

Short Term Comparison Between Safety and Efficacy of Rosuvastatin 40 mg and Atorvastatin 80 mg in Patients with Acute Coronary Syndrome

Shaimaa Ahmed Mostafa*, Khalid Elrabat, Mohamed Mahrous, Marwa Kamal

Benha University, Faculty of Medicine, Cardiovascular Department

Fareed Nada Street, Benha, Qalubiya Governorate, 13511 Arab Republic of Egypt

Background. Dyslipidemia is one of the most serious modifiable risk factors for acute coronary syndrome which is the most leading cause of mortality and morbidity worldwide.

Aim. To assess the short-term safety and efficacy of full dose rosuvastatin and atorvastatin in patients with acute coronary syndrome.

Material and methods. Single center, prospective, randomized study included 100 patients who were randomized from first 24-hour of admission to either atorvastatin 80 mg daily (group 1) or rosuvastatin 40 mg daily (group 2). Primary outcomes included levels of inflammatory markers (erythrocyte sedimentation rate [ESR], high-sensitive C-reactive protein [hs-CRP] and total leukocyte count [TLC]) after 4 weeks of treatment and lipid profile after 3 months. Secondary outcomes included recurrent myocardial infarction, recurrent angina, stroke and side effects.

Results. At admission, both groups were comparable in age, without statistically significant difference regarding risk factors (diabetes, hypertension, smoking and obesity), echocardiography (end-diastolic volume, end-systolic volume and ejection fraction), laboratory parameters of inflammation and lipid profile. After 1 month, there was insignificant difference between rosuvastatin and atorvastatin in the reduction of ESR, Hs-CRP or TLC. After 3 months rosuvastatin showed statistically significant reduction in the level of low-density lipoprotein cholesterol, triglyceride ($p < 0.001$) and significant increase in high-density lipoprotein cholesterol ($p < 0.001$) when compared to atorvastatin and at the same time the rosuvastatin group was safer regarding liver enzymes elevation, $p < 0.001$ for alanine and $p < 0.01$ for aspartate aminotransferases, respectively.

Conclusions. Our findings demonstrated that rosuvastatin 40 mg/day is safer and more effective than the atorvastatin 80 mg/day in the terms of lipid parameters and inflammatory biomarkers.

Keywords: atorvastatin, rosuvastatin, acute coronary syndrome, statins.

For citation: Mostafa S.A., Elrabat K., Mahrous M., Kamal M. Short Term Comparison Between Safety and Efficacy of Rosuvastatin 40 mg and Atorvastatin 80 mg in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):636-645. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-636-645

Аторвастатин 80 мг или розувастатин 40 мг? Сравнение краткосрочных эффективности и безопасности у пациентов с острым коронарным синдромом

Шайма Ахмед Мостафа*, Халид Эльрабат, Мохамед Махреус, Марва Камаль

Университет Бенха, Факультет Медицины, Кафедра кардиологии

Ул. Фарид Нада, Бенха, Провинция Калубия, 13511 Арабская Республика Египет

Дислипидемия является одним из наиболее серьезных модифицируемых факторов риска острого коронарного синдрома – ведущей причины заболеваемости и смертности в мире.

Цель. Оценить эффективность и безопасность полной суточной дозы розувастатина и аторвастатина у пациентов с острым коронарным синдромом в краткосрочном периоде.

Материал и методы. Одноцентровое проспективное рандомизированное исследование включало 100 пациентов, которые в течение 24 ч после поступления в стационар были рандомизированы в группу приема аторвастатина 80 мг/сут (группа 1), либо в группу приема розувастатина 40 мг/сут (группа 2). Уровни маркеров воспаления (скорость оседания эритроцитов [СОЭ], высокочувствительный С-реактивный белок [вч-СРБ] и количество лейкоцитов) через 1 мес, а также показатели липидного профиля через 3 мес рассматривались как первичные исходы. Вторичные исходы включали: рецидив инфаркта миокарда, рецидив стенокардии, инсульт и побочные эффекты.

Результаты. При поступлении пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, имевшимся факторам риска (сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, ожирение), эхокардиографическим параметрам (конечный диастолический и систолический объемы, фракции выброса), лабораторным маркерам воспаления и показателям липидного профиля. Через 1 мес были зарегистрированы незначительные различия между группами в отношении снижения СОЭ, уровня вч-СРБ и лейкоцитов крови. Через 3 мес в группе 2 по сравнению с группой 1 отмечено статистически значимое снижение уровней липопротеидов низкой плотности, триглицеридов ($p < 0,001$), и повышение уровня липопротеидов высокой плотности ($p < 0,001$). В то же время в группе 2 продемонстрирован более высокий профиль безопасности в отношении уровня печеночных ферментов ($p < 0,001$ для аланиновой трансаминазы и $p < 0,01$ для аспарагиновой трансаминазы).

Заключение. Наше исследование продемонстрировало, что применение розувастатина 40 мг/сут являлось более эффективным в отношении показателей липидного спектра крови и маркеров воспаления, а также более безопасным, чем аторвастатин 80 мг/сут.

Ключевые слова: аторвастатин, розувастатин, острый коронарный синдром, статины.

Для цитирования: Мостафа Ш.А., Эльрабат Х., Махреус М., Камаль М. Аторвастатин 80 мг или розувастатин 40 мг? Сравнение краткосрочных эффективности и безопасности у пациентов с острым коронарным синдромом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):636-645. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-636-645

Received / Поступила: 10.08.2018
Accepted / Принята в печать: 17.09.2018

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
shaimaamustafa2011@gmail.com

Acute coronary syndrome (ACS) considered as a subgroup of cardiovascular diseases (CVD), which is the most leading cause of mortality and morbidity worldwide [1]. It was estimated that more than 17 million subjects are dying from CVD each year and 3 to 8 per 1000 persons suffering from ACS that associated with high rate of long hospitalization [2-4]. Dyslipidemia is one of the most serious modifiable risk factors for acute coronary syndrome (ACS). It's known that the high level of cholesterol associated with the high incidence of mortality and morbidity [5-8]. Therefore, the reduction of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is highly recommended as a primary target of therapy in patients with ACS [9].

For a decade, many clinical trials and meta-analyses demonstrated the effective role of HMG CoA reductase inhibitors (statins) in reducing the level of LDL-C [10,11]. Statins have a competitive inhibitory characteristic on the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and promoting nuclear translocation of transcription factor sterol response element binding protein 2 (SREBP-2) [12,13]. Moreover, statins work on reducing intrahepatic synthesis of cholesterol which directly alters the level of LDL-C. In addition, statins target to improve other CVD as endothelial dysfunction and intraplaque inflammation by increases collagen deposition and promoting nitric oxide (NO) production [14]. Recently, some investigators observed direct regulatory effect of statins on CD4+/CD28null cells that associated with occurrence of ACS [15].

Despite this progress in this matter, there is no sufficient data comparing between the anti-inflammatory and lipid-lowering effects of atorvastatin 80 mg/day and rosuvastatin 40 mg/day in patients with ACS. In this study, we aim to assess the short-term safety and efficacy of full dose rosuvastatin and atorvastatin in patients with ACS.

Material and methods

Study Design

This is a singlecenter, prospective, randomized-study that was conducted over the period from January 2016 to December 2017. We enrolled all patients according to restricted criteria. We took the history from the patients and subjected them to systemic examination and laboratory investigations. We included 130 patients of both genders aged from 18 to 70 years old who fulfilled WHO criteria for the diagnosis of ACS (ST elevation myocardial infarction [STEMI], non-ST elevation myocardial infarction [non-STEMI], unstable angina [UA]). Only 100 patients fulfilled the criteria and were randomized from first

Острый коронарный синдром (ОКС) рассматривается как подгруппа сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и является ведущей причиной заболеваемости и смертности в мире [1]. Было установлено, что от ССЗ ежегодно умирает более 17 млн человек, от ОКС – от 3 до 8 на 1000 больных, что также ассоциируется с высокой частотой длительных госпитализаций [2-4]. Дислипидемия – один из наиболее серьезных модифицируемых факторов риска ОКС. Известно, что повышенный уровень холестерина ассоциируется с высоким риском заболеваемости и смертности [5-8]. Таким образом, снижение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рекомендуется рассматривать как первоочередную задачу в лечении больных с ОКС [9].

Эффективность ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы (статинов) в снижении уровня ЛПНП была продемонстрирована во многих клинических исследованиях и метаанализах за последние 10 лет [10,11]. Статины обладают конкурентной ингибирующей активностью в отношении редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермента А и способствуют ядерной транслокации транскрипционного фактора – белка, связывающего стерин-чувствительный элемент (SREBP-2) [12,13]. Статины также снижают синтез холестерина в печени, что непосредственно влияет на уровень ЛПНП. Кроме того, статины уменьшают эндотелиальную дисфункцию и воспаление в бляшке за счет увеличения отложения коллагена и повышения продукции оксида азота (NO) [14]. Недавно некоторые исследователи продемонстрировали прямое регуляторное влияние статинов на CD4+/CD28null клетки, которые ассоциированы с развитием ОКС [15].

Несмотря на прогресс в этом вопросе, недостаточно данных по сравнению противовоспалительного и липидснижающего действия аторвастатина в дозе 80 мг/сут и розувастатина в дозе 40 мг/сут у пациентов с ОКС. Целью данной работы было оценить безопасность и эффективность розувастатина и аторвастатина в полных суточных дозировках у пациентов с ОКС в краткосрочном периоде.

Материал и методы

Дизайн исследования

Одноцентровое проспективное рандомизированное исследование было проведено в период с января 2016 г. по декабрь 2017 г. Включались все пациенты в соответствии с критериями ограничения. У пациентов собирали анамнез, проводили осмотр и лабораторные исследования. Было включено 100 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 70 лет, отвечавших критериям ВОЗ для диагноза ОКС (инфаркт миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST, нестабильная стенокардия). В течение первых сут пребывания в стационаре и получения стандартной терапии при помощи компьютерной рандомизационной таблицы пациентов отбирали в группу 1 (аторвастатин 80 мг/сут; n=50), либо в группу 2 (розувастатин 40 мг/сут; n=50). Через 1 мес оценивали противовоспалительный

24-hour of admission using a computer-based randomization table to either atorvastatin 80 mg daily (group 1) or rosuvastatin 40 mg daily (group 2) then patients were evaluated at 1 month for anti-inflammatory response and at 3 months for lipid profile changes and clinical outcome. Informed consent was taken from the patients included in the study and approval was taken from Ethical Committee of the Institute.

Inclusion and Exclusion Criteria

Inclusion criteria: we included our patients according to WHO criteria for diagnosis of ACS. Patients aged between 18 to 70 years old. No discrimination based on gender, race, and economic state.

Exclusion criteria: we excluded all patients who already on statin or with contraindications to statins. Patient with previous ACS and underwent to percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting were excluded.

Laboratory Investigations

At admission: liver function test, kidney function test, and inflammatory markers (erythrocyte sedimentation rate [ESR], C-reactive protein [CRP] and total leucocytes count [TLC]). Also, lipid profile tests: total cholesterol (TC), triglyceride (TG), LDL-C and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were done. At the first month: inflammatory markers were done for all participants and at the third month, all of them subjected to lipid profile and liver function tests.

Echocardiography

All patients were evaluated twice by expert operator who was blinded to the patient randomization group: at admission and after 3 month. All patients were examined in left lateral position using machine (PHILIPS, EPIC 7C) with multi-frequency transducer. Standard views for two dimensional, M mode and Doppler studies were obtained according to the recommendation of American society of echocardiography for the assessment of left ventricular end systolic, end diastolic function by modified Simpson method and calculation of the ejection fraction.

Outcomes Measurement

Primary outcomes: included levels of inflammatory markers (ESR, Hs-CRP and TLC) after 4 weeks of treatment and lipid profile after 3 months.

Secondary outcomes: included recurrent myocardial infarction (MI), recurrent angina, stroke, treatment of emergent side effects and mortality. All the adverse events either reported or observed by the

ответ, и через 3 мес – изменения в липидном профиле и клинический исход. Все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное согласие, исследование было также одобрено Этическим комитетом института.

Критерии включения и исключения

Критерии включения: пациенты в возрасте 18-70 лет включались в исследование в соответствии с критериями ВОЗ для диагноза ОКС. Пол, раса и экономический статус не учитывались.

Критерии исключения: исключались пациенты, уже получавшие статины, или имевшие противопоказания к их приему. Также исключались пациенты с ОКС в анамнезе, или перенесшие чрескожное коронарное вмешательство, аорто-коронарное шунтирование.

Лабораторные исследования

При поступлении оценивались: показатели функции печени, почек, маркеры воспаления (скорость оседания эритроцитов [СОЭ], уровень высокочувствительного С-реактивного белка [вч-СРБ] и лейкоцитов крови). Также исследовали липидный профиль: общий холестерин, триглицериды, ЛПНП и липопротеиды высокой плотности (ЛПВП).

Через 1 мес у всех участников оценивали маркеры воспаления, и через 3 мес – показатели липидного профиля и функции печени.

Эхокардиография

Всем пациентам дважды (при поступлении и через 3 мес) было выполнено эхокардиографическое исследование опытным оператором, не знавшим, в какую группу был рандомизирован пациент. Исследование проводилось на аппарате PHILIPS, EPIC 7C с использованием мультисекторного датчика. Были получены стандартные изображения в В-, М- и доплеровском режимах, соответствующие рекомендациям Американского эхокардиографического общества для оценки конечного систолического (КСО) и конечного диастолического (КДО) объемов левого желудочка с расчетом фракции выброса (ФВ) по модифицированному методу Симпсона.

Оценка исходов

Первичные исходы включали уровни маркеров воспаления (СОЭ, вч-СРБ, лейкоциты крови) через 4 нед лечения и показатели липидного профиля через 3 мес.

Вторичные исходы включали рецидив инфаркта миокарда, рецидив стенокардии, инсульт, лечение по поводу непредвиденных побочных эффектов и смерть. Все неблагоприятные события, как зафиксированные, так и наблюдавшиеся пациентом, записывались и оценивались в отношении их выраженности, времени появления и продолжительности для определения переносимости препаратов.

patients were recorded and evaluated as regard to severity, onset, and duration to assess the tolerability of the drugs.

Statistical Analysis

The clinical and echocardiographic data obtained at pre and post randomization process were collected, verified, revised and then edited on the PC and analyzed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software for Windows, version 16. The following tests were used: mean, standard deviation (SD), number and percentage, Student T test for independent samples, paired T test and Chi square test (χ^2).

Results

Demographics

One hundred patients were included and randomized into two groups: group 1 received atorvastatin 80 mg daily and group 2 received rosuvastatin 40 mg daily. The mean age of the study population was 54.6 ± 9 years, 70% were males, 52% were hypertensive, 38% had diabetes mellitus, 54% were smokers, and 24% were obese (body mass index >30 kg/m²).

At admission both groups were of comparable age ($p=0.882$), there was no statistically significant difference between both groups regarding risk factors: p value for diabetes mellitus, hypertension, smoking and obesity was 0.313, 0.841, 0.161 and 0.648, respectively. Also both groups had statistically insignificant difference as regard to clinical presentation; p value for STEMI, non-STEMI and UA was 0.095, 0.095 and 0.248, respectively (Table 1).

Efficacy

Echocardiography and laboratory parameters of inflammation and lipid profile were comparable at admission in both groups: p value for EDV, ESV and EF was 0.92, 0.91 and 0.83, respectively. P value for ESR, Hs-CRP and TLC was 0.61, 0.72 and 0.71, respectively. P value for HDL-C, LDL-C, TG and TC was 0.301, 0.183, 0.464 and 0.152, respectively (Table 1).

After 1 month there was nonsignificant difference between the two groups as regard to inflammatory markers as p value was 0.051, 0.449 and 0.532 for ESR, Hs-CRP and TLC, respectively (Table 2, Fig. 1).

After 3 months there was a significant difference ($p<0.001$) between the two groups in term of HDL-C; atorvastatin shows slight reduction (-2.9 mg/dL) vs marked increase in the group of rosuvastatin (18.8 mg/dL). On the other hand, group 2 showed statistically significant improvement compared with

Статистический анализ

Клинические и эхокардиографические данные, полученные до и после рандомизации, были собраны, верифицированы, обработаны, внесены в электронную базу и проанализированы с использованием статистического пакета программ для социальных наук (SPSS) для Windows, версия 16. Использовались следующие тесты: расчет средних величин и стандартных отклонений (s), расчет процентных соотношений, Т-критерий Стьюдента для независимых величин, парный Т-тест и критерий хи-квадрат (χ^2).

Результаты

Демографические характеристики

100 пациентов были включены в исследование и рандомизированы на две группы: группа 1 – получавшие аторвастатин 80 мг/сут и группа 2 – получавшие розувастатин 40 мг/сут. Средний возраст участников исследования составил $54,6 \pm 9$ лет, из них мужчин 70%, 52% страдали эссенциальной гипертонией, 38% имели сахарный диабет, 54% были курильщиками и 24% имели ожирение (индекс массы тела >30 кг/м²).

При поступлении обе группы были сопоставимы по возрасту ($p=0,882$), между группами не было также статистически значимых различий в отношении факторов риска: сахарного диабета ($p=0,311$), артериальной гипертонии ($p=0,841$), курения ($p=0,161$) и ожирения ($p=0,648$). В отношении клинических проявлений между группами существовали статистически незначимые различия: значения p для инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, инфаркта миокарда без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардии составили: 0,095, 0,095 и 0,248, соответственно (табл. 1).

Эффективность

Эхокардиографические данные, а также лабораторные маркеры воспаления и показатели липидного профиля при поступлении в стационар были сопоставимы в обеих группах: значения p для КДО, КСО и ФВ левого желудочка были 0,92, 0,91 и 0,83, соответственно. Значения p для СОЭ, вч-СРБ и количества лейкоцитов были 0,61, 0,72 и 0,71, соответственно. Значения p для ЛПВП, ЛПНП, ТГ и общего холестерина составили: 0,301, 0,183, 0,464 и 0,152, соответственно (табл. 1).

Через 1 мес были зарегистрированы статистически незначимые различия в отношении маркеров воспаления между группами – значения p составили: 0,051, 0,449 и 0,532 для СОЭ, вч-СРБ и уровня лейкоцитов, соответственно (табл. 2, рис. 1).

Через 3 мес было выявлено статистически значимое ($p<0,001$) различие в отношении уровня ЛПВП между двумя группами. В группе аторвастатина зарегистрировано небольшое снижение его уровня ($-2,9$ мг/дл), в то время как в группе розувастатина – значимое повышение (18,8 мг/дл). При этом в группе 2 по сравнению с группой 1

Table 1. Baseline criteria of studied population

Таблица 1. Характеристики пациентов при включении в исследование

Parameters / Параметр		Group 1 / Группа 1 (n=50)	Group 2 / Группа 2 (n=50)	p value
Age, years / Возраст, лет		54.6±9	54.9±8.4	0.882
Gender / Пол, %	Male / Мужчины	70	60	0.295
	Female / Женщины	30	40	
Risk factors / Факторы риска, %	DM / СД	38	48	0.313
	Hypertension / АГ	52	50	0.841
	Smoking / Курение	54	40	0.161
	Obesity / Ожирение	24	28	0.648
Presentation / Проявления	STEMI / ИМнСТ, %	82	56	0.095
	Non-STEMI / ИМбСТ, %	17	34	0.095
	UA / НС, %	20	30	0.248
	EDV, mL / КДО, мл	122±30	118±30	0.92
	ESV, mL / КСО, мл	60.1±26	60.4±27	0.91
	EF / ФВ, %	47.5±12	49.3±14	0.83
Laboratory / Лабораторные данные	ESR, mm/hour / СОЭ, мм/ч	28 (5;95)	45 (9;90)	0.196
	Hs-CRP, mg/L / вч-СРБ, мг/л	12 (0;96)	14 (0;192)	0.090
	TLC, x10 ⁹ /L / Лейкоциты, x10 ⁹ /л	10.6±3.4	11.3±5.1	0.710
	HDL-C, mg/dL / ХС ЛПВП, мг/дл	36.4±9.5	38.7±13.3	-
	LDL-C, mg/dL / ХС ЛПНП, мг/дл	128±45.3	139.1±37.6	-
	TG, mg/dL / Триглицериды, мг/дл	188 (81;654)	153 (93;495)	0.464
TC, mg/dL / ОХ, мг/дл	191.7±48.1	199.2±53.2	0.152	

Data are presented as M±SD or Me (25%;75%), unless otherwise stated

DM – diabetes mellitus, STEMI – ST-elevation myocardial infarction, non-STEMI – non ST-elevation myocardial infarction, UA – unstable angina, EDV – end diastolic volume, ESV – end systolic volume, EF – ejection fraction, ESR – erythrocyte sedimentation rate, hs-CRP – high-sensitive C – reactive protein, LDL-C – low density lipoprotein cholesterol, HDL-C – high density lipoprotein cholesterol, TC – total cholesterol

Данные представлены в виде M±SD или Me (25%;75%), если не указано иное

СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертензия, ИМнСТ – инфаркт миокарда с подъемом ST, ИМбСТ – инфаркт миокарда без подъема ST, НС – нестабильная стенокардия, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ФВ – фракция выброса, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ОХ – общий холестерин

Table 2. Comparison between baseline and one month follow up of inflammatory markers

Таблица 2. Сравнение уровней маркеров воспаления при включении в исследование и через 1 мес наблюдения

Parameter / Параметр	Group 1 / Группа 1 (n=50)			Group 2 / Группа 2 (n=50)			p value ^a
	Baseline Исходно	Follow up* Через 1 мес	Δ, %	Baseline Исходно	Follow up* Через 1 мес	Δ, %	
ESR, mm/hour / СОЭ, мм/ч	28 (5;95)	29 (5;85)	-7.6 (-45;40)	45 (9;90)	39.5 (5;84)	-13.7 (-87.3;333.3)	0.051
Hs-CRP, mg/L / вч-СРБ, мг/л	12 (0;96)	0 (0;48)	-100 (-100;0)	14 (0;192)	0 (0;48)	-100 (-100;-50)	0.449
TLC, x10 ⁹ /L / Лейкоциты, x10 ⁹ /л	10.6±3.4	9.6±2.5	-7.7 (-35;25)	11.3±5.1	9.5±2.4	-9.1 (-63.3;75)	0.532

Data are presented as M±SD or Me (25%;75%)

*After 1 month; ^afor compare changes in parameters

ESR – erythrocyte sedimentation rate, Hs-CRP – high-sensitive C-reactive protein, TLC – total leucocyte count

Данные представлены в виде M±SD или Me (25%;75%)

^aПри сравнении изменений параметров

СОЭ – скорость оседания эритроцитов, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

group 1 in lipid profile including LDL-C and TG, where median change was -18.9% vs -12.6% (p<0.001) and -3.4% vs -1.6% (p<0.001), respectively, but was insignificant for TC where median change was -10.9% vs -13.2% (p=0.157; Table 3, Fig. 1).

было также продемонстрировано статистически значимое улучшение в отношении уровней ЛПНП и ТГ: медиана различий составила 18,9% против 12,6% (p<0,001) и -3,4% против -1,6% (p<0,001), соответственно. В отношении уровня общего холестерина значимых различий не вы-

Efficacy and Safety of Atorvastatin and Rosuvastatin in ACS
 Эффективность и безопасность аторвастатина и розувастатина при ОКС

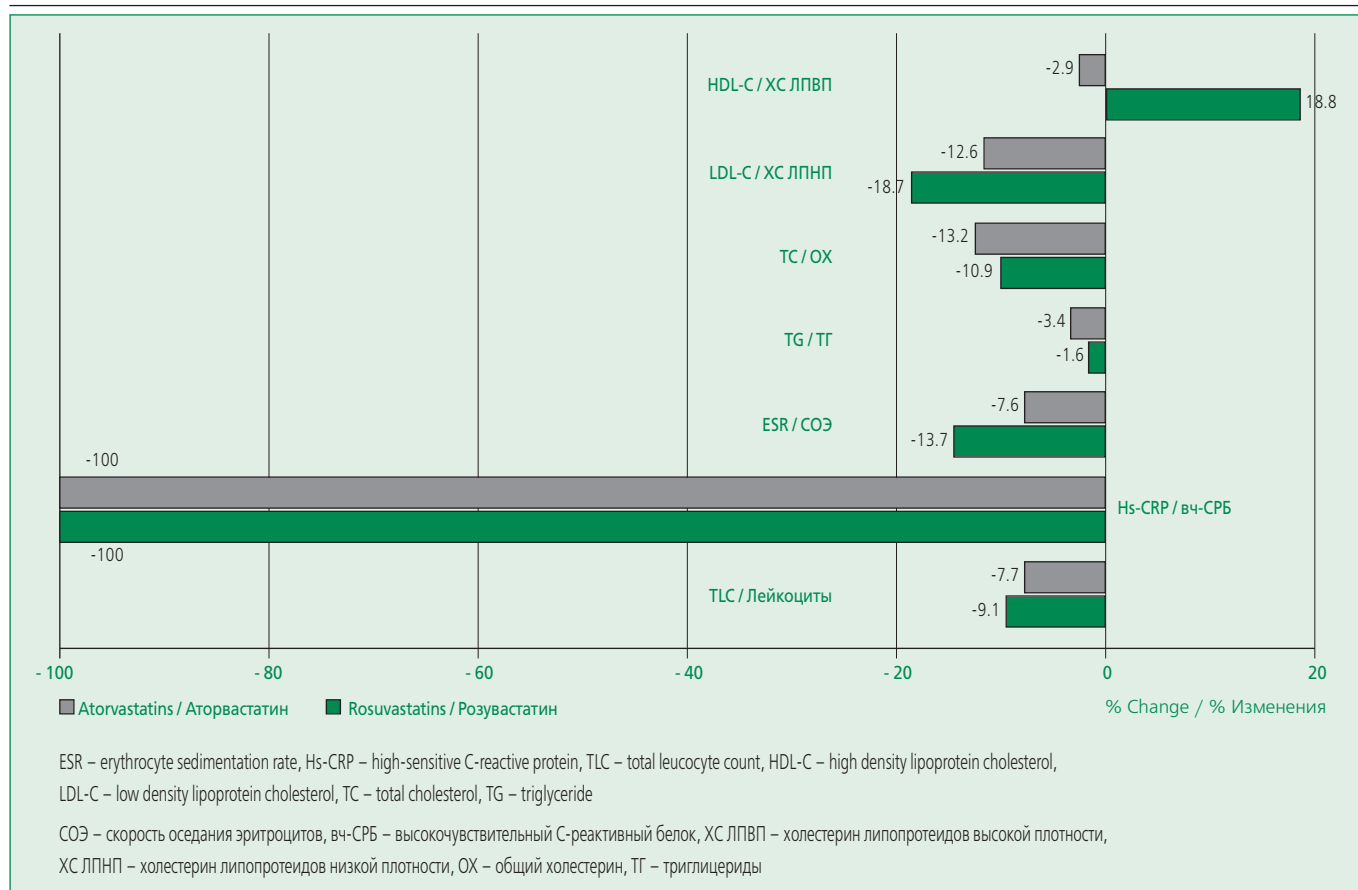


Figure 1. Changes in indicators in the study groups

Рисунок 1. Динамика показателей в исследуемых группах

Echocardiographic parameters were statistically better in group 2 where median change of end-diastolic volume, end-systolic volume and ejection fraction was -22.7% vs -9% ($p < 0.001$), -24.6% vs -6% ($p < 0.001$), and 9.6% vs 4.2% ($p < 0.001$), respectively (Table 4).

явлено: медиана различий составила -10,9 против -13,2 ($p = 0,157$; табл. 3, рис. 1).

Эхокардиографические параметры были статистически значимо лучше в группе 2, где медиана динамики КДО, КСО и ФВ составила -22,7% против -9% ($p < 0,001$), -24,6% против -6% ($p < 0,001$), и 9,6% против 4,2% ($p < 0,001$), соответственно (табл. 4).

Table 3. Comparison between baseline and 3 months follow up of lipid profile

Таблица 3. Сравнение уровней липидов крови при включении в исследование и через 3 мес наблюдения

Parameter / Параметр	Group 1 / Группа 1 (n=50)			Group 2 / Группа 2 (n=50)			p value ^a
	Admission Исходно	Follow up* Через 3 мес	Δ, %	Admission Исходно	Follow up* Через 3 мес	Δ, %	
HDL-C, mg/dL / ХС ЛПВП, мг/дл	36.4±9.5	35.3±9.4	-2.9 (-5.0;-1.7)	38.7±13.3	45.6±13.3	18.8 (7.1;43.3)	<0.001
LDL-C, mg/dL / ХС ЛПНП, мг/дл	128±45.3	111.2±42.2	-12.6 (-67.3;72.6)	139.1±37.6	110.2±35.4	-18.7 (-92.3;-5.9)	<0.001
TC, mg/dL / ОХ, мг/дл	191.7±48.1	166.2±52.3	-13.2 (-57;46.8)	199.2±53.2	192.8±55.2	-10.9 (-32;127.9)	0.157
TG, mg/dL / ТГ, мг/дл	188 (81;654)	181 (75;650)	-3.4 (-7.4;-0.6)	153 (93;495)	150 (91;492)	-1.6 (-2.2;-0.6)	<0.001

Data are presented as M±SD or Me (25%;75%)
 *After 3 months; ^afor compare changes in parameters
 HDL-C – high density lipoprotein cholesterol, LDL-C – low density lipoprotein cholesterol, TC – total cholesterol, TG – triglyceride
 Данные представлены в виде M±SD или Me (25%;75%)
^aПри сравнении изменений параметров
 ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды

Table 4. Comparison between baseline and 3 months follow up of echocardiography and liver enzymes
Таблица 4. Сравнение данных эхокардиографии и уровня трансаминаз исходно и через 3 мес наблюдения

Parameter / Параметр	Group 1 / Группа 1 (n=50)			Group 2 / Группа 2 (n=50)			p value ^b
	Admission Исходно	Follow up* Через 3 мес	Δ ^a , %	Admission Исходно	Follow up* Через 3 мес	Δ ^a , %	
EDV, ml / КДО, мл	118.3±30.4	107.4±15.7	-9	122.2±30.1	94±25.2	-22.7	<0.001
ESV, ml / КСО, мл	49.3±14	47.2±13.1	-6	47.5±12	52.1±10.2	-24.6	<0.001
EF, % / ФВ, %	51.9±6.5	54±5.3	4.2	51±4.2	57±3.6	9.6	<0.001
ALT, u/l / АЛТ, ед/л	30 (10;150)	40.5 (23;161)	26.1	30 (15;119)	35 (20;130)	11.1	<0.001
AST, u/l / АСТ, ед/л	40 (14;319)	58.5 (25;330)	22.3	40 (20;317)	48 (23;300)	9.3	0.01

Data are presented as M±SD or Me (25%;75%)
*After 3 months; ^amedian; ^bfor compare changes in parameters
EDV – end diastolic volume, ESV – end systolic volume, EF – ejection fraction, ALT – alanine transaminase, AST – aspartate transaminase
Данные представлены в виде M±SD или Me (25%;75%)
^aМедиана; ^bпри сравнении изменений параметров
КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ФВ – фракция выброса, АЛТ – аланиновая трансаминаза, АСТ – аспарагиновая трансаминаза

Safety

Rosuvastatin was statically safer as regard to liver function test (alanine and aspartate aminotransferases) after 3 months follow-up (Table 4). There were few adverse effects in the groups related to gastrointestinal system (in the form of constipation and dyspepsia), myalgia and re-hospitalization. All adverse effects were mild in severity, well tolerated and did not need alteration in treatment. None of the patients in both the groups died or experienced MI, or stroke.

Discussion

In this single center prospective randomized study, we included 100 patients diagnosed with ACS according to WHO criteria. Fifty patients were assigned to atorvastatin 80 mg/daily and another fifty were assigned to rosuvastatin 40 mg/daily. The mean age of included patient was 54.6±9 years old. There is no significant deference between the two groups in terms of age, gender, risk factors, clinical presentation, and laboratory examinations at admission.

Several statins are available, differing in their pharmacodynamics and pharmacokinetic properties as absorption, bioavailability, plasma-protein binding, excretion, and solubility profiles. So statins may be classified into high, moderate, and low-intensity categories [16]. High-intensity statins are defined in the international guidelines as those for which, on average, a daily dose reduces plasma LDL-C level by 50% or more. According to this definition, rosuvastatin at a dose of 20-40 mg/day and atorvastatin at a dose of 40-80 mg/day considered as high-intensity statins [17]. High-intensity statin therapy has cardiovascular outcomes better than moderate-intensity therapy

Безопасность

Розувастатин был статистически значимо безопаснее в отношении функциональных печеночных тестов (АЛТ, АСТ) через 3 мес наблюдения (табл. 4). В группах было зафиксировано несколько побочных эффектов, связанных с желудочно-кишечным трактом (в виде запоров и диспепсии), миалгия и повторная госпитализация. Все побочные эффекты были легкими, хорошо переносились и не потребовали изменений в лечении. В обеих группах не было зафиксировано случаев инфаркта миокарда, инсульта или смерти.

Обсуждение

Наше одноцентровое проспективное рандомизированное исследование включало 100 пациентов с ОКС, диагностированным в соответствии с критериями ВОЗ. 50 пациентов были рандомизированы в группу приема аторвастатина 80 мг/сут и остальные 50 – в группу розувастатина 40 мг/сут. Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 54,6±9 лет. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, факторам риска, клиническим проявлениям и лабораторным данным при поступлении в стационар.

В настоящее время доступны несколько препаратов из группы статинов, различающиеся по фармакодинамическим и фармакокинетическим характеристикам, таким как всасывание, биодоступность, связывание с белками плазмы, экскреция, профиль растворимости. Статины могут быть классифицированы на препараты с высокой, умеренной и низкой эффективностью действия [16]. В международных рекомендациях к препаратам с высокой эффективностью относят статины, суточная доза которых снижает сывороточный уровень ЛПНП в среднем на 50% и более. В соответствии с этим определением розувастатин в дозе 20-40 мг/сут и аторвастатин в дозе 40-80 мг/сут

in patients with stable coronary heart disease or ACS [18].

Regarding the time of administration of statins, all patients in this study assigned to statins administration after 24 hours of admission. Many randomized control trials (RCTs) reported different timing for administration. Thompson et al. [19] recommended administration of pravastatin 20 or 40 mg within 24 hours of admission. Cannon et al. [20] started with pravastatin 40 mg/day or atorvastatin 80 mg/day after 10 days of admission. While Schwartz et al. [1] show that high dose of atorvastatin 80 mg/day within 24-96 hours after ACS occurrence reduced cardiovascular events during the few first weeks from initial therapy.

After 1 month there was insignificant difference between rosuvastatin and atorvastatin in the reduction of ESR, Hs-CRP or TLC. After 3 months rosuvastatin showed statistically significant reduction in the level of LDL-C, TG and significant increase in HDL-C when compared to atorvastatin and at the same time the rosuvastatin group showed significant improvement in systolic function as regard to EDV, ESV and EF and was safer regarding liver enzymes elevation. Similarly, Khurana et al conducted a study to compare between standard therapy plus atorvastatin (40 mg/day) and standard therapy plus rosuvastatin (20 mg/day) in patients with ACS. They reported that rosuvastatin (20 mg/day) showed significant reduction in terms of LDL, TC, and CPR compared with atorvastatin (40 mg/day). Moreover, they observed that rosuvastatin (20 mg/day) was associated with fewer incidences of the adverse events especially those related to gastrointestinal system [21]. In terms of HDL-C, Aydin and his colleague's conclusions agreed with our results. They observed slightly decreasing in atorvastatin group while it increased in the rosuvastatin group compared baseline (1.4 ± 8.9 mg/dl vs 2.0 ± 9.4 mg/dl, $p=0.04$) [22]. In studies comparing statin with placebo, patients with statin had a greater reduction of CRP than those receiving placebo. The percentage reduction was from 13% to 50% with various statins [18]. Majority of studies have used higher doses of different statins and had longer follow-up period considering the thought that effect of statins on CRP develops over longer period [23]. LUNAR study showed that rosuvastatin 40 mg significantly decreased LDL-C, increased HDL-C, but insignificantly improved other lipid parameters when compared to atorvastatin 80 mg in patients with ACS, also there was no significant difference as regard to the level of CRP [24].

In contrast, Aydin et al. [22] reported insignificant differences between the two groups in the terms of

рассматриваются как статины с высокой эффективностью [17]. Лечение статинами с высокой эффективностью продемонстрировало лучшие результаты в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов со стабильной ИБС или ОКС по сравнению с терапией препаратами с умеренной эффективностью [18].

Что касается времени назначения статинов, различные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) сообщают о разном времени начала терапии статинами. В нашем исследовании статины назначались через 24 ч после поступления в стационар. Thompson и соавт. [19] назначали правастатин 20 или 40 мг в течение первых 24 ч госпитализации. Cannon и соавт. [20] начинали лечение правастатином 40 мг/сут или аторвастатином 80 мг/сут через 10 дней после поступления, в то время как Schwartz и соавт. [1] продемонстрировали, что назначение высокой дозы аторвастатина 80 мг/сут в течение 24-96 ч после развития ОКС снижает риск сердечно-сосудистых событий в первые несколько недель от начала терапии.

Через 1 мес наблюдения в нашем исследовании были выявлены небольшие различия между группами розувастатина и аторвастатина в отношении снижения СОЭ, уровня вч-СРБ или количества лейкоцитов. Через 3 мес лечения розувастатин продемонстрировал статистически значимое снижение уровней ЛПНП и ТГ и существенное повышение уровня ЛПВП по сравнению с аторвастатином. В то же время в группе розувастатина было продемонстрировано значимое улучшение систолической функции левого желудочка и лучший профиль безопасности в отношении функции печени. Khurana и соавт. проводили похожее исследование, где сравнивали группы пациентов с ОКС, получавших стандартную терапию+аторвастатин 40 мг/сут или стандартную терапию+розувастатин 20 мг/сут. По их данным розувастатин (20 мг/сут) значимо снижал уровни ЛПНП, общего холестерина и СРБ по сравнению с аторвастатином (40 мг/сут). Более того, прием розувастатина (20 мг/сут) ассоциировался с меньшим количеством побочных эффектов, особенно, связанных с желудочно-кишечным трактом [21]. В исследовании проведенном Aydin и соавт. [22], так же как и в нашей работе, было продемонстрировано небольшое снижение уровня ЛПВП в группе больных, получавших аторвастатин, и повышение его в группе розувастатина по сравнению с уровнем этого показателя до начала терапии ($1,4 \pm 8,9$ мг/дл против $2,0 \pm 9,4$ мг/дл; $p=0,04$). В исследованиях, сравнивавших статин с плацебо, было показано, что уровень СРБ снижался в большей степени у пациентов, получавших статин, по сравнению с теми, кто получал плацебо. Снижение этого показателя варьировало от 13 до 50% при приеме различных статинов [18]. В большинстве исследований использовались высокие дозы статинов, и периоды наблюдения были продолжительными, так как считается, что влияние статинов на уровень СРБ развивается в течение длительного времени [23]. В исследовании LUNAR было продемонстри-

LDL-C, TC and CRP. This variation in results may be because of the difference in the statins administration doses; they use atorvastatin (80 mg/day) and rosuvastatin (20 mg/day). Also, they included just STEMI patients and neglect the other types of ACS.

There were few adverse effects in the groups related to gastrointestinal system (in the form of constipation and dyspepsia), myalgia and rehospitalization. All adverse effects were mild in severity, well tolerated and did not need alteration in treatment. None of the patients in both the groups died or experienced MI or stroke.

JUPITER trial is a placebo control trial compared between placebo and rosuvastatin 20 mg/day. They reported significant reduction in the group of rosuvastatin in the incidence of nonfatal MI (hazard ratio [HR] 0.35, 95% confidence interval (95%CI) 0.22-0.58; $p < 0.00001$), arterial revascularization (HR 0.54, 95%CI 0.41-0.72, $p < 0.0001$), nonfatal stroke (HR 0.52, 95%CI 0.33-0.80, $p = 0.003$), and all-cause mortality (HR 0.80, 95%CI 0.67-0.97, $p = 0.02$) comparing with placebo [25].

In LUNAR study, serious adverse events occurred in 14.1% of patients treated with atorvastatin 80 mg/day versus 8.7% of those treated with rosuvastatin 40 mg/day and discontinuation of the treatment was 9.3% in atorvastatin versus 3.7% in rosuvastatin [24].

Our study shows some limitations; we cannot perform a multicenter study with large sample size due to the cost effectiveness of the investigations and drug administration. We did not investigate the other parameters of lipid profile and adverse events related to onset of diabetes mellitus. Nevertheless, all of these limitations do not affect the evidence reported in this study.

Conclusions

Our findings demonstrated that rosuvastatin 40 mg/day is safer and more effective than the atorvastatin 80 mg/day in terms of lipid parameters and inflammatory biomarkers.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

ровано, что 40 мг розувастатина значительно снижали уровень ЛПНП, повышали ЛПВП и незначимо улучшали другие показатели липидного профиля по сравнению с 80 мг аторвастатина у пациентов с ОКС, уровень СРБ при этом статистически значимо не различался [24].

Audin с соавт. [22], напротив, выявили незначительные различия между двумя группами в отношении уровней ЛПНП, общего холестерина и СРБ. Такие различия в результатах могут быть обусловлены разницей в дозах статинов – использовались аторвастатин 80 мг/сут и розувастатин 20 мг/сут. Кроме того, в это исследование включались только пациенты с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и игнорировались другие типы ОКС.

В нашем исследовании в обеих группах было зафиксировано небольшое количество побочных эффектов, связанных с желудочно-кишечным трактом (в виде запоров и диспепсии), миалгия и повторная госпитализация. Все побочные эффекты были легкими, хорошо переносились и не потребовали изменений в лечении. В обеих группах не было зафиксировано случаев инфаркта миокарда, инсульта или смерти.

В плацебо-контролируемом исследовании JUPITER сравнивался розувастатин 20 мг/сут с плацебо. В группе розувастатина по сравнению с плацебо было продемонстрировано статистически значимое снижение частоты нефатального инфаркта миокарда (отношение рисков [OR] 0,35; 95% доверительный интервал [95% ДИ] 0,22-0,58; $p < 0,00001$), реваскуляризации (OR 0,54; 95% ДИ 0,41-0,72; $p < 0,0001$), нефатального инсульта (OR 0,52; 95% ДИ 0,33-0,80; $p = 0,003$) и смертности от всех причин (OR 0,80; 95% ДИ 0,67-0,97; $p = 0,02$) [25].

В исследовании LUNAR серьезные побочные эффекты наблюдались у 14,1% пациентов, получавших аторвастатин 80 мг/сут по сравнению с 8,7% в группе розувастатина 40 мг/сут; прерывание терапии имело место в 9,3% случаев в группе аторвастатина и в 3,7% – в группе розувастатина [24].

У нашего исследования есть ряд ограничений: мы не имеем возможности провести многоцентровое исследование с большим объемом выборки, учитывая экономическую эффективность исследований; мы не исследовали другие параметры липидного профиля и побочные эффекты, связанные с развитием сахарного диабета. Тем не менее, все эти ограничения не повлияли на результаты, представленные в данной работе.

Заключение

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что розувастатин 40 мг/сут более безопасен и эффективен, чем аторвастатин 80 мг/сут в отношении показателей липидного профиля и маркеров воспаления.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

References / Литература

- Schuetz C.A., van Herick A., Alperin P., et al. Comparing the effectiveness of rosuvastatin and atorvastatin in preventing cardiovascular outcomes: estimates using the Archimedes model. *J Med Econ.* 2012;15:1118-29. doi:10.3111/13696998.2012.704459.
- Moustapha A., Anderson H.V. Contemporary view of the acute coronary syndromes. *J Invasive Cardiol.* 2003;15:71-9.
- Granger C.B., Weaver W.D. Reducing cardiac events after acute coronary syndromes. *Rev Cardiovasc Med.* 2004;5 Suppl 5:S39-46.
- Angeli F., Reboldi G., Mazzotta G., et al. Statins in acute coronary syndrome: Very early initiation and benefits. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2012;6:163-74. doi:10.1177/1753944712452463.
- Grundey S.M., Cleeman J.I., Merz C.N.B., et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation.* 2004;110:227-39. doi:10.1161/01.CIR.0000133317.49796.0E.
- Verschuren W.M., Jacobs D.R., Bloemberg B.P., et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA.* 1995;274:131-6.
- Chen Z., Peto R., Collins R., et al. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ.* 1991;303:276-82.
- Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet (London, England).* 2004;364:937-52. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
- O'Keefe J.H., Cordain L., Harris W.H., et al. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2142-6. doi:10.1016/j.jacc.2004.03.046.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England).* 2002;360:7-22. doi:10.1016/S0140-6736(02)09327-3.
- Studer M., Briel M., Leimenstoll B., et al. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2005;165:725-30. doi:10.1001/archinte.165.7.725.
- Briggs M.R., Yokoyama C., Wang X., et al. Nuclear protein that binds sterol regulatory element of low density lipoprotein receptor promoter. I. Identification of the protein and delineation of its target nucleotide sequence. *J Biol Chem.* 1993;268:14490-6.
- Liao J.K. Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol.* 2005;96:24F-33F. doi:10.1016/j.amjcard.2005.06.009.
- Fukumoto Y., Libby P., Rabkin E., et al. Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Circulation.* 2001;103:993-9.
- Link A., Sejejan S., Hewera L., et al. Rosuvastatin induces apoptosis in CD4+CD28null T cells in patients with acute coronary syndromes. *Clin Res Cardiol.* 2011;100:147-58. doi:10.1007/s00392-010-0225-8.
- Chou R., Dana T., Blazina I., et al. Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *AHRQ Publ.* 2016:178.
- Cannon C.P., Steinberg B.A., Murphy S.A., et al. Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials Comparing Intensive Versus Moderate Statin Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:438-45. doi:10.1016/j.jacc.2006.04.070.
- Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350:1495-504. doi:10.1056/NEJMoa040583.
- Thompson P.L., Meredith I., Amerena J., et al. Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: The Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial. *Am Heart J.* 2004;148:91. doi:10.1016/j.ahj.2003.10.052.
- Liem A.H., van Boven A.J., Veeger N.J.G.M., et al. Effect of fluvastatin on ischaemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. *Eur Heart J.* 2002;23:1931-7.
- Khurana S., Gupta S., Bhalla H., et al. Comparison of anti-inflammatory effect of atorvastatin with rosuvastatin in patients of acute coronary syndrome. *J Pharmacol Pharmacother.* 2015;6:130-5. doi:10.4103/0976-500X.162011.
- Aydin M.U., Aygul N., Altunkeser B.B., et al. Comparative effects of high-dose atorvastatin versus moderate-dose rosuvastatin on lipid parameters, oxidized-LDL and inflammatory markers in ST elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2015;239:439-43. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.003.
- Balk E.M., Lau J., Goudas L.C., et al. Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2003;139:670-82.
- Pitt B., Loscalzo J., Moryak J., et al. Comparison of Lipid-Modifying Efficacy of Rosuvastatin Versus Atorvastatin in Patients with Acute Coronary Syndrome (from the LUNAR Study). *Am J Cardiol.* 2012;109:1239-46. doi:10.1016/j.amjcard.2011.12.015.
- Everett B.M., Glynn R.J., MacFadyen J.G., Ridker P.M. Rosuvastatin in the Prevention of Stroke Among Men and Women With Elevated Levels of C-Reactive Protein: Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER). *Circulation.* 2010;121:143-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.874834.

About the Authors:

Shaimaa Ahmed Mostafa – Assistant Professor of Cardiology, Department of Cardiology, Benha Faculty of Medicine, Benha University

Khalid Elrabat – Department of Cardiology, Benha Faculty of Medicine, Benha University

Mohamed Mahrous – Department of Cardiology, Benha Faculty of Medicine, Benha University

Marwa Kamal – Department of Cardiology, Benha Faculty of Medicine, Benha University

Сведения об авторах:

Мостафа Шайма Ахмед – доцент, кафедра кардиологии, медицинский факультет Бенха, Университет Бенха

Эльрабат Халид – кафедра кардиологии, медицинский факультет Бенха, Университет Бенха

Махреус Мохамед – кафедра кардиологии, медицинский факультет Бенха, Университет Бенха

Камаль Марва – кафедра кардиологии, медицинский факультет Бенха, Университет Бенха