfry na czerwonych polach odpowiadają pacjentom z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego;
- żółte i pomarańczowe pola odpowiadają pacjentom z grupy średniego ryzyka sercowo-naczyniowego;
- zielone pola odpowiadają pacjentom z grupy niskiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Według najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Society of Cardiology, ESC) i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (European Atherosclerosis Society, EAS) z 2016 roku

LIPID METABOLISM DISORDERS – THE MOST COMMON CARDIOVASCULAR RISK FACTOR IN POLAND

The incidence of dyslipidemia in the Polish population was assessed in NATPOL 2011⁽¹⁾. The study was conducted in a representative group of 1,168 men and 1,245 women aged between 18 and 79 years. Hypercholesterolaemia defined as total cholesterol (TC) ≥ 190 mg/dL was diagnosed in 61.1% of adult Poles. The rate of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ≥ 115 mg/dL was estimated at 57.8% throughout the group (58.3% in men and 57.3% in women). High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels < 40 mg/dL were found in 35.2% of men, and < 40 mg/dL in 22.2% of women. Increased triglyceride (TG) levels were observed in 21.1% of subjects. Up to 58.7% of patients with hypercholesterolaemia were unaware of lipid disorders, while 22% did not receive treatment despite being aware of dyslipidemia. The treatment was effective in only 10.9% of patients⁽¹⁾. Lipid profile screening allows for an early detection of lipid profile disorders, appropriate treatment implementation as well as treatment monitoring. The basic assessment of lipid profile should include TC, LDL, HDL and TG levels.

CARDIOVASCULAR RISK STRATIFICATION AS A BASIS FOR DETERMINING TARGET LDL-C LEVELS

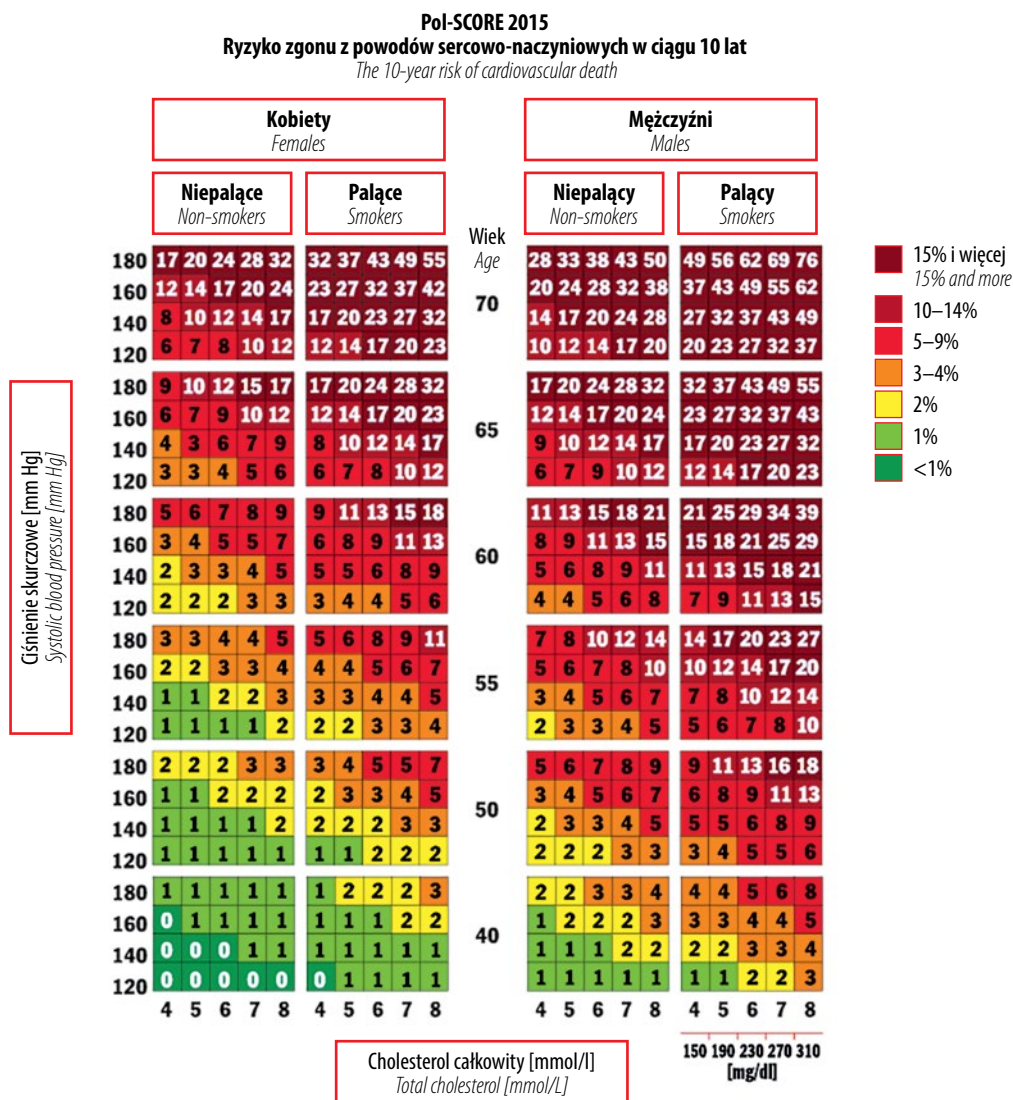
The patient should first be classified to a specific group of cardiovascular risk in order to choose appropriate type and dose of statin. In primary prevention, this is facilitated by EuroSCORE, however, stratification may be difficult in other cases. The Polish Cardiac Society recommends PolSCORE for primary prevention. Although the chart is not included in the European guidelines, it is standardised for Polish population (Fig. 1)⁽²⁾. In this table, in simple terms:

- white numbers in red fields correspond to patients in the group of very high cardiovascular risk;
- black figures in red fields correspond to patients in the group of high cardiovascular risk;
- yellow and orange fields correspond to patients in the group of moderate cardiovascular risk;
- green fields correspond to patients in the group of low cardiovascular risk.

According to the latest (2016) guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), four categories of cardiovascular risk are distinguished: very high, high, moderate and low⁽³⁾.

Very high cardiovascular risk is characteristic for individuals:

- with documented (coronary angiography, stress echocardiography, multiorgan computed tomography, scintigraphy) cardiovascular disease (CVD), a history of myocardial infarction, acute coronary syndrome, coronary revascularisation (coronary angioplasty, coronary artery bypass graft surgery), or ischaemic stroke;



Ryc. 1. Tablice SCORE skalibrowane dla polskiej populacji (Pol-SCORE 2015). Liczby w tabeli oznaczają ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat⁽²⁾

Fig. 1. SCORE charts calibrated for Polish population (Pol-SCORE 2015). The numbers in the table refer to the risk of cardiovascular death within the next 10 years⁽²⁾

wyróżnia się cztery kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego: bardzo duże, duże, umiarkowane i małe⁽³⁾.

Bardzo duże ryzyko sercowo-naczyniowe cechuje osoby:

- z udokumentowaną (koronarografia, echokardiografia obciążeniowa, tomografia komputerowa wielorzędowa, scyntygrafia) chorobą sercowo-naczyniową (cardiovascular disease, CVD), przebyłym zawałem serca, ostrym zespołem wieńcowym, po rewaskularyzacji tętnic wieńcowych (angioplastyka wieńcowa, pomostowanie aortalno-wieńcowe), po udarze niedokrwiennym mózgu;
- z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka (palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia) lub z powikłaniami narządowymi (białkomocz);
- z przewlekłą chorobą nerek z przesączaniem kłębuszkowym (glomerular filtration rate, GFR) <30 ml/min/1,73 m²;
- z wyliczonym na podstawie skali SCORE ryzykiem ≥10%.

- with diabetes and at least one risk factor (smoking tobacco, hypertension, dyslipidemia) or organ damage (proteinuria);
- with chronic kidney disease with glomerular filtration rate (GFR) <30 mL/min/1.73 m²;
- with SCORE risk ≥10%.

High cardiovascular risk is characteristic for individuals:

- with at least one strong risk factor (TC >310 mg/dL, severe hypertension);
- with diabetes, without additional cardiovascular risk factors and/or organ damage;
- with chronic kidney disease with GFR 30–59 mL/min/1.73 m²;
- with SCORE risk ≥5% and <10%.

Moderate cardiovascular risk is observed in individuals with a 10-year risk of CVD mortality estimated based on the SCORE ≥1% and <5%.

Duże ryzyko sercowo-naczyniowe cechuje osoby:

- u których stwierdza się występowanie jednego silnego czynnika ryzyka (stężenie TC >310 mg/dl, ciężkie nadciśnienie tętnicze);
- z cukrzycą bez dodatkowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub uszkodzeń narządowych;
- z przewlekłą chorobą nerek z GFR 30–59 ml/min/1,73 m²;
- z wyliczonym na podstawie skali SCORE ryzykiem ≥5% i <10%.

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

O małym ryzyku sercowo-naczyniowym mówi się wówczas, gdy ryzyko wyliczone według SCORE wynosi <1%⁽³⁾. Docelowe stężenie LDL-C u osób z grup małego i umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego powinno wynosić <115 mg/dl, u osób z grupy dużego ryzyka – <100 mg/dl (jeśli wyjściowa wartość LDL-C mieści się w przedziale 100–200 mg/dl i chory nie jest leczony statyną, należy zredukować stężenie LDL-C o co najmniej 50%), a u osób z grupy bardzo dużego ryzyka – <70 mg/dl (jeśli wyjściowa wartość LDL-C mieści się w przedziale 70–135 mg/dl i chory nie jest leczony statyną, należy zredukować stężenie LDL-C o co najmniej 50%)⁽³⁾.

Warto zauważyć, że wytyczne ESC/EAS 2016 uprościły, w stosunku do wytycznych z 2011 roku, podejmowanie decyzji terapeutycznych. Obecnie istnieją trzy możliwości postępowania (tab. 1):

- pozostawienie pacjenta bez leczenia, do dalszej kontroli i obserwacji;
- wdrożenie intensywnego postępowania niefarmakologicznego i ocena jego skuteczności po kilku tygodniach

Low cardiovascular risk is observed for SCORE <1%⁽³⁾.

Target LDL-C levels should be <115 mg/dL in low-to-moderate cardiovascular risk patients; <100 mg/dL in high cardiovascular risk patients (if baseline LDL-C levels range between 100 and 200 mg/dL and the patient does not receive statins, LDL-C levels should be reduced by at least 50%); <70 mg/dL in very high cardiovascular risk patients (if baseline LDL-C levels range between 70 and 135 mg/dL and the patient does not receive statins, LDL-C levels should be reduced by at least 50%)⁽³⁾.

It should be noted that ESC/EAS 2016 guidelines facilitated, compared to 2011 guidelines, making therapeutic decisions. Currently, three management strategies are available (Tab. 1):

- leaving the patient without treatment, for further monitoring and follow up;
- implementation of intensive non-pharmacological treatment and assessment of its efficacy after several weeks in order to make a final decision whether pharmacotherapy is needed;
- implementation of intensive non-pharmacological treatment with simultaneous statin therapy⁽³⁾.

MONACOLIN K – A DIETARY SUPPLEMENT OR A DRUG?

A history of statins

In 1973, two Japanese researchers, Akira Endō and Masao Kuroda, as well as their team, having investigated more than 6,000 microorganisms, mainly filamentous fungi,

Całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe (SCORE) <i>Total cardiovascular risk (SCORE)</i>	Stężenie LDL-C <i>LDL-C levels</i>				
	<70 mg/dl <1,8 mmol/l	70 – <100 mg/dl 1,8 – <2,5 mmol/l	100 – <155 mg/dl 2,5 – <4,0 mmol/l	155 – <190 mg/dl 4,0 – <4,9 mmol/l	≥190 mg/dl ≥4,9 mmol/l
<1%	Bez interwencji dotyczącej lipidów <i>No lipid intervention</i>	Bez interwencji dotyczącej lipidów <i>No lipid intervention</i>	Bez interwencji dotyczącej lipidów <i>No lipid intervention</i>	Bez interwencji dotyczącej lipidów <i>No lipid intervention</i>	Zmiana stylu życia, rozważenie farmakoterapii przy nieuzyskaniu kontroli <i>Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled</i>
≥1% i <5% ≥1% and <5%	Bez interwencji dotyczącej lipidów <i>No lipid intervention</i>	Bez interwencji dotyczącej lipidów <i>No lipid intervention</i>	Zmiana stylu życia, rozważenie farmakoterapii przy nieuzyskaniu kontroli <i>Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled</i>	Zmiana stylu życia, rozważenie farmakoterapii przy nieuzyskaniu kontroli <i>Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled</i>	Zmiana stylu życia, rozważenie farmakoterapii przy nieuzyskaniu kontroli <i>Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled</i>
≥5% i <10% ≥5% and <10%	Bez interwencji dotyczącej lipidów <i>No lipid intervention</i>	Zmiana stylu życia, rozważenie farmakoterapii przy nieuzyskaniu kontroli <i>Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled</i>	Zmiana stylu życia i niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii <i>Lifestyle intervention and immediate drug intervention</i>	Zmiana stylu życia i niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii <i>Lifestyle intervention and immediate drug intervention</i>	Zmiana stylu życia i niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii <i>Lifestyle intervention and immediate drug intervention</i>
≥10%	Zmiana stylu życia, rozważenie farmakoterapii przy nieuzyskaniu kontroli <i>Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled</i>	Zmiana stylu życia i niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii <i>Lifestyle intervention and immediate drug intervention</i>	Zmiana stylu życia i niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii <i>Lifestyle intervention and immediate drug intervention</i>	Zmiana stylu życia i niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii <i>Lifestyle intervention and immediate drug intervention</i>	Zmiana stylu życia i niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii <i>Lifestyle intervention and immediate drug intervention</i>

Tab. 1. Sposób postępowania w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego oszacowanego według SCORE i stężenia cholesterolu frakcji LDL⁽³⁾
Tab. 1. Management strategy depending on the cardiovascular risk estimated based on SCORE and LDL levels⁽³⁾

w celu ostatecznego zdecydowania, czy farmakoterapia jest potrzebna;

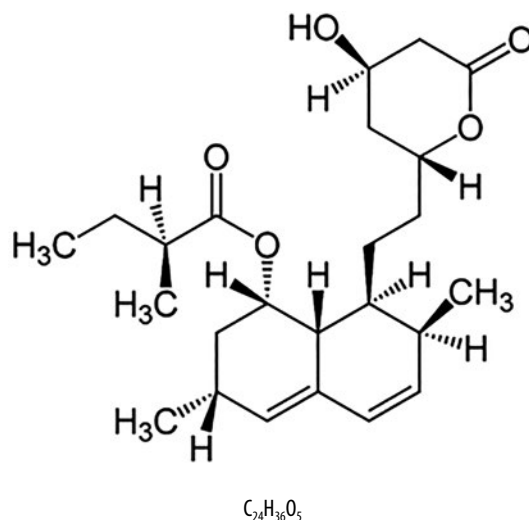
- wdrożenie intensywnego postępowania nefarmakologicznego równocześnie z rozpoczęciem farmakoterapii statyną⁽³⁾.

MONAKOLINA K – SUPLEMENT DIETY CZY LEK?

Historia statyn

W 1973 roku Japończycy Akira Endō i Masao Kuroda wraz z zespołem po przebadaniu ponad 6000 mikroorganizmów, głównie grzybów strzępkowych, wykazali, że substancja ML-236B, wydzielana przez *Penicillium citrinum* i nazwana później mewastatyną, zmniejsza stężenie TC i LDL-C w surowicy zwierząt laboratoryjnych i ludzi poprzez hamowanie końcowych szlaków biosyntezy cholesterolu⁽⁴⁾. W 1976 roku firma Merck & Co. wystąpiła do badaczy japońskich o dane dotyczące mewastatyny. Następnie powtórzono badania Endō i Kurody i uzyskano analogiczne wyniki⁽⁵⁾. W roku 1978 zespół Alfreda Albertsa wyizolował z produktów fermentacji *Aspergillus terreus* kolejny analog mewastatyny – mewinolinę⁽⁶⁾. **W 1979 roku Akira Endō wyizolował z pleśni *Monascus ruber*, a następnie opatentował statynę o nazwie monakolina K⁽⁶⁾. W tym samym roku uzgodniono, że mewinolina i monakolina K są w rzeczywistości tym samym związkiem, któremu nadano nazwę lowastatyna (ryc. 2).** W listopadzie 1980 roku lowastatynę opatentowano w Stanach Zjednoczonych, a we wrześniu 1987 roku została ona – jako pierwsza statyna – wprowadzona na rynek farmaceutyczny (pod nazwą Mevacor[®])⁽⁷⁾.

Badania nad mewastatyną i lowastatyną stały się punktem wyjścia do poszukiwań innych statyn. Podyktowane było to koniecznością stosowania coraz bardziej agresywnej terapii hipolipemizującej. Kolejne generacje statyn miały coraz silniejsze działanie, a jednocześnie pozostawały lekami bezpiecznymi. Pravastatyna została wyizolowana w 1986 roku przez Hirayamę i wsp. z bakterii *Nocardia autotrophica* (z moczu psów) jako aktywny metabolit mewastatyny. W 1991 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (U.S. Food and Drug Administration, FDA) zatwierdziła lek (jako produkt firmy Sankyo Pharma Inc. o nazwie handlowej Mevalotin[®]) do stosowania klinicznego. Prace nad inną statyną firma Merck/MSD rozpoczęła już w trakcie badań nad lowastatyną. W wyniku tych prac wyizolowano syntetyczną pochodną produktów fermentacji *Aspergillus terreus* o działaniu silniejszym od lowastatyny, którą nazwano simwastatyną i którą w grudniu 1991 roku FDA zatwierdziła do stosowania klinicznego (Zocor[®], MSD). Następnie w krótkich odstępach czasu pojawiły się kolejne statyny. Fluwastatyna, pierwsza syntetyczna statyna, została zatwierdzona do sprzedaży przez FDA w roku 1993 (Lescol[®], Novartis), atorwastatyna – w 1996 (Lipitor[®], Pfizer), ceriwastatyna – w 1997 (Lipobay[®], Bayer), a rosuwastatyna – w 2003 roku (Crestor[®], AstraZeneca) (ryc. 3)⁽⁷⁾.



Ryc. 2. Budowa chemiczna mewinoliny, monakoliny K i lowastatyny

Fig. 2. Chemical structure of mevinolin, monacolin K and lovastatin

demonstrated that a substance known as ML-236B, which is secreted by *Penicillium citrinum* and was later named mevastatin, reduces TC and LDL-C serum levels in laboratory animals and humans by inhibiting the final stage in cholesterol biosynthetic pathway⁽⁴⁾. In 1976, Merck & Co. contacted the Japanese researchers to obtain data on mevastatin. The study of Endō and Kuroda was repeated, and analogous results were obtained⁽⁵⁾. In 1978, a team led by Alfred Alberts isolated another mevastatin analogue, i.e. mevinolin, from the products of *Aspergillus terreus* fermentation⁽⁶⁾. **In 1979, Akira Endō isolated from the fungus *Monascus ruber* and later patented another statin named monacolin K⁽⁶⁾. It was agreed in the same year that mevinolin and monacolin K are in fact the same compound, which was named lovastatin (Fig. 2).** In November 1980, lovastatin was patented in the United States, and in September 1987 it became the first statin introduced into the pharmaceutical market (under the name Mevacor[®])⁽⁷⁾.

Studies on mevastatin and lovastatin became the starting point for a search for other statins. This resulted from the need to use increasingly aggressive lipid-lowering therapies. Successive generations of statins had stronger effects, but at the same time, they were safe. Pravastatin was isolated in 1986 by Hirayama *et al.* from *Nocardia autotrophica* (from canine urine) as an active metabolite of mevastatin. In 1991, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved the drug (as a product of Sankyo Pharma Inc. under the trade name Mevalotin[®]) for clinical use. Studies on another statin were initiated by Merck/MSD already during research on lovastatin. As a result, a synthetic derivative of *Aspergillus terreus* fermentation products with stronger effects compared to lovastatin, which was named simvastatin and was approved for clinical use in December 1991, was isolated (Zocor[®], MSD). This was followed

Czerwony ryż drożdżowy

Jedną z tradycyjnych odmian chińskiego ryżu jest czerwony ryż drożdżowy (*red yeast rice*, RYR), który w kuchni Bliskiego Wschodu służy jako barwnik lub przyprawa. Pozyskuje się go z fermentacji grzybów strzępkowych (*Monascus purpureus*) na wypolerowanym ryżu – właśnie z tych grzybów wyizolowano monakolinę K. Ziarna ryżu nasącza się wodą i gotuje na parze (aby przeprowadzić proces sterylizacji) lub od razu zaszczepia sporami grzyba. Zaszczepienie polega najczęściej na wymieszaniu ryżu ze sporami grzyba. Tak przyrządzony ryż trzeba inkubować przez kilka dni w temperaturze pokojowej. Po tym czasie jego zewnętrzna część będzie miała kolor buraczkowy, jądro zaś – jasnoczerwony. Chińczycy używali czerwonych drożdży z ryżu już prawie 2000 lat temu, zarówno jako pożywienia, jak i lekarstwa. Drożdże te są naturalnymi składnikami tradycyjnej kuchni chińskiej (m.in. słynnej kaczki po pekińsku). Wieloletnie obserwacje dotyczące spożycia tradycyjnej żywności chińskiej, która dostarcza produktów zawierających czerwone drożdże z ryżu, pokazują, że pod wpływem takiej diety znacząco spada stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL w surowicy krwi. Dotyczy to zarówno osób z prawidłowymi, jak i z podwyższonymi stężeniami wyjściowymi wymienionych parametrów⁽⁸⁾.

Skuteczność poparta dowodami

Działanie hipolipemizujące RYR stało się przedmiotem licznych obserwacji i analiz. Heber i wsp. przeprowadzili prospektywne, kontrolowane placebo badanie obejmujące 83 nieleczonych pacjentów z hipercholesterolemią⁽⁹⁾. U chorych przez 12 tygodni stosowano preparat RYR w dawce 2,4 g. Po 8 tygodniach w grupie przyjmującej RYR stężenie

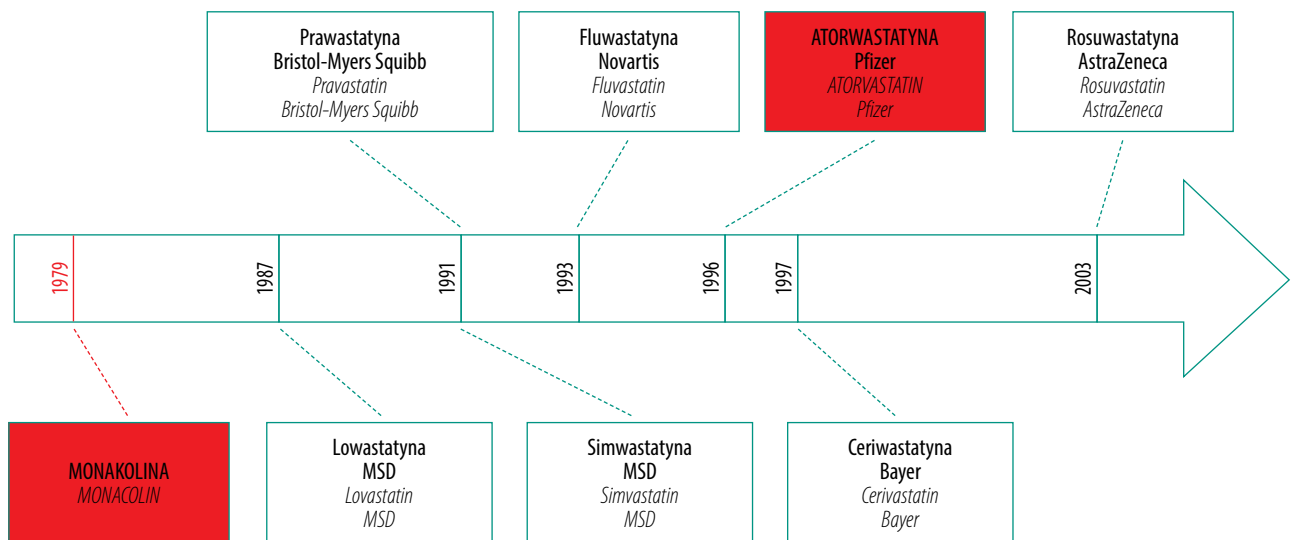
by the emergence of new statins at short time intervals. Fluvastatin, the first synthetic statin, was approved for marketing by the FDA in 1993 (Lescol®, Novartis), atorvastatin – in 1996 (Lipitor®, Pfizer), cerivastatin – in 1997 (Lipobay®, Bayer), and rosuvastatin – in 2003 (Crestor®, AstraZeneca) (Fig. 3)⁽⁷⁾.

Red yeast rice

Red yeast rice (RYR), which is used as a colouring agent or a spice in the Middle East, is one of the traditional varieties of Chinese rice. It is derived from the fermentation of filamentous fungi (*Monascus purpureus*) on polished rice – monacolin K was derived from these fungi. Rice grains are saturated with water and steamed (for the purpose of sterilisation) or immediately inoculated with fungal spores. Inoculation usually involves mixing rice with the spores. Thus prepared rice is incubated for a few days at room temperature. After this time, its external layer turns beetroot in colour, while the core is bright-red. The Chinese used the red rice yeast already 2,000 years ago, both as food and medication. These yeasts are natural ingredients of traditional Chinese cuisine (including the famous Peking duck). Long-term observations on the consumption of traditional Chinese cuisine, which provides products containing red rice yeast, show that such a diet significantly reduces total and LDL cholesterol serum levels. This applies both to individuals with normal and increased baseline levels of these parameters⁽⁸⁾.

Efficacy supported by evidence

The lipid-lowering activity of RYR became the subject of numerous observations and analyses. Heber *et al.* conducted a prospective, placebo-controlled study in 83 untreated



Ryc. 3. Historia statyn
Fig. 3. A history of statins

cholesterolu całkowitego wynosiło 208 ± 31 mg/dl, a w grupie otrzymującej placebo – 254 ± 36 mg/dl ($p < 0,001$). W grupie zażywającej preparat RYR obserwowano istotną redukcję stężenia TC w 12. tygodniu badania: 40 ± 21 mg/dl. W grupie placebo spadek ten wynosił 5 ± 20 mg/dl. Istotna różnica między grupą stosującą RYR a grupą placebo występowała również w stężeniu LDL-C. Po 12 tygodniach w grupie badanej stężenie LDL-C wynosiło 135 ± 27 mg/dl, a w grupie kontrolnej – 175 ± 33 mg/dl ($p < 0,001$). Zmniejszenie wartości LDL-C w surowicy obserwowano u niemal wszystkich pacjentów stosujących RYR (oprócz jednego); wynosiło ono 39 ± 19 mg/dl, natomiast w grupie przyjmującej placebo – 5 ± 22 mg/dl⁽⁹⁾. Skuteczność działania hipolipemizującego monakoliny K zawartej w czerwonym ryżu drożdżowym była oceniana także przez Lina i wsp. w randomizowanym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby⁽¹⁰⁾. Do badania włączono 79 pacjentów w wieku 23–65 lat z rozpoznaną dyslipidemią. Średnie stężenie LDL-C w chwili kwalifikacji do badania wynosiło 203,9 mg/dl (5,28 mmol/l). Grupa badana przez 8 tygodni otrzymywała 600 mg czerwonych drożdży (*Monascus purpureus*) raz dziennie, a grupa kontrolna – placebo. Zawartość inhibitorów syntezy cholesterolu w drożdżach oceniono na 1,16%, a monakolina K stanowiła 0,95% składu drożdży. Efektywnie pacjent otrzymywał 5,7 mg monakoliny K na dobę. Przełożyło się to na wyraźny efekt hipolipemizujący, najsilniej wyrażony w zakresie redukcji LDL-C. Po 8 tygodniach w grupie otrzymującej *Monascus purpureus* z ryżu stężenie LDL-C zostało zredukowane o 27,7%, TC – o 21,5%, TG – o 15,8%, apolipoproteiny B – o 26%; stężenie HDL-C i apolipoproteiny A wzrosło odpowiednio o 0,9% i 3,4%. Należy podkreślić, że liczba zdarzeń niepożądanych związanych z podawanym lekiem lub z placebo nie różniła się istotnie statystycznie między grupami⁽¹⁰⁾.

Gerards i wsp. dokonali oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatów RYR, przeprowadzając metaanalizę 20 randomizowanych badań klinicznych obejmujących 6663 pacjentów⁽¹¹⁾. Dawka RYR używana w poszczególnych badaniach wynosiła 1200–4800 mg na dobę, co odpowiadało 4,8–24 mg monakoliny K. W badaniach kontrolowanych placebo średnia redukcja stężenia cholesterolu wynosiła 39,4 mg/dl (1,02 mmol/l), a redukcja stężenia TG – 23 mg/dl (0,26 mmol/l). Zanotowano też niewielki wzrost stężenia HDL-C – o 2,7 mg/dl (0,07 mmol/l). W trzech z ocenianych badań porównywano zastosowanie dawki 10 mg monakoliny K z terapią statyną (prawastatyna 40 mg, simwastatyna 10 mg, lowastatyna 20 mg) – nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących działania hipolipemizującego porównywanych preparatów⁽¹¹⁾.

Kolejnej metaanalizy podjęli się Liu i wsp., którzy przeanalizowali wyniki 93 randomizowanych badań obejmujących ponad 9 tys. pacjentów⁽¹²⁾. Dowiedziono, że stosowanie preparatów zawierających monakolinę K wiązało się ze spadkiem stężenia LDL-C o 28,2 mg/dl (0,73 mmol/l), TC – o 35,2 mg/dl (0,91 mmol/l), TG – o 36,3 mg/dl

hypercholesterolaemic individuals⁽⁹⁾. They received RYR formulation at a dose of 2.4 g for 12 weeks. After 8 weeks, total cholesterol levels were 208 ± 31 mg/dL in the RYR group compared to 254 ± 36 mg/dL in placebo group ($p < 0.001$). A significant reduction in TC levels at week 12 of the study (40 ± 21 mg/dL) was observed in the RYR group. The decrease was estimated at 5 ± 20 mg/dL in placebo group. A significant difference between the RYR group and placebo group was also found for LDL-C levels. After 12 weeks, LDL-C was 135 ± 27 mg/dL in the study group and 175 ± 33 mg/dL in the control group ($p < 0.001$). A decrease in LDL-C serum levels was observed in almost all patients receiving RYR (except for one patient); it was 39 ± 19 mg/dL, while it was 5 ± 22 mg/dL in placebo group⁽⁹⁾.

The efficacy of the lipid-lowering activity of monacolin K contained in the red yeast rice was also assessed by Lin *et al.* in a randomised double-blind study⁽¹⁰⁾. The study included 79 patients aged between 23 and 65 years with known dyslipidemia. Mean LDL-C level at the time of enrolment for the study was 203.9 mg/dL (5.28 mmol/L). The study group received 600 mg of red yeast (*Monascus purpureus*) once daily for 8 weeks, while the control group received placebo. The yeast content of cholesterol synthesis inhibitors was estimated at 1.16%; monacolin K made up for 0.95% of yeast content. An effective dose of monacolin K received by the patients was 5.7 mg per day. This resulted in significant lipid-lowering effects, most strongly expressed in the reduction of LDL-C. After 8 weeks, LDL-C levels were reduced by 27.7%, TC by 21.5%, TG by 15.8%, and apolipoprotein B by 26% in the group receiving *Monascus purpureus* contained in rice, while the levels of HDL-C and apolipoprotein A increased by 0.9% and 3.4%, respectively. It should be noted that there was no statistically significant difference in the number of adverse events associated with the used drug or placebo between the groups⁽¹⁰⁾. Gerards *et al.* assessed the efficacy and safety of RYR formulations in their meta-analysis of 20 randomised clinical trials involving 6,663 patients⁽¹¹⁾. RYR doses used in these studies ranged between 1,200–4,800 mg per day, which corresponded to 4.8–24 mg of monacolin K. In placebo controlled trials, the mean reduction in cholesterol levels was 39.4 mg/dL (1.02 mmol/L), while TG reduction was 23 mg/dL (0,26 mmol/L). Also, slight increase in HDL-C levels by 2.7 mg/dL (0.07 mmol/L) was observed. Three of the assessed studies compared 10 mg monacolin K with statin therapy (pravastatin 40 mg, simvastatin 10 mg, lovastatin 20 mg) – no significant differences in lipid-lowering effects were found between compared formulations⁽¹¹⁾.

Another meta-analysis was performed by Liu *et al.*, who analysed 93 randomised trials involving more than 9,000 patients⁽¹²⁾. It was demonstrated that the use of formulations containing monacolin K was associated with a decrease in LDL-C levels by 28.2 mg/dL (0,73 mmol/L), TC by 35.2 mg/dL (0.91 mmol/L), TG by 36.3 mg/dL (0.41 mmol/L) as well as with a mean increase in HDL-C

(0,41 mmol/l), a także ze wzrostem stężenia HDL-C średnio o 5,8 mg/dl (0,15 mmol/l) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Według autorów metaanalizy wpływ preparatów zawierających monakolinę K na redukcję stężenia lipidów w surowicy był porównywalny do wpływu ekwiwalentnych dawek simwastatyny, atorwastatyny, prawastatyny i fluwastatyny. Skuteczność analizowanych preparatów monakoliny K okazała się większa od skuteczności kwasu nikotynowego i produktów zawierających oleje rybne⁽¹²⁾. Przeprowadzono również badania z zastosowaniem monakoliny K u chorych ze wskazaniami do leczenia hipolipemizującego, u których terapia statynami została przerwana z powodu działań niepożądanych. Halbert i wsp. ocenili skuteczność i bezpieczeństwo przyjmowania monakoliny w niewielkiej, liczącej 43 osoby grupie pacjentów z hipercholesterolemią⁽¹³⁾. Wcześniejsze leczenie hipolipemizujące z zastosowaniem statyny wiązało się z występowaniem mialgii. Chorzy zostali losowo przydzieleni do dwóch grup: jedna otrzymywała 20 mg prawastatyny, druga – 2400 mg preparatu zawierającego czerwony ryż drożdżowy (obie substancje były przyjmowane dwa razy na dobę). Efekty postępowania oceniono po 12 tygodniach. W grupie, w której stosowano monakolinę, obserwowano redukcję stężenia LDL-C o 30%, a u chorych leczonych prawastatyną – o 27%. Częstość nawrotów dolegliwości bólowych ze strony mięśni była niewielka, zbliżona w obu grupach (RYR – 5%, prawastatyna – 9%)⁽¹³⁾.

Wyniki dotychczasowych badań potwierdzają wysoki profil bezpieczeństwa monakoliny. Działania niepożądane zwykle mają charakter łagodny i pojawiają się z podobną częstotliwością co w grupach placebo, jednak znane są opisy przypadków ilustrujące możliwość wystąpienia miopatii⁽¹⁴⁾. Trzeba też pamiętać, że monakolina K może nasilać ryzyko powikłań leczenia statynami, w tym zwiększać częstość występowania miopatii. Nie należy zatem stosować jednocześnie statyny i monakoliny K.

Naturalne pochodzenie monakoliny jest jej niewątpliwą zaletą, utrudnieniem natomiast jest brak możliwości standaryzacji dawki, gdy statynę tę dostarcza się do organizmu w produkcie spożywczym – w postaci czerwonego ryżu drożdżowego. Zawartość monakoliny K może być bowiem istotnie różna w potrawach przygotowywanych według odmiennych receptur.

MIEJSCE MONAKOLINY W AKTUALNYCH WYTYCZNYCH

Potwierdzona w badaniach klinicznych skuteczność monakoliny K skutkowałą umieszczeniem jej w wytycznych ESC/EAS z 2011 roku oraz w najnowszych wytycznych dotyczących leczenia zaburzeń lipidowych z 2016 roku – wśród interwencji mających na celu redukcję stężeń TC i LDL-C^(3,15).

Do stosowania monakoliny K odnosi się także najbardziej aktualny i niewątpliwie najważniejszy polski dokument dotyczący leczenia i diagnozowania dyslipidemii, czyli II Deklaracja Sopotcka. Jest to stanowisko

by 5.8 mg/dL (0.15 mmol/L) compared to placebo group. According to the authors, the effects of monacolin K formulation on the reduction of serum lipid levels were comparable to the effects of equipotent doses of simvastatin, atorvastatin, pravastatin and fluvastatin. The efficacy of monacolin K formulations was higher compared to nicotinic acid and fish oil products⁽¹²⁾.

Studies using monacolin K in patients with indications for lipid-lowering therapy who discontinued statin therapy due to adverse effects were also conducted. Halbert *et al.* assessed the efficacy and safety of monacolin in a small group of 43 patients with hypercholesterolaemia⁽¹³⁾. Previous lipid-lowering therapy using statins was associated with myalgia. The patients were randomised into two groups: one group received pravastatin at a dose of 20 mg, the other group received 2,400 mg of formulation containing red yeast rice (both substances were administered twice daily). Outcomes were assessed after 12 weeks. Reduction in LDL-C levels by 30% was observed in monacolin group, while a 27% reduction was reported in pravastatin group. Recurrence rate for muscle pain was only minor, similar in both groups (RYR – 5%, pravastatin – 9%)⁽¹³⁾.

Previous studies support the high safety profile of monacolin. Adverse effects are usually mild and occur at a similar frequency as in placebo group, however, case reports describing possible myopathy are also known⁽¹⁴⁾. It should also be noted that monacolin K may increase the risk of statin therapy complications, including an increased risk of myopathy. Therefore, statin and monacolin should not be used simultaneously.

The natural origin of monacolin is undoubtedly an advantage, whereas the lack of standardised dosage for this statin administered in a food product, i.e. in the form of red yeast rice, seems problematic. This results from the fact that the content of monacolin K may vary across dishes prepared according to different recipes.

THE PLACE OF MONACOLIN IN THE CURRENT GUIDELINES

As a result of its efficacy confirmed in clinical trials, monacolin K was included in 2011 ESC/EAS guidelines as well as in the latest (2016) guidelines for the treatment of lipid disorders – among interventions aimed to reduce TC and LDL-C levels^(3,15).

The use of monacolin K was also mentioned in the most current and undoubtedly most important Polish document on the treatment and diagnosis of dyslipidemia, i.e. the 2nd Declaration of Sopot. This is an expert opinion supported by Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy (Sekcja Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, SFSN PTK) published in 2014 in “Kardiologia Polska.” Section 9 of the Declaration reads as follows: “Regardless of the type of lipid-lowering therapy, in the case of low and moderate-risk patients, but also in high cardiovascular

ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (SFSN PTK) i opublikowane w 2014 roku na łamach „Kardiologii Polskiej”. W 9. punkcie deklaracji napisano: „Niezależnie od rodzaju zastosowanej terapii hipolipemizującej, u osób z grupy małego i umiarkowanego ryzyka, a u pacjentów z niskim wyjściowym stężeniem LDL-C nawet z grupy dużego ryzyka CV, modyfikacja stylu życia może być jedyną, a w każdej innej sytuacji podstawową interwencją, uzupełnianą kolejnymi działaniami terapeutycznymi. Zastosowanie żywności funkcjonalnej może prowadzić do redukcji stężenia LDL-C o 10% (margariny z fitosterolami i fitostanolami), a **przy użyciu monakoliny, czerwonego sfermentowanego ryżu chińskiego można uzyskać redukcję LDL-C o 20%**. Podstawę piramidy modyfikacji lipidogramu i interwencji leczniczych w dyslipidemii stanowią: aktywność fizyczna i modyfikacja stylu życia, a jej wierzchołek – intensywna terapia silnymi statynami, ewentualnie farmakoterapia skojarzona” (ryc. 4)⁽¹⁶⁾.

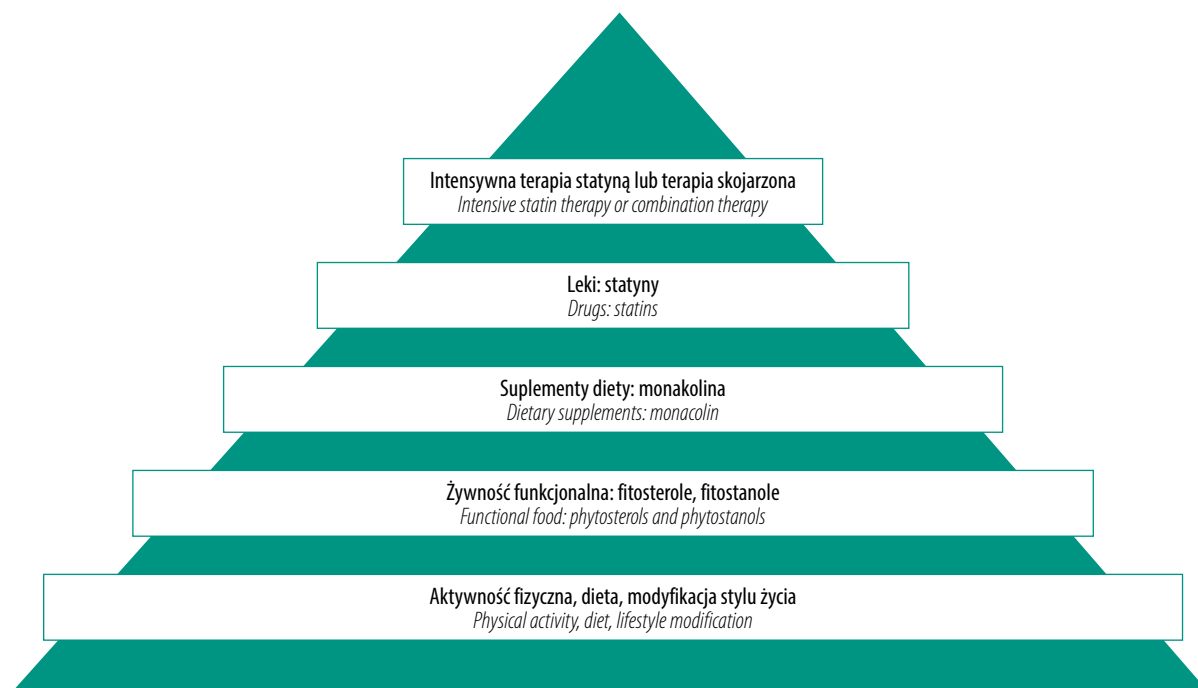
O CZYM WARTO PAMIĘTAĆ, CZYLI ATORWASTATYNA W WYBRANYCH BADANIACH KLINICZNYCH

W ostatnich latach atorwastatyna stosowana była szeroko w badaniach klinicznych – od tych dotyczących prewencji pierwotnej aż po te odnoszące się do ostrych zespołów wieńcowych. Wykazano korzyści płynące z przyjmowania atorwastatyny w przypadku stabilnej choroby wieńcowej, ostrych zespołów wieńcowych, nadciśnienia

risk patients with low baseline LDL-C levels, lifestyle modification may be the only and, in any other situation, the basic intervention, complemented by other therapeutic strategies. The use of functional food may lead to a 10% reduction in LDL-C levels (margarine with phytosterols and phytosterols), and **the use of monacolin, the red yeast rice, may result in a 20% reduction in LDL-C**. The basis of the pyramid for lipid profile modifications and therapeutic interventions in dyslipidemia is comprised of physical activity and lifestyle modification, whereas intensive statin therapy and, if necessary, combination therapy, are placed in the top of the pyramid” (Fig. 4)⁽¹⁶⁾.

WHAT TO REMEMBER – ATORVASTATIN IN SELECTED CLINICAL TRIALS

In recent years, atorvastatin has been widely used in clinical trials ranging from primary prevention to studies in patients with acute coronary syndromes. Benefits of atorvastatin have been demonstrated for stable coronary artery disease, acute coronary syndromes, hypertension and diabetes as well as in the prevention of atherosclerosis. Furthermore, it was shown that intensive therapy with high atorvastatin doses is associated with a higher reduction in inflammatory markers, and its strong pleiotropic properties have direct effects on cardiovascular risk reduction. Clinical trials with atorvastatin in ischaemic heart disease usually used maximum doses. In the TNT trial, LDL-C levels decreased to 77 mg/dL after an average of 4.9 years, which resulted in a 22% reduction in the



Ryc. 4. Piramida interwencji lipidowych proponowana w II Deklaracji Sopotkiej⁽¹⁶⁾
Fig. 4. A pyramid of lipid interventions proposed in the 2nd Declaration of Sopot⁽¹⁶⁾

tętniczego i cukrzycy oraz zapobiegania progresji miażdżycy. Ponadto stwierdzono, że intensywne leczenie wysokimi dawkami atorwastatyny wiąże się z większą redukcją wskaźników zapalenia, a jej silne właściwości plejotropowe bezpośrednio wpływają na spadek 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 poddawaniymi przezskórnej rewaskularyzacji wieńcowej. Skuteczność atorwastatyny w zapobieganiu incydentom niedokrwinnym była w tym badaniu porównywalna ze skutecznością angioplastyki połączonej z konwencjonalną farmakoterapią⁽¹⁸⁾. Duże dawki atorwastatyny (do 80 mg) zmniejszały i opóźniały występowanie dolegliwości dławicowych w badaniu **ALLIANCE** u osób z hipercholesterolemią i chorobą wieńcową⁽¹⁹⁾. W badaniu **MIRACL** atorwastatyna w dawce 80 mg na dobę podawana pacjentom przyjętym do szpitala z powodu ostrych zespołów wieńcowych (pierwsze podanie w ciągu 24–96 godzin od przyjęcia i kontynuacja leczenia przez 16 tygodni) o 26% zmniejszała 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 w dawce 80 mg, uzyskano 16-procentową redukcję wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon, zawał serca, udar mózgu, konieczność rewaskularyzacji, niestabilna dławica wymagająca hospitalizacji) w porównaniu z osobami leczonymi prawastatyną w dawce 40 mg⁽²¹⁾.

Niezwykle ważną rolę atorwastatyny u pacjentów z cukrzycą potwierdzono w badaniu **CARDS**, które ze względu na znamienne różnice między badanymi grupami zakończono 2 lata wcześniej, niż zamierzano. W grupie przyjmującej atorwastatynę w dawce 10 mg na dobę w porównaniu z grupą otrzymującą placebo stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko złożonego punktu końcowego, obejmującego łączne występowanie ostrego zespołu wieńcowego, rewaskularyzacji wieńcowej lub udaru mózgu⁽²²⁾. Badanie **CARDS** stało się podstawą do zarejestrowania atorwastatyny przez FDA 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 **ASCOT-LLA**, będącym pierwszą próbą kliniczną, w której opisano korzyści ze stosowania leczenia hipolipemizującego w prewencji pierwotnej choroby wieńcowej, wykazano 36-procentowy spadek częstości występowania zawału serca niezakończonego zgonem i zgonu z powodu choroby wieńcowej (pierwszorzędowy punkt końcowy),

end-point (acute coronary syndrome – by 20%, stroke – by 23%)⁽¹⁷⁾. The beneficial effects of atorvastatin (80 mg) were confirmed in the **AVERT** trial in patients compared to individuals undergoing transdermal coronary revascularisation. The study showed that the efficacy of atorvastatin in the prevention of ischaemic events was comparable to the efficacy of angioplasty combined with conventional pharmacotherapy⁽¹⁸⁾. High atorvastatin doses (up to 80 mg) reduced and delayed the onset of anginal symptoms in the **ALLIANCE** trial in hypercholesterolaemic patients with coronary artery disease⁽¹⁹⁾. In the **MIRACL** trial, atorvastatin administered at a dose of 80 mg per day in patients admitted to hospital due to acute coronary syndrome (first administration within 24–96 hours after admission followed by therapy continuation for 16 weeks) led to a 26% reduction in the risk of a recurrent episode of angina pectoris requiring hospitalisation⁽²⁰⁾. Convincing evidence of the efficacy of early lipid-lowering therapy was provided by the **PROVE IT-TIMI 22** trial. A 16% reduction in the primary end-point (death, myocardial infarction, stroke, the need for revascularisation, unstable angina pectoris requiring hospitalisation) was achieved in patients treated with 80 mg atorvastatin compared to those receiving pravastatin at a dose of 40 mg⁽²¹⁾.

The important role of atorvastatin in patients with diabetes was confirmed in the **CARDS** trial, which was completed two years earlier than planned due to significant differences between study groups. A significantly reduced risk of the composite endpoint including a simultaneous occurrence of acute coronary syndrome, coronary revascularisation or stroke, was observed in the group receiving atorvastatin at a dose of 10 mg per day vs. placebo group⁽²²⁾. The **CARDS** trial became the basis for atorvastatin approval granted by the FDA for the prevention of myocardial infarction and stroke in patients with type 2 diabetes with no ischaemic heart disease, but with other cardiovascular risk factors.

The **ASCOT-LLA** trial, which was the first clinical trial describing benefits of lipid-lowering therapy in the prevention of primary coronary artery disease, demonstrated a 36% reduction in the incidence of non-fatal myocardial infarction (primary endpoint), a 27% reduction in the number of strokes, a 29% decrease in the total number of coronary events, and a 21% decrease in the total number of complications and cardiovascular procedures in a group of patients aged between 40 and 79 years with hypertension and at least three risk factors, but without coexisting dyslipidemia, who received atorvastatin (10 mg) vs. placebo group⁽²³⁾.

SPARCL was the first and so far the only clinical trial assessing the efficacy of statin therapy in the secondary prevention of stroke. In the study, an 18% reduction in the relative risk of stroke, including a 22% reduction in the risk of ischaemic stroke, 26% reduction for transient ischaemic attack as well as 49% reduction in the risk of non-fatal myocardial infarction and 45% reduction in the risk of any revascularisation were observed after 5 years of atorvastatin therapy at a dose of 80 mg daily⁽²⁴⁾.

27-procentową redukcję liczby udarów mózgu, 29-procentowe zmniejszenie całkowitej liczby zdarzeń wieńcowych oraz 21-procentowy spadek całkowitej liczby powikłań i zabiegów sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów w wieku 40–79 lat z nadciśnieniem tętniczym i przynajmniej trzema 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 terapii atorwastatyną w dawce 80 mg na dobę zaobserwowano spadek ryzyka względnego udaru o 18%, w tym udaru niedokrwiennego o 22%, przemijającego ataku niedokrwiennego o 26% oraz ryzyka zawału serca niezakończzonego zgonem o 49% i ryzyka jakiegokolwiek rewaskularyzacji o 45%⁽²⁴⁾.

Publikacja tak korzystnych wyników badań z zastosowaniem atorwastatyny na przełomie stuleci i w pierwszej dekadzie XXI wieku spowodowała zakończenie ery badań statynowych z użyciem placebo u pacjentów z CVD.

MONAKOLINA K I ATORWASTATYNA – POTENCJALNE MIEJSCE W TERAPII HIPOLIPEMIZUJĄCEJ

Dla kogo monakolina K?

Przytoczone dane pochodzące z randomizowanych badań klinicznych potwierdzają skuteczność stosowania monakoliny K w celu redukcji stężenia cholesterolu we krwi. Opinia zawarta w oświadczeniu Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (European Food Safety Authority, EFSA) dotyczącym monakoliny K w sfermentowanym czerwonym ryżu potwierdza, że wykazano związek przyczynowo-skutkowy między spożywaniem monakoliny K w preparatach ze sfermentowanego czerwonego ryżu a utrzymaniem prawidłowego stężenia LDL-C we krwi. W dokumencie tym pojawiło się zalecenie, by osoby dorosłe z populacji ogólnej w celu uzyskania deklarowanego działania spożywały dziennie 10 mg monakoliny K pochodzącej z preparatów ze sfermentowanego czerwonego ryżu⁽²⁵⁾. Dostępne dane naukowe potwierdzają działanie hipolipemizujące monakoliny K, które pozwala na redukcję stężenia LDL-C o 10–20% w stosunku do wartości wyjściowej w przypadku dawki 10 mg, a nawet o ponad 30% w przypadku dawki 80 mg⁽²⁶⁾.

Grupę docelową, w której można wziąć pod uwagę zastosowanie monakoliny, stanowią pacjenci z grupy niskiego (<1% w skali SCORE) lub umiarkowanego (1–4% w skali SCORE) ryzyka sercowo-naczyniowego (tab. 1)⁽³⁾. Terapię monakoliną można ewentualnie rozważyć w grupie chorych dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, u których wyjściowe stężenie LDL-C nie przekracza 100 mg/dl, zwłaszcza gdy osoby te z różnych względów nie mogą zostać poddane terapii statyną lub odmawiają jej rozpoczęcia. Badania Halberta i wsp. wskazują, że również chorzy z mialgią postatynową bardzo dobrze tolerują leczenie wyciągiem z czerwonych drożdży⁽¹³⁾.

Publication of such favourable results of studies using atorvastatin at the turn of the centuries and the first decade of the twenty-first century ended the era of statin studies using placebo in patients with CVD.

MONACOLIN K AND ATORVASTATIN – THEIR POTENTIAL PLACE IN LIPID-LOWERING THERAPY

Monacolin K – for whom?

The cited data from randomised clinical trials confirm the efficacy of monacolin K in reducing serum cholesterol levels. The opinion in the statement of the European Food Safety Authority (EFSA) on monacolin K contained in red fermented rice confirms the causal relationship between consumption of monacolin K contained in fermented red rice products and maintaining normal blood LDL-C levels. The document contains a recommendation, according to which adults from the general population should consume 10 mg of monacolin K contained in fermented red rice formulations daily to achieve the declared effects⁽²⁵⁾. The available scientific data confirm the lipid-lowering effects of monacolin K, which allow for a 10–20% reduction in LDL-C levels relative to baseline for a dose of 10 mg, and even over 30% reduction for a dose of 80 mg⁽²⁶⁾. The target group, which may be considered for monacolin therapy, includes low (SCORE <1%) and moderate cardiovascular risk (SCORE 1–4%) patients (Tab. 1)⁽³⁾. Finally, monacolin therapy may be considered in high cardiovascular risk patients with baseline LDL-C levels not greater than 100 mg/dL, particularly those who for some reason cannot receive or refuse statin therapy. Halbert *et al.* demonstrated that red yeast extract is well-tolerated by patients with statin-induced myalgia⁽¹³⁾.

Atorvastatin – for whom?

Despite a positive tendency in both the increasing share in the market and the high frequency of using strong statins, less potent statins still make up for as much as 31% of prescribed lipid-lowering agents. However, the increasing trend for most potent statins will continue and it may be even said that in a few year's time the Polish "market of statins" will be entirely dominated by atorvastatin and rosuvastatin. This is a very positive phenomenon as only these two statins can ensure lipid profile normalisation in most individuals with dyslipidemia, thus safely correcting the cardiovascular risk, which may have significant effects on the length and quality of life in many patients.

It seems reasonable and logical that atorvastatin should replace the less potent simvastatin, especially given the negative recommendation for high simvastatin doses (80 mg). When target LDL-C levels are not reached using simvastatin dose of 40 mg, a switch to a more potent molecule is an alternative. Atorvastatin 40 mg or rosuvastatin 10–20 mg is an equivalent of simvastatin 80 mg.

Dla kogo atorwastatyna?

Chociaż w ostatnich latach występuje korzystna tendencja do wzrostu udziału w rynku i częstości stosowania silnych statyn, to nadal aż 31% przepisywanych leków hipolipemizujących stanowią słabiej działające statyny. Trend wzrostowy dotyczący najsilniejszych statyn będzie jednak trwać i można śmiało stwierdzić, że za kilka lat „rynek statyn” w Polsce będzie w całości opanowany przez atorwastatynę i rosuvastatynę. 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 licznych chorych. Wydaje się uzasadnione i logiczne, by atorwastatyna zastępowała słabszą simwastatynę – szczególnie z uwagi na negatywną rekomendację dla stosowania wysokich dawek simwastatyny (80 mg). Gdy przy dawce simwastatyny 40 mg nie udaje się osiągnąć docelowych wartości LDL-C, alternatywę stanowi zamiana leku na molekułę o silniejszym działaniu. Odpowiednikiem 80 mg simwastatyny jest atorwastatyna w dawce 40 mg lub rosuvastatyna w dawce 10–20 mg. Doniesienia z prób klinicznych **PLANET I** i **PLANET II** różnicowały statyny pod względem ochronnego wpływu na nerki: atorwastatyna w dawce dobowej 80 mg działała korzystniej na czynność nerek niż porównywana rosuvastatyna w dawce 40 mg⁽²⁷⁾. Ponadto w innym badaniu – randomizowanym, prospektywnym, spełniającym kryteria *head-to-head* (porównanie „lek do leku” w obrębie tej samej grupy), wykonanym metodą podwójnie zaślepionej próby – w którym porównywano stosowanie 40 mg rosuvastatyny i 80 mg atorwastatyny (badanie **SATURN**), zaobserwowano ponad dwukrotnie więcej przypadków białkomoczu

Reports from **PLANET I** and **PLANET II** trials differentiated statins in terms of their protective effects on the kidneys: atorvastatin at 80 mg is more beneficial for the renal function compared to rosuvastatin at 40 mg⁽²⁷⁾. Furthermore, in another study – a randomized, prospective, head-to-head, double-blind trial comparing 40 mg rosuvastatin and 80 mg atorvastatin (**SATURN**), more than twice as many cases of proteinuria were observed among patients receiving rosuvastatin compared with those on atorvastatin (3.8% vs. 1.7%)⁽²⁸⁾.

The above facts derived from randomised studies seem to favour atorvastatin as a kidney-friendly statin, especially since rosuvastatin may impair renal function and is contraindicated in renal failure with creatinine clearance below 30 mL/min/1.73 m² as well as in patients on dialysis. Nevertheless, we should remember about the risk of simplification of many phenomena that accompany the administration of statins as well as bear in mind that similar statements are not set forth *expressis verbis* in the 2016 guidelines on dyslipidemia.

Achieving target LDL-C levels using a statin, which guarantees or at least allows to get closer to this result, is the ultimate goal, as clearly highlighted in the current European Guidance Document on the management in dyslipidemia. Furthermore, the division into primary and secondary prevention is relatively clearly abandoned, replacing these two terms with the distinction of patients at very high or high cardiovascular risk. However, with the excellent evidence-based medicine, we could attempt at atorvastatin positioning and defining the target groups of patients.

The potential indications for the inclusion of monacolin K and atorvastatin are presented in Tab. 2. The place of both

Monakolina <i>Monacolin</i>	Atorwastatyna <i>Atorvastatin</i>
Pacjenci z grupy niskiego ryzyka sercowo-naczyniowego (<1% w skali SCORE) <i>Low cardiovascular risk patients (SCORE <1%)</i>	Prewencja pierwotna <i>Primary prevention</i> ASCOT-LLA
Pacjenci z grupy umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego (1–4% w skali SCORE) <i>Moderate cardiovascular risk patients (SCORE 1–4%)</i>	Prewencja wtórna (stabilna choroba wieńcowa, zawał serca, udar mózgu) <i>Secondary prevention (stable coronary artery disease, myocardial infarction, stroke)</i> ACCESS, ALLIANCE, ARBITER, ARMYDA-ACS, ARMYDA-RECAPTURE, AVERT, ESTABLISH, MIRAQL, PROVE IT-TIMI 22, REVERSAL, SPARCL, TNT
Pacjenci z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, u których wyjściowe stężenie LDL-C nie przekracza 100 mg/dl, zwłaszcza gdy nie mogą podjąć lub odmawiają terapii statyną <i>High cardiovascular risk patients with baseline LDL-C levels not greater than 100 mg/dL, particularly if cannot receive or refuse statin therapy</i>	Pacjenci z niewydolnością nerek <i>Patients with renal failure</i> PLANET I, PLANET II, SATURN
Mialgia postatynowa <i>Statin-induced myalgia</i>	Zespół metaboliczny <i>Metabolic syndrome</i> COMETS
	Cukrzyca <i>Diabetes</i> ASSET, CARDS, TNT

Tab. 2. Potencjalne wskazania do stosowania monakoliny i atorwastatyny w praktyce klinicznej

Tab. 2. Potential indications for monacolin and atorvastatin in clinical practice

Całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe (SCORE) <i>Total cardiovascular risk (SCORE)</i>	Stężenie LDL-C <i>LDL-C levels</i>				
	<70 mg/dl <1,8 mmol/l	70 – <100 mg/dl 1,8 – <2,5 mmol/l	100 – <155 mg/dl 2,5 – <4,0 mmol/l	155 – <190 mg/dl 4,0 – <4,9 mmol/l	≥190 mg/dl ≥4,9 mmol/l
<1%	Bez interwencji <i>No intervention</i>	Bez interwencji <i>No intervention</i>	Monakolina <i>Monacolin</i>	Atorwastatyna <i>Atorvastatin</i>	Atorwastatyna <i>Atorvastatin</i>
≥1% i <5% ≥1% and <5%	Monakolina <i>Monacolin</i>	Monakolina <i>Monacolin</i>	Monakolina <i>Monacolin</i>	Atorwastatyna <i>Atorvastatin</i>	Atorwastatyna <i>Atorvastatin</i>
≥5% i <10% ≥5% and <10%	Monakolina <i>Monacolin</i>	Monakolina <i>Monacolin</i>	Atorwastatyna <i>Atorvastatin</i>	Atorwastatyna <i>Atorvastatin</i>	Atorwastatyna <i>Atorvastatin</i>
≥10%	Atorwastatyna <i>Atorvastatin</i>	Atorwastatyna <i>Atorvastatin</i>	Atorwastatyna <i>Atorvastatin</i>	Atorwastatyna <i>Atorvastatin</i>	Atorwastatyna <i>Atorvastatin</i>

Tab. 3. Potencjalne miejsce monakoliny K i atorwastatyny w terapii dyslipidemii w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego oszacowanego według SCORE i stężenia cholesterolu frakcji LDL⁽³⁾

Tab. 3. The potential place of monacolin K and atorvastatin in the treatment of dyslipidemia depending on the cardiovascular risk estimated based on SCORE and LDL cholesterol levels⁽³⁾

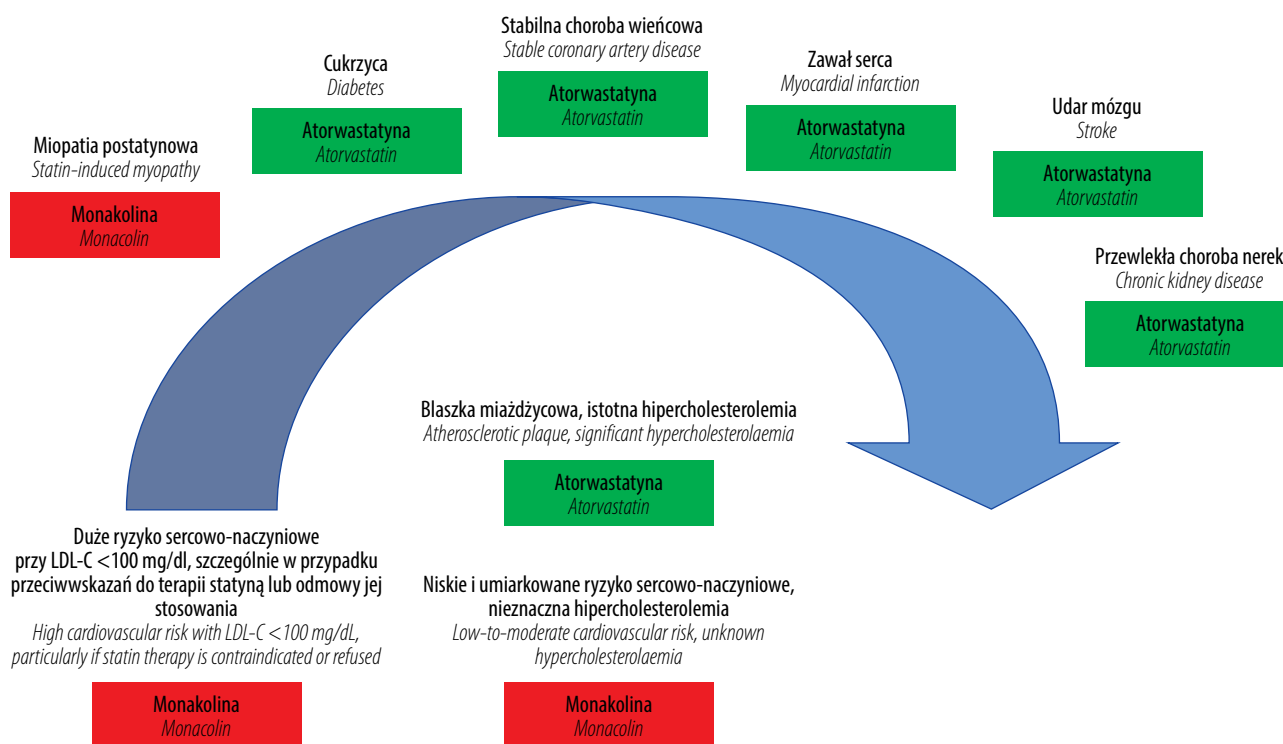
u chorych leczonych rosuwastatyną niż u tych przyjmujących atorwastatynę (3,8% vs 1,7%)⁽²⁸⁾.

Powyższe fakty, zaczerpnięte z randomizowanych badań, wydają się sprzyjać atorwastatynie jako „nerkoprzyjaznej” statynie, tym bardziej że rosuwastatyna może upośledzać funkcję nerek i jest przeciwwskazana w niewydolności nerek przy klirensie kreatyniny poniżej 30 ml/min/1,73 m², a także u pacjentów dializowanych. Trzeba wszakże pamiętać o ryzyku uproszczenia wielu zjawisk towarzyszących podawaniu tych statyn oraz mieć na uwadze, iż podobne sformułowania nie padają *express verbis* w wytycznych dotyczących dyslipidemii z 2016 roku.

these substances in the treatment of dyslipidemia is also shown in Tab. 3 and Fig. 5, which shows their potential use at each level of lipid disorders in the context of continuous cardiovascular events.

Conflict of interest

The author received lecture honoraria and participated in the advisory board of the following manufacturers of lipid-lowering drugs: EGIS, KRKA, MSD, MYLAN, SANDOZ, SANOFI.



Ryc. 5. Możliwe zastosowanie monakoliny K i atorwastatyny na każdym poziomie zaburzeń lipidowych w kontekście kontinuum zdarzeń sercowo-naczyniowych

Fig. 5. Possible use of monacolin K and atorvastatin at each level of lipid disorders in the context of continuous cardiovascular events

Nadrzędnym celem, co dobitnie podkreślono w obowiązującym europejskim dokumencie na temat postępowania w dyslipidemii, jest uzyskanie docelowego stężenia LDL-C przy użyciu statyny, która taki wynik gwarantuje lub pozwala się do niego zbliżyć. Ponadto dość zdecydowanie odchodzi się od podziału na prewencję pierwotną i wtórną, zastępując te określenia wyróżnieniem chorych z grupy bardzo dużego bądź dużego ryzyka sercowo-naczyniowego. Jednakże mając do dyspozycji doskonale dowody EBM (*evidence-based medicine*, medycyna oparta na dowodach), można byłoby pokusić się o próbę pozycjonowania atorwastatyny i zdefiniować docelowe grupy pacjentów. Potencjalne wskazania do włączenia monakoliny K i atorwastatyny przedstawiono w tab. 2. Miejsce obu substancji w terapii dyslipidemii zaprezentowano również w tab. 3 oraz na ryc. 5, ukazującej ich możliwe zastosowanie na każdym poziomie zaburzeń lipidowych w kontekście kontinuum zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Konflikt interesów

Autor otrzymywał honoraria wykładowe i brał udział w advisory boards następujących producentów leków hipolipemizujących: EGIS, KRKA, MSD, MYLAN, SANDOZ, SANOFI.

Piśmiennictwo / References

- Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B *et al.*: Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. *Kardiologia* 2016; 74: 213–223.
- Zdrojewski T, Jankowski P, Bandosz P *et al.*: Nowa wersja systemu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i tablic SCORE dla populacji Polski. *Kardiologia* 2015; 73: 958–961.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G *et al.*: Authors/Task Force Members; Additional Contributor: 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.
- Endo A: The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* 1992; 33: 1569–1582.
- Banach M, Filipiak KJ, Opolski G: Historia statyn. In: Banach M, Filipiak KJ, Opolski G (eds.): Aktualny stan wiedzy na temat statyn. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2008.
- Endo A: The origin of the statins. 2004. *Atherosclerosis Suppl* 2004; 5: 125–130.
- Williams O, Jacks AM, Davis J *et al.*: Case 10: Merck (A): Mevacor. In: Afuah A (ed.). *Innovation Management – Strategies, Implementation, and Profits*. Oxford University Press, New York 1998.
- Cunningham E: Is red yeast rice safe and effective for lowering serum cholesterol? *J Am Diet Assoc* 2011; 111: 324.
- Heber D, Yip I, Ashley JM *et al.*: Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 231–236.
- Lin CC, Li TC, Lai MM: Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice in subjects with hyperlipidemia. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 679–686.
- Gerards MC, Terlouw RJ, Yu H *et al.*: Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain – a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2015; 240: 415–423.
- Liu J, Zhang J, Shi Y *et al.*: Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med* 2006; 1: 4.
- Halbert SC, French B, Gordon RY *et al.*: Tolerability of red yeast rice (2,400 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily) in patients with previous statin intolerance. *Am J Cardiol* 2010; 105: 198–204.
- Mueller PS: Symptomatic myopathy due to red yeast rice. *Ann Intern Med* 2006; 145: 474–475.
- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; Reiner Z, Catapano AL, De Backer G *et al.*; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008–2010 and 2010–2012 Committees: 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.
- Wożakowska-Kapłon B, Filipiak KJ, Mamcarz A *et al.*: Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce – II Deklaracja Sopotka. Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia* 2014; 72: 847–853.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD *et al.*; 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.
- Pitt B, Waters D, Brown WV *et al.*; Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators: Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 70–76.
- 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.
- Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M *et al.*: 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.
- Ray KK, Cannon CP, McCabe CH *et al.*; PROVE IT-TIMI 22 Investigators: 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.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN *et al.*; CARDS investigators: 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.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR *et al.*; ASCOT investigators: 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.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd *et al.*; 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.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA): Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 1648, 1700) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J* 2011; 9: 2304.
- Sobień B, Kopeć G, Podolec P: Statyny. In: Podolec P (ed.): *Podręcznik Polskiego Forum Profilaktyki*. Tom 2. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010: 659–666.
- 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.
- Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ *et al.*: Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 2078–2087.