

*Klinički dokazi efikasnosti
Krkinog rosuvastatina u
lečenju hiperlipidemije sa
fokusom na dodatnim dozama*

Krka

u medicini
i farmaciji

Uvod

U svojoj istoriji koja traje 60 godina kompanija Krka je porasla od male farmaceutske laboratorije do jedne od vodećih generičkih farmaceutskih kompanija na svetu. Krkini inovativni generički lekovi, tj. generički lekovi sa dodatom vrednošću, razvijeni su isključivo korišćenjem znanja i veština koje potiču iz same kompanije. Na taj način proizvodi kompanije Krka zadržavaju određene ključne prednosti nad proizvodima konkurentskih kompanija, a one nastaju kao rezultat razvoja novih tehnologija koje se koriste u proizvodnji aktivnih sastojaka i farmaceutskih oblika doziranja. Mi u Krki razvijamo nove farmaceutske oblike doziranja (orodisperzibilne tablete, tablete sa produženim oslobađanjem, kapsule sa kuglicama i dr.) koji olakšavaju primenu lekova i omogućavaju nove načine njihove primene. Kada planiramo portfolio za naš proizvod, mi pažljivo pratimo koja su najčešća oboljenja u savremenom svetu. Omogućavamo lekarima i pacijentima da biraju između širokog izbora veličina pakovanja, koncentracija i kombinacija fiksni doza.

Terapijska ekvivalenca Krkinih proizvoda sa originalnim proizvodima dokazuje se u istraživanjima bioekvivalencije u in vivo uslovima.

U Krki se vrše međunarodna intervencijska klinička istraživanja (INTER-ARS, HEMERA, PAN-STAR, ESOLAS, ROSU-PATH, VICTORY) u kojima se daju odgovori na različita pitanja. U neintervencijskim kliničkim istraživanjima pratimo pacijente u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U ovim istraživanjima odabir pacijenata, metod terapije, odabir leka i prepisan režim doziranja, način na koji je osmišljeno istraživanje i praćenje pacijenta ne razlikuju se ni na koji način od utvrđene terapije.

Rezultati iz istraživanja koja su izvršena na više od 250.000 pacijenata u 27 zemalja dokazuju da su lekovi kompanije Krka efikasni i bezbedni kod velike populacije pacijenata. Rezultati istraživanja su dokumentovani, analizirani i objavljeni u međunarodnim medicinskim časopisima i decenijama već doprinose poverenju koje profesionalna publika i pacijenti imaju u lekove kompanije Krka.

Sastavili smo zbirku naučnih radova pod naslovom „Krka u medicini i farmaciji“, u kojoj predstavljamo bogato iskustvo dobijeno u kliničkim istraživanjima sa Krkinim lekovima. Pred vama je separat odabranog članka iz ove publikacije. Nadamo se da će vam poslužiti kao još jedan doprinos mozaiku Krkinih dodatih vrednosti.

Breda Barbič-Žagar



*Medicinska direktorka i glavna i odgovorna urednica publikacije
„Krka u medicini i farmaciji“*

Klinički dokazi efikasnosti Krkinog rosuvastatina u lečenju hiperlipidemije sa fokusom na dodatnim dozama

Sanja Brus

Ključne reči

Kardiovaskularne bolesti, LDL holesterol, rosuvastatin, veliki opseg jačina doza

Abstrakt

Hiperlipidemija je povezana sa najvećim populacionim rizikom od kardiovaskularnih bolesti. Od različitih kardiovaskularnih preventivnih terapija, dokazi iz randomiziranog kontrolisanog istraživanja, koje podržava značaj agresivnog snižavanja lipida, najsnažniji su za statine. Klinička istraživanja su pokazala da čak i malo smanjenje LDL holesterola ima značajno kliničko dejstvo. U tom smislu, međunarodne smernice preporučuju princip „što manje, to bolje“ u terapiji hiperlipidemije. Uprkos jasnim dokazima o koristi terapije statinima, ovi lekovi se i dalje malo koriste, kako je pokazano u brojnim epidemiološkim istraživanjima, uključujući istraživanje EUROASPIRE III. Kako bi se premostio ovaj jaz, Krka nudi širok spektar doza rosuvastatina, uključujući i dve međudoze od 15 i 30 mg. One omogućavaju da se terapija prilagodi svakom pojedinačnom pacijentu i obezbeđuju da više pacijenata dostigne ciljnu koncentraciju lipida. Krkini klinički dokazi, uključujući podatke iz istraživanja ROSU-PATH koje je trenutno u toku, rastu i svi govore u korist upotrebe ovih dodatnih doza u svakodnevnoj praksi.

Uvod

Veza između holesterola i kardiovaskularnih bolesti (KVB) ustanovljena je pre više od 100 godina, kada je nemački patolog R. Virhof primetio kod osoba koje su umrle od okluzivnih vaskularnih bolesti kao što je infarkt miokarda, da su zidovi arterija bili zadebljani i da su sadržali holesterol. Međutim, tek 1950-ih godina kada je objavljena Framingamska studija i nekoliko drugih populacionih istraživanja ova veza je stvarno i potvrđena.¹ Danas, hiperlipidemija se smatra uobičajenim stanjem i povezana je sa najvišim populacionim rizikom za KVB.²

Od različitih kardiovaskularnih preventivnih terapija, dokazi iz randomiziranog kontrolisanog istraživanja koje podržava značaj agresivnog snižavanja lipida, najsnažniji su pre svega za statine.² Rizik od događaja vezanih za koronarne bolesti srca (KBS) bio je smanjen i kod pacijenata sa KBS (sekundarna prevencija) i kod onih bez KBS (primarna prevencija).³⁻⁶ Podjednako važno, sa statinima se javilo veoma malo neželjenih reakcija, što je bilo potvrđeno i u istraživanju zaštite srca (Heart Protection Study – HPS).⁴ Ovo istraživanje je daleko najveće istraživanje statina kontrolisano placebom u trajanju od pet godina, i kada je u pitanju ukupan broj pacijent-godina i kada je u pitanju medicinsko praćenje, jedno je od najvećih završenih randomiziranih kliničkih istraživanja ikada.^{1,4}

Klinička istraživanja su pokazala da čak i malo smanjenje LDL holesterola (LDL-h) ima kliničko dejstvo.⁷ Na svakih 1% smanjenja koncentracije LDL-h smanjuje se relativni rizik od događaja vezanih za KBS za približno 1%.⁸

U nekoliko nedavnih istraživanja posmatran je uticaj koje je terapija sprovedena striktno u skladu sa smernicama imala na kardiovaskularnu prevenciju u poređenju sa stvarnom terapijom koja se sprovodi u opštoj kliničkoj praksi i pokazalo se da je povezana sa značajnim dejstvom na mortalitet i morbiditet.^{9,10}

Izazovi u terapiji hiperlipidemije

Uprkos decenijama primene dokazanih terapija, stopa KVB događaja ostaje visoka, a KVB i dalje predstavljaju vodeći uzrok smrtnosti širom sveta.^{2,11} Kako je pokazano u istraživanju EUROASPIRE III i drugim epidemiološkim istraživanjima, više od polovine svih koronarnih pacijenata i četiri od pet pacijenta, kada su u pitanju svi pacijenti sa visokim rizikom, nije dostiglo ciljne koncentracije lipida.^{12,13}

Kako je već prihvaćeno u različitim nacionalnim i međunarodnim smernicama, statini se obično prepisuju u najnižim dozama i često se ne titriraju da bi se dostigli terapijski ciljevi.^{7,14–16} Osim toga, pridržavanje terapije tokom dugog vremenskog perioda je loše, gde i do jedna trećina pacijenata ili više prekine svoju terapiju statinom u roku od godinu dana. Kao posledica toga, pacijenti ne dođu do maksimalne koristi ovih preventivnih strategija.¹³ Ovi pacijenti i dalje imaju povećan rizik od razvoja i/ili progresije KVB uprkos tome što dobijaju terapiju.

Nedavna ažuriranja nacionalnih i međunarodnih smernica za lipide bave se ovim temama iz nekoliko uglova. Pacijenti su klasifikovani u još više kategorija rizika i poseban akcenat je stavljen na primarnu prevenciju KVB, kojoj je data prednost u odnosu na sekundarnu prevenciju, nakon što se već razviju KVB. Pacijenti u sekundarnoj prevenciji, ili oni koji imaju visok rizik od razvoja KVB, moraju da dobijaju još intenzivniju terapiju. U evropskim smernicama (koje je izdalo Evropsko udruženje kardiologa (European Society of Cardiology – ESC) savetuje se pokušaj postizanja još nižeg ciljnog nivoa lipida u odnosu na prethodne verzije. Poruka „što niže, to bolje“ sve je jača sa svakim ažuriranjem smernica. U američkim smernicama (koje je izdalo Američko udruženje kardiologa (American College of Cardiology) i Američko društvo za srce (American Heart Association)) ističu se atorvastatin i rosuvastatin kao dva jaka statina koja mogu da obezbede željenu terapiju visokog intenziteta. Osim toga, atorvastatin i rosuvastatin su jedinstveni po tome što mogu da smanje LDL-h za više od 50% i da dovedu ne samo do sporijeg napredovanja ateroskleroze, nego i do njene regresije.^{17,18} Međutim, da bi se ispoljila ova dejstva potrebna je terapija sa višim dozama.

Dostizanje ciljne koncentracije lipida

Statini su tradicionalno bili dostupni u četiri doze, najčešće 10 mg, 20 mg, 40 mg i 80 mg, sa izuzetkom rosuvastatina, koji je bio dostupan u dozama od 5 mg do 40 mg. Činjenica da se većina pacijenata leči dvema najnižim dozama i da lekari retko prepisuju najviše doze ukazuje na potrebu postojanja više međudoza. Tablete od 15 mg i 30 mg rosuvastatina predstavljaju dve nove doze rosuvastatina koje je prvo uvela kompanija Krka kako bi se olakšala optimalna i efikasna terapija hipolipidemije (mereno smanjenjem LDL-h, triglicerida (TG), ukupnog holesterola (UH) i povećanja HDL holesterola (HDL-h)) i poboljšala kardiovaskularna zaštita pomoću plejotropnih dejstava specifičnih za molekule. Širok spektar doza rosuvastatina omogućava prilagođavanje terapije zahtevima pacijenata na individualnom nivou i, u krajnjoj liniji, verovatnoću postizanja ciljne koncentracije lipida.

Rosuvastatin ima najveći broj interakcija vezivanja sa HMG-CoA reduktazom u poređenju sa starijim statinima. Sistemska izloženost rosuvastatinu proporcionalna je sa dozom u opsegu doza 10–80 mg. Nisu primećeni uticaji uzrasta, pola, ni vremena primene (ujutro ili uveče) na farmakokinetiku rosuvastatina. Obe vrednosti, C_{max} i PIK_{0-t} za rosuvastatin, linearno su povezane sa dozom. Ovi nalazi o proporcionalnosti doze pokazuju da se procesi odgovorni za resorpciju i disposiciju rosuvastatina ne zasićuju u opsegu doza 10–80 mg.¹⁹ Rosuvastatin smanjuje LDL-h, ukupan holesterol i TG i povećava HDL-h na očekivan način i zavisno od doze.²⁰

Iako su smanjenja (zavisna od doze) koncentracije lipida odgovornih za aterogenezu zabeležena kod svih statina, uticaj povećavanja doze nije bio u potpunosti rasvetljen dok nije urađena metaanaliza (na osnovu podataka individualnih pacijenata) za 32.258 pacijenata (od kojih je 57% bilo smatrano pacijentima sa visokim rizikom), u kojoj se poredila efikasnost rosuvastatina, atorvastatina i simvastatina, gde se pokazalo da je udvostručavanje doze statina bilo povezano sa većim smanjenjem LDL-h za 4–6%.²⁰

Randomizirano kliničko istraživanje obuhvatilo je 477 pacijenata (početna koncentracija LDL-h: 4,1–6,5 mmol/l) koji su prvo bili lečeni početnom dozom rosuvastatina tokom 12 nedelja. Kod pacijenata kod kojih ciljna koncentracija lipida nije dostignuta, mogla se povećati doza do maksimalne dnevne doze tokom sledećih, dodatnih 40 nedelja. Prosečna doza u istraživanju bila je 13,8 mg i dovela je do prosečnog smanjenja LDL-h od 48%.²¹

Osim korisnih dejstava na regulisanje lipida, rosuvastatin ispoljava, i to u zavisnosti od doze (dejstvo se pojačava kod većih doza), takozvano plejotropno dejstvo koje dovodi do kliničke koristi.²² Inhibiranjem HMG-CoA reduktaze, statini mogu da inhibiraju i sintezu izoprenoida, koji predstavljaju važne dodatke lipidima za unutarćelijske signalne molekule. Na taj način oni mogu da ispolje dejstva nezavisna od holesterola, ili plejotropna dejstva. U nedavnim istraživanjima se pokazalo da statini mogu da imaju važnu ulogu u oboljenjima koja nisu posredovana holesterolom.²³ Značajan broj eksperimentalnih i kliničkih istraživanja ukazuju na korisna dejstva rosuvastatina na funkciju endotela, oksidaciju lipoproteina niske gustine, zapaljenja, stabilnost plaka, vaskularno remodelovanje, hemostazu, srčani mišić i komponente nervnog sistema. Agresivna terapija rosuvastatinom (40 mg/dan) rezultira zaustavljanjem ateroskleroze svojim dejstvima koja su iznad samog snižavanja lipida, npr. regulisanje funkcije endotela, antioksidativna svojstva, vaskularno remodelovanje, antiinflamatorna i imunomodulatorska svojstva i stabilizacija plaka.²²

Posebna pažnja je posvećena visoko osetljivom C reaktivnom proteinu, biomarkeru zapaljenja povezanim sa značajno povećanim rizikom od infarkta miokarda, moždanog udara, periferne arterijske bolesti i iznenadne srčane smrti, čak i među naizgled zdravim pojedincima sa malim nivoom LDLU kliničkom istraživanju u kom je učestvovalo 17.802 pacijenta sa povećanim visoko osetljivim C reaktivnim proteinom > 2 mg/l i LDL-h $< 3,4$ mmol/l, rosuvastatin je značajno smanjio incidencu velikih kardiovaskularnih događaja za 44%, infarkta miokarda za 54%, moždanog udara za 48%, arterijske revaskularizacije za 46% i mortaliteta od svih uzroka za 20%.⁶ Na osnovu ovih rezultata, indikacije za rosuvastatin bile su proširene tako da obuhvataju primarnu prevenciju od KVB.

Kako je pokazano u objavljenim kliničkim istraživanjima i metaanalizama, klinička efikasnost doza od 15 i 30 mg predvidljiva je u rasponu doza rosuvastatina koje su već odobrene i prisutne na tržištu. Da bi se sakupilo više kliničkih dokaza iz prakse i dokazala efikasnost i bezbednost širokog spektra doza rosuvastatina, uključujući doze od 15 i 30 mg, Krka se uključila u nekoliko kliničkih istraživanja sa lekom Roxera. Mi već imamo rezultate iz dve postmarketinške studije bezbednosti i efikasnosti sa 6.878 pacijenata, dok je međunarodno kliničko istraživanje (ROSU-PATH) u kom

se ispituje efikasnost i bezbednost titracije doze rosuvastatina u terapiji hiperlipidemije u toku. U trenutku pisanja ovog članka, kliničko istraživanje ROSU-PATH nije bilo završeno tako da je ovde predstavljena preliminarna analiza rezultata.

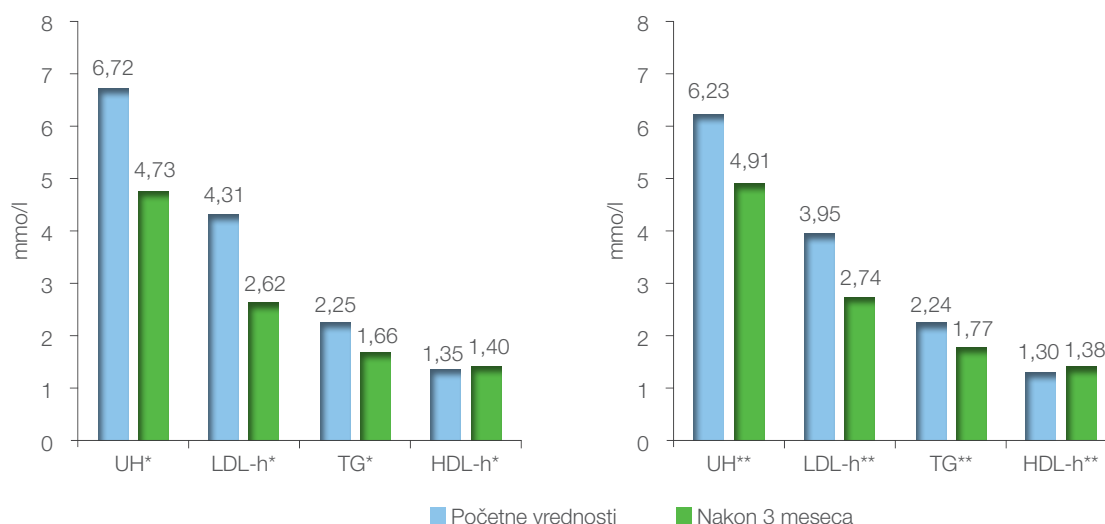
Efikasnost i bezbednost velikog opsega doza Krkinog rosuvastatina, uključujući doze od 15 i 30 mg, u lečenju hiperlipidemije

Sprovedene su dve postmarketinške studije bezbednosti i efikasnosti titriranja doza Krkinog rosuvastatina u lečenju hiperlipidemije – jedna u Sloveniji i jedna u Slovačkoj. Cilj obe studije bio je evaluacija ne samo ukupne efikasnosti i bezbednosti Krkinog rosuvastatina, već i efikasnost i bezbednost pojedinačnih doza, uključujući i korišćenje doza od 15 i 30 mg, u standardnoj kliničkoj praksi.^{24, 25}

Ukupno 6.366 pacijenata iz Slovenije i 512 pacijenata iz Slovačke učestvovalo je u ovom istraživanju. Praćenje pojedinačnih pacijenata u obe zemlje trajalo je 3 meseca.

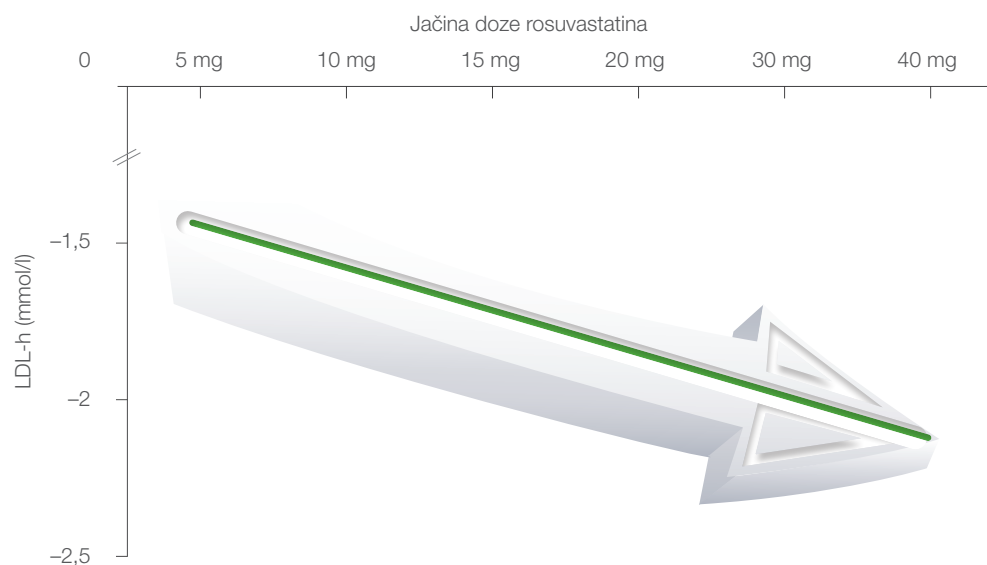
U istraživanju su obuhvaćeni hiperlipidemični pacijenti oba pola, stariji od 18 godina sa primarnom hiperholesterolemijom ili mešovitom hiperlipidemijom (tip IIb) ili homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom kod kojih odgovor na dijetu i druge nefarmakološke mere nije bio adekvatan. Oba istraživanja su dokazala efikasnost i bezbednost titriranja doze Krkinog rosuvastatina, uključujući i primenu doza od 15 i 30 mg, u terapiji hiperlipidemije. Ukupan holesterol, LDL-h i TG bili su statistički značajno smanjeni, a HDL-h je bio povećan na kraju istraživanja. Rezultati su bili slični u oba istraživanja:

- U slovenačkom istraživanju, gde je prosečna doza bila 17,3 mg, prosečna smanjenja bila su sledeća: UH za 29,6%, LDL-h za 39,2%, TG za 26%, dok je HDL-h povećan za 3,7%.
- U slovačkom istraživanju, gde je prosečna doza bila 19,3 mg, prosečna smanjenja bila su sledeća: UH za 21,2%, LDL-h za 30,6%, TG za 21%, dok je HDL-h povećan za 6,2%.



Slika 1. Kliničko dejstvo (prosečne vrednosti tokom terapije) rosuvastatina iz Krke u istraživanju u Sloveniji (levo) i u istraživanju u Slovačkoj (desno) * $p < 0,0001$, ** $p < 0,01$

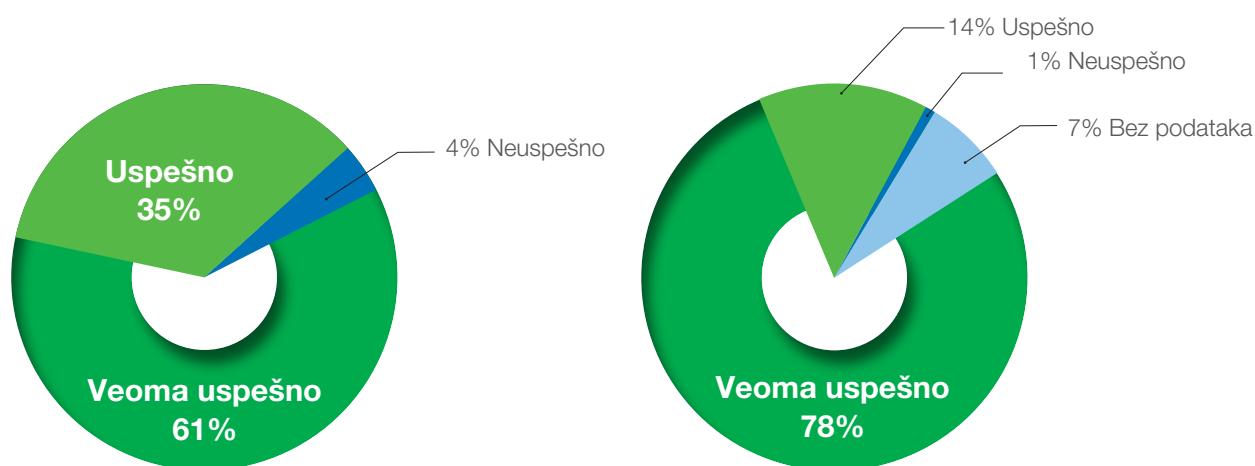
Utvrđen je linearni odnos između doze i smanjenja LDL-h (Slika 2).



Slika 2. Prosečno smanjenje LDL-h u zavisnosti od doze Krkinog rosuvastatina. Pirsonov $r = 0,1171$ (asimptotski interval pouzdanosti: od 0,0888 do 1,465)

U oba istraživanja ukupni ishodi terapije Krkinim rosuvastatinom procenjeni su kao veoma uspešni ako je dostignut ciljni LDL-h ($\text{LDL-h} \leq 2,99 \text{ mmol/l}$ u primarnoj prevenciji ili $\text{LDL-h} \leq 2,49 \text{ mmol/l}$ u sekundarnoj prevenciji), kao uspešni ako je LDL-h bio smanjen za više od 10%, ali nisu dostignute ciljne vrednosti ili kao neuspešni ako je LDL-h bio smanjen za manje od 10% ili nije bilo promene u odnosu na početnu koncentraciju LDL-h.

- U slovenačkom istraživanju, ukupna klinička efikasnost Krkinog rosuvastatina bila je procenjena kao veoma uspešna ili uspešna u 96% slučajeva.
- U slovačkom istraživanju, ishodi terapije kod 92% pacijenata bili su procenjeni kao veoma uspešni ili uspešni.



Slika 3. Klinička efikasnost Krkinog rosuvastatina u istraživanju u Sloveniji (levo) i Slovačkoj (desno)

Sa ukupnom incidencom neželjenih dejstava manjom od 3% tokom čitavog trajanja istraživanja, dokazano je da je Krkin rosuvastatin veoma bezbedan i efikasan statin.

Efikasnost i bezbednost titracije doze rosuvastatina u terapiji pacijenata sa hiperlipidemijom (ROSU-PATH) ²⁶

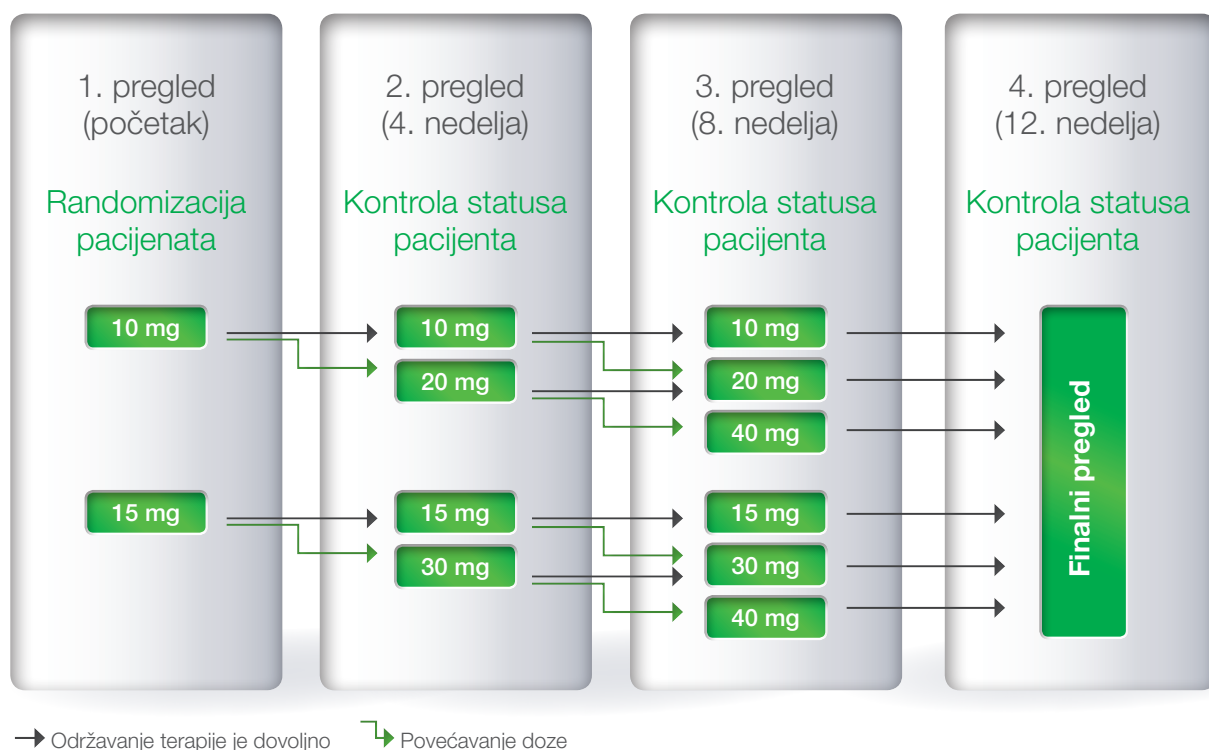
Cilj istraživanja

Cilj ovog istraživanja koje i dalje traje je utvrđivanje efikasnosti i bezbednosti Krkinog rosuvastatina na velikoj populaciji pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom i mešovitom hiperlipidemijom (tip IIb) (pacijenti sa visokim apsolutnim rizikom od KVB u primarnoj i sekundarnoj prevenciji) sa naglaskom na uvođenje dodatnih doza od 15 mg i 30 mg u kliničku praksu.

Ova klinička studija sprovedena je kao međunarodno, multicentrično, otvoreno, prospektivno istraživanje. Ukupna veličina uzorka biće približno 500 pacijenata u sedam zemalja (Hrvatska, Republika Češka, Mađarska, Rumunija, Rusija, Slovenija i Ukrajina).

Metod i ispitanici

Trajanje terapije je 12 nedelja. Terapija se sastoji iz primene tableta Krkinog rosuvastatina u dozama od 10 do 40 mg. Predviđena su četiri pregleda – početni, posle četvrte, osme i dvanaeste nedelje. Prva grupa pacijenata je lečena u skladu sa uobičajenom kliničkom praksom titracije 10 mg – 20 mg – 40 mg, a druga grupa je lečena u skladu sa alternativnom šemom titracije 15 mg – 30 mg – 40 mg.



Slika 4. Šematski prikaz istraživanja ROSU-PATH

Primarni ishod bio je procena efikasnosti Krkinog rosuvastatina u dostizanju ciljne koncentracije LDL-h prema smernicama 2011 ESC/EAS kod pacijenata sa hiperlipidemijom. Sekundarni ishodi su:

- da se pokaže linearni odnos između doze i smanjenja LDL-h;
- da se uporede razlike između grupe lečene u skladu sa uobičajenom kliničkom praksom (standardna titracija: 10 mg – 20 mg – 40 mg) i grupe lečene prema alternativnoj šemi (15 mg – 30 mg – 40 mg);

- da se utvrdi procenat promene za HDL-h, ukupni holesterol i TG u odnosu na početne vrednosti u svim vremenskim tačkama (4., 8., 12. nedelja);
- da se utvrdi procenat pacijenata koji su dostigli ciljne vrednosti za LDL-h prema smernicama 2011 ESC/EAS u svim vremenskim tačkama (4., 8., 12. nedelja);
- da se odredi učestalost pojave neželjenih reakcija povezanih sa terapijom.

Privremeni rezultati

Istraživanje je dokazalo efikasnost i bezbednost titritanja doze Krkinog rosuvastatina u terapiji hiperlipidemije.

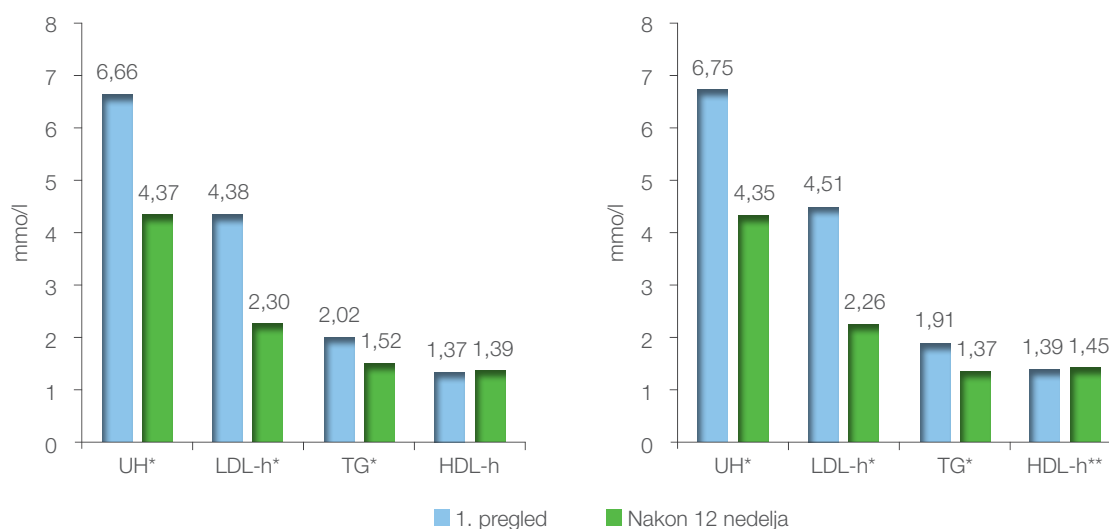
Ukupan holesterol, LDL-h i TG bili su statistički značajno smanjeni, a HDL-h je bio povećan na kraju istraživanja.

Prosečna doza bila je 22,1 mg za sve pacijente.

U grupi sa standardnom titracijom početna doza je bila 10 mg, a prosečna doza 20,5 mg. u grupi sa alternativnom titracijom početna doza bila je 15 mg, a prosečna doza 23,7 mg.

Prosečna smanjenja bila su sledeća:

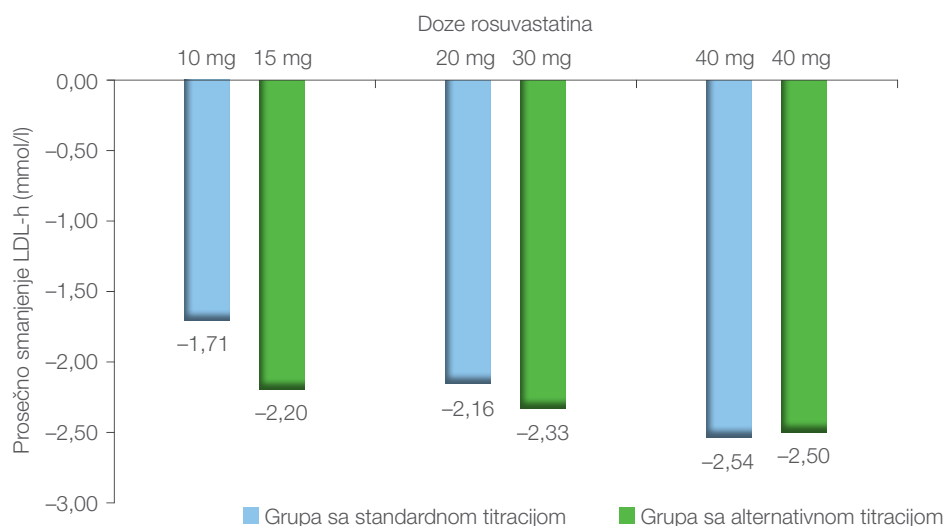
- grupa sa standardnom titracijom: UH za 34,4%, LDL-h za 47,6%, TG za 24,8%; HDL-h povećan za 1,3%.
- grupa sa alternativnom titracijom: UH za 35,6%, LDL-h za 49,7%, TG za 28,3%; HDL-h povećan za 4,4%.



Slika 5. Kliničko dejstvo (prosečne vrednosti tokom terapije) rosuvastatina iz Krke u grupi sa standardnom titracijom (levo) i u grupi sa alternativnom titracijom (desno). *p < 0,0001, ** p < 0,005

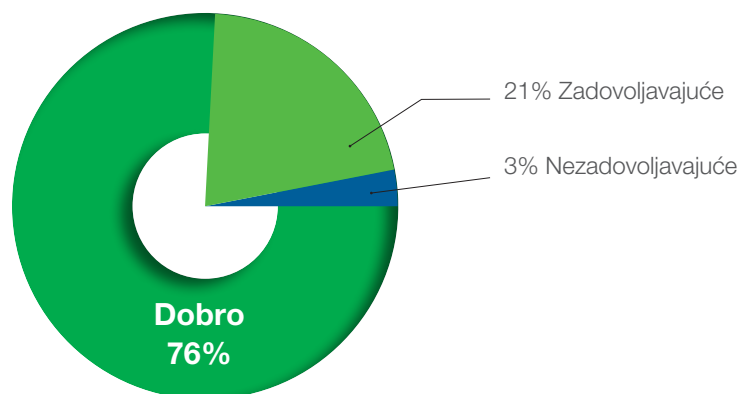
Prosečna smanjenja LDL-h finalnih doza u 12. nedelji u obe grupe bila su:

- grupa sa standardnom titracijom: 10 mg za 40,7%, 20 mg za 45,7%, 40 mg za 51,3%.
- grupa sa alternativnom titracijom: 15 mg za 49,0%, 30 mg za 49,8%, 40 mg za 48,1%.



Slika 6. Prosečno smanjenje LDL-h sa finalnom dozom rosuvastatina do 12. nedelje u obe grupe

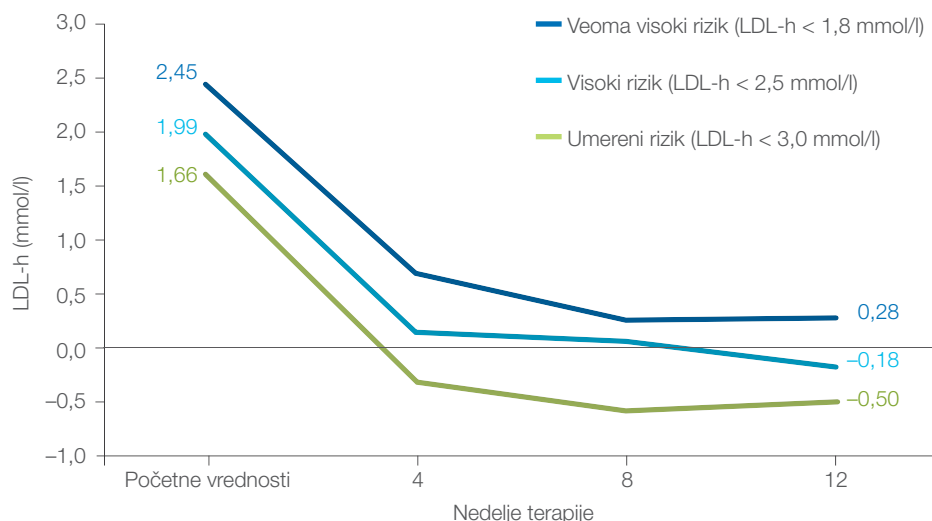
- Terapijska dejstva su bila procenjena u zavisnosti od normalizacije LDL-h na:
- dobra ako su vrednosti ciljnog LDL-C bile: 1,8, 2,5 ili 3,0 mmol/l, u zavisnosti od kategorije rizika ili smanjenje od $\geq 50\%$ u odnosu na početne vrednosti LDL-h kad nije bilo moguće dostići ciljni novo lipida kod pacijenta sa veoma visokim rizikom ili manje na kraju istraživanja
- zadovoljavajuća ako je LDL-h bio smanjen za najmanje 10% ili više
- nezadovoljavajuća ako je LDL-h bio smanjen za manje od 10%



Slika 7. Terapijsko dejstvo je procenjeno kao dobro ili zadovoljavajuće u 97% slučajeva

Dalja istraživanja terapijske efikasnosti otkrila su da su dostignute ciljne vrednosti lipida u grupi sa umerenim rizikom (LDL-h < 3,0 mmol/l) i grupi sa visokim rizikom (LDL-h < 2,5 mmol/l), ali je dostizanje ciljne koncentracije (LDL-h < 1,8 mmol/l) u grupi sa veoma visokim rizikom predstavljalo izazov, kao što je prikazano na Slici 8.

Pacijenti iz kategorije veoma visokog rizika prosečno su dostigli LDL-h 2,08 mmol/l i terapija je procenjena kao zadovoljavajuća.



Slika 8. Prosečne vrednosti udaljenosti od ciljnih vrednosti lipida na svakoj kontroli analizirane su kod pacijenata u grupama sa različitim rizikom (cilj 1,8, cilj 2,5 i cilj 3 mmol/l, poređenje).

Ukupna incidenca neželjenih reakcija bila je 14,5%, a najveći broj njih se javio na početku terapije. Do kraja istraživanja ona su smanjena na 5,5%.

Najčešća neželjena reakcija tokom čitavog istraživanja bila je glavobolja sa 3,0% slučajeva. Među neželjenim dejstvima obično povezanim sa terapijom statinima bilo je 2,7% slučajeva sa povećanjem bezbednosnih parametara (testovi funkcije jetre i bubrega), od kojih su svi bili asimptomatski, i 2,1% slučajeva sa mijalgijom.

Najveći broj neželjenih reakcija bio je blag ili umeren, sa samo 1,5% pacijenata kod kojih su se javile ozbiljne neželjene reakcije. One su bile: bol u abdomenu, depresija, vrtoglavica, nadimanje, glavobolja, nesanica, slabost mišića, mijalgija i mučnina. Jedan pacijent sa ozbiljnom neželjenom reakcijom povučen je iz istraživanja, dok je kod drugih doza smanjena ili je uvedena simptomatska terapija. Tokom celog istraživanja ukupno je 4 pacijenta izuzeto iz istraživanja, a nijedan pacijent nije bio hospitalizovan usled neželjenih reakcija.

Poređenje tolerancije između grupe sa standardnom i grupe sa alternativnom titracijom nije pokazalo značajnije razlike u javljanju neželjenih reakcija.

Zaključci

U nekoliko kliničkih istraživanja pokazan je značajan uticaj na mortalitet i morbiditet, koji terapija koja se sprovodi striktno u skladu sa smernicama, ima na kardiovaskularnu prevenciju u poređenju sa terapijom koja se zapravo pruža u opštoj kliničkoj praksi. Međunarodne smernice identifikovale su problem da se statini prepisuju u najnižim dozama i često se ne titriraju kako bi se dostigao cilj. Kao posledica ovoga, kod pacijenata se ne dostignu maksimalna korisna dejstva prepisane terapije i ostaje povećan rizik za razvoj KVB.

Činjenica da se većina pacijenta leči sa početnim dozama statina i da lekari retko posežu za višim dozama, ukazuje na potrebu postojanja više međudoza. Veliki opseg doza rosuvastatina iz Krke, uključujući 15 i 30 mg, omogućava da se terapija prilagodi potrebama pojedinačnih pacijenta i poveća procenat pacijenata koji dostignu ciljnu koncentraciju lipida.

Postmarketinška istraživanja koja su obuhvatila skoro 7.000 pacijenta već su potvrdila dobru toleranciju i očekivanu efikasnost Krkinog rosuvastatina, uključujući doze od 15 i 30 mg. Osim toga, utvrđen je linearni odnos između doze i smanjenja LDL-h.

Preliminarni rezultati tekućeg kliničkog istraživanja ROSU-PATH još više ukazuju na koristi od primene međudoza od 15 mg i 30 mg rosuvastatina. Više pacijenta je dostiglo ciljni nivo lipida kada su lečeni sa dozama od 15 mg i 30 mg u poređenju sa onima koji su lečeni dozama od 10 mg i 20 mg. Još važnije, izgleda da nema nedostataka kada je u pitanju tolerancija zato što je kod obe putanje titracije bila slična pojava neželjenih reakcija.

Literatura:

- ¹ Tobert J A. Lovastatin and beyond: The history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2 (7): 517–26.
- ² Zoungas S, Curtis A, McNeil J, Tonkin A. Treatment of dyslipidemias and cardiovascular outcomes: the journey so far. Is this the end for statins? *Clin Pharmacol Ther* 2014 Apr 11 [Epub ahead of print].
- ³ Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344 (8934): 1383–9.
- ⁴ Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360 (9326): 7–22.
- ⁵ Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. 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 (9364): 1149–58.
- ⁶ Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–207.
- ⁷ The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *European Heart Journal* 2012; 33 (13): 1635–701.
- ⁸ Grundy SM, Cleeman JJ, Bairey Merz CN, Brewer HB et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004; 110: 227–39.
- ⁹ Blinc A, Kozak M, Šabovič M, Božič M et al for the PID-PAB Investigators. Prevention of ischemic events in patients with peripheral arterial disease: design, baseline characteristics and 2-year results of an observational study. *Int Angiol* 2011; 30 (6): 555–66.
- ¹⁰ Robinson JG, Rahilly-Tierney C, Lawler E, Gaziano JM. Benefits associated with achieving optimal risk factor levels for the primary prevention of cardiovascular disease in older men. *Journal of Clinical Lipidology*. 2012; 6 (1): 58–65.
- ¹¹ Mendis S, Puska P and Norrving B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. [internet] Published by the World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization. Geneva 2011. [cited 2013 Oct 7]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373_eng.pdf
- ¹² Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Reiner Z, Keil U. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010; 17 (5): 530–40.
- ¹³ Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J et al for the EUROACTION Study Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1999–2012.
- ¹⁴ The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias (version 2011). *European Heart Journal*. 2011; 32: 1769–818.
- ¹⁵ Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines [internet]. *Circulation* 2013;00:000–000 [cited 2014 Feb 15]. Available from: 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines
- ¹⁶ National Collaborating Centre for Primary Care (UK). Lipid modification: Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease [Internet]. London: Royal College of General Practitioners (UK) 2008. [cited 2014 Feb 15]. Available from: Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease
- ¹⁷ Nicholls SE, Ballantyne CM, Barter PJ et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease (SATURN trial). *NEJM* 2011; 365: 2078–87.

- ¹⁸ Nozue T, Kazuki F, Fukui K et al. Coronary artery plaque regression and change in plaque composition associated with statin therapy extend for a long-term – results from the extended TRUTH study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 17S.
- ¹⁹ Martin PD, Warwick MJ et al. A double-blind, randomized, incomplete crossover trial to assess the dose proportionality of rosuvastatin in healthy volunteers. *Clin Ther* 2003; 25 (8): 2215–24.
- ²⁰ Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G et al. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of atorvastatin versus rosuvastatin versus simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol* 2010; 105: 69–76.
- ²¹ Brown WV, Bays HE et al. Efficacy and safety of rosuvastatin compared with pravastatin and simvastatin in patients with hypercholesterolemia. A randomized, double-blind 52 week trial. *Am Heart J* 2002; 144: 1036–43.
- ²² Kostapanos MS, Milionis HJ et al. An overview of the extra-lipid effects of rosuvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008; 13: 157–74.
- ²³ Wang C, Liu P et al. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Trends in molecular medicine* 2007; 14 (1): 37–44.
- ²⁴ Cevc M, Barbič-Žagar B. Ne-intervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti zdravljenja z rosuvastatinom (Solvasto®) pri bolnikih s hiperlipidemijo. Final report. Data on file. Krka, d. d., Novo mesto, 2013.
- ²⁵ Post-authorisation study of efficacy and safety of titration of Solvasta dose in the hyperlipidemia treatment. Final report. Data on file. Krka, d. d., Novo mesto, 2013.
- ²⁶ Smrekar J. The efficacy and safety of rosuvastatin dose titration in the treatment of patients with hyperlipidemia (ROSU-PATH). Statistical analysis report. Data on file. Krka, d. d., Novo mesto, 2014.

Autor

Sanja Brus, MPharm
Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana, Slovenia

Krka u medicini i farmaciji

Izdavač

Krka, d. d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto, Slovenia

Odgovorna urednica

Breda Barbič-Žagar

**Brus S. Klinički dokazi efikasnosti Krkinog rosuvastatina u lečenju hiperlipidemije sa fokusom na dodatnim dozama
Krka Med Farm 2014; 26 (38): 62–71.**

Apstrakt dostupan na: <http://cobiss6.izum.si/scripts/cobiss?command=DISPLAY&base=999999&rid=3765873&fmt=11&lani=si>

ISSN 0351-6040

Krkini lekovi se na tržištu različitih zemalja pojavljuju pod različitim zaštićenim imenima.

Neki proizvodi možda nisu dostupni u svim zemljama zbog važeće zaštite patenta.

Detaljne informacije o proizvodima pogledajte u Sažetku karakteristika leka. Možete ga dobiti od medicinskog predstavnika kompanije Krka.

Krka
u medicini
i farmaciji

