

*Klinička ispitivanja s Krkinim  
atorvastatinom u liječenju  
bolesnika s hiperlipidemijom*

**Krka**

*u* **medicini**

*i* **farmaciji**

## Uvod

*U svojoj povijesti dugoj 60 godina, Krka se iz malog farmaceutskog laboratorija razvila u jednu od vodećih generičkih farmaceutskih tvrtki u svijetu. Krkini inovativni generički lijekovi, odnosno generički lijekovi s dodanom vrijednosti, razvijaju se temeljem tvrtkinih vlastitih znanja i umijeća (know-how). Time se osigurava da se Krkini proizvodi istaknu ključnim prednostima pred konkurentnim proizvodima, što je rezultat razvoja novih tehnologija koje se primjenjuju u proizvodnji djelatnih sastojaka i farmaceutskih oblika. U Krki razvijamo nove farmaceutske oblike (raspadljive tablete za usta, tablete s produljenim oslobađanjem, kapsule s peletama itd.), koji olakšavaju primjenu lijekova i omogućuju nove načine njihove upotrebe. Prilikom planiranja svog asortimana proizvoda, pažljivo pratimo najčešće bolesti modernoga svijeta. Omogućujemo liječnicima i bolesnicima odabir između širokog spektra pakiranja, koncentracija i fiksnih kombinacija doza. Terapijska ekvivalentnost Krkinih proizvoda s proizvodom originatora dokazana je u in vivo ispitivanjima bioekvivalentnosti.*

*U Krki provodimo međunarodna interventna klinička ispitivanja (INTER-ARS, HEMERA, PAN-STAR, ESOLAS, ROSU-PATH, VICTORY), kojima pružamo odgovore na razna pitanja. U neinterventnim kliničkim ispitivanjima pratimo bolesnike u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U ovim ispitivanjima, odabir bolesnika, metode liječenja, odabir lijeka i njegova režima propisivanja, dizajn ispitivanja i praćenje bolesnika ne razlikuju se ni na koji način od utvrđenog liječenja. Rezultati ispitivanja koja su obuhvatila više od 250 000 bolesnika u 27 zemalja pokazuju da su Krkini lijekovi djelotvorni i sigurni u različitim grupama bolesnika. Rezultati ispitivanja dokumentiraju se, analiziraju i objavljuju u međunarodnim medicinskim časopisima i već desetljećima pridonose povjerenju koje stručna javnost i bolesnici imaju u Krkine lijekove. Sastavili smo zbirku znanstvenih radova pod naslovom „Krka u medicini i farmaciji“, u kojoj predstavljamo bogato iskustvo koje smo stekli u kliničkim ispitivanjima Krkinih lijekova. Ispred vas je jedan odabrani članak iz ove publikacije. Nadamo se da će vam poslužiti kao još jedan dodatak u mozaiku Krkinih dodanih vrijednosti.*

Breda Barbič-Žagar  
medicinska direktorica i   
glavna urednica izdanja „Krka u medicini i farmaciji“

# Klinička ispitivanja s Krkinim atorvastatinom u liječenju bolesnika s hiperlipidemijom

Ines Hodnik

## Ključne riječi

Kardiovaskularna bolest, prevencija, hiperlipidemija, LDL kolesterol, atorvastatin

## Sažetak

*Hiperlipidemija je jedan od najvažnijih čimbenika rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti i važan prioritet u njihovoj prevenciji, dok je LDL kolesterol (LDL-C) glavni cilj u njihovu liječenju. Prema europskim smjernicama za hiperlipidemiju, statini su terapija prvog izbora za snižavanje LDL-C-a zbog svoje visoke djelotvornosti i dobro dokumentiranog učinka u smanjenju kardiovaskularnog i ukupnog mortaliteta. Atorvastatin je jedan od najsnažnijih i najšire upotrebljivanih statina, a brojna klinička ispitivanja potvrđuju njegove kliničke učinke. Rezultati kliničkih ispitivanja s Krkin atorvastatinom Atorisom u skladu su s nalazima tih ispitivanja i pružaju dokaz da Atoris utječe na cjelokupni lipidni profil na linearan način ovisan o dozi, s dobrom sigurnošću, uz pleotropne učinke što je dokazano kod različitih skupina bolesnika.*

## Uvod

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su kronične bolesti koje se razvijaju tijekom života i obično su već dosegle naprednu fazu u vrijeme pojave simptoma. Koronarna bolest srca (KBS) najzastupljenija je među KVB i povezana je s visokim mortalitetom i morbiditetom. KVB su također i dalje glavni uzrok prerane smrti u Europi, budući da od svih smrti u Europi prije dobi od 75 godina, 42% otpada na KVB-i kod žena, a 38% kod muškaraca. KVB uzrokuje više čimbenika. Pušenje, manjak tjelesne aktivnosti i prehrambene navike čimbenici su rizika koji su povezani sa stilom života, stoga se na njih može utjecati. Za razliku od dobi i spola na koje se ne može utjecati, povišeni krvni tlak, dijabetes i hiperlipidemija također su čimbenici na koje se može utjecati. Razna su ispitivanja pokazala da, među mnogim drugim čimbenicima rizika koji pridonose razvoju KVB, hiperlipidemija, zajedno s hipertenzijom, ima jednu od najvažnijih uloga.<sup>1</sup>

Hiperlipidemija, kao jedan od glavnih čimbenika rizika nastanka KVB, važan je prioritet u njezinoj prevenciji. Prema europskim smjernicama, glavni cilj liječenja hiperlipidemije jest LDL kolesterol (LDL-C). Smjernice preporučuju pristup »što niži to bolji« za snižavanje LDL-C-a. Ciljna razina LDL-C-a u primarnoj prevenciji, prema smjernicama za liječenje, postavljena je na nižu od 3 mmol/l. Granica je postavljena još niže u sekundarnoj prevenciji, gdje je ispod 2,5 mmol/l ili čak 1,8 mmol/l, ako je ostvarivo. Prema europskim smjernicama za hiperlipidemiju, statini su terapija prvog izbora za snižavanje LDL-C-a zbog svoje visoke djelotvornosti i dobro dokumentiranog učinka u smanjenju kardiovaskularnog i ukupnog mortaliteta. S druge strane, drugi lijekovi za snižavanje lipida nisu uspjeli poboljšati kliničke rezultate kod bolesnika sa ili bez KVB. Nadalje, statini su se također pokazali uspješnima u usporavanju progresije ili čak u poticanju regresije koronarne ateroskleroze.<sup>1-3</sup> Jedan od mogućih načina postizanja niskih razina lipida koje su preporučene u smjernicama jest upotreba visokopotentnih statina, kao što je atorvastatin. Snižavanjem razine kolesterola u krvi,

atorvastatin smanjuje kardiovaskularni morbiditet i mortalitet u primarnoj i također sekundarnoj prevenciji KVB, zajedno s dodatnim nelipidnim učincima, tzv. pleotropnim učincima.

## Učinci atorvastatina i Atorisa na snižavanje razine lipida

Atorvastatin je jedan od najpotentnijih i najviše upotrebljivanih statina na svijetu.<sup>5, 6</sup> Ima isti mehanizam djelovanja kao i drugi statini. On je selektivni i reverzibilni kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze sa snažnim učinkom snižavanja lipida, koji je usporediv s onim rosuvastatina, a snažniji od onog starijih statina.<sup>5</sup> Preko 400 randomiziranih kliničkih ispitivanja koja su obuhvatila više od 80.000 bolesnika provedeno je kako bi se analizirala djelotvornost i sigurnost atorvastatina u različitim skupinama bolesnika.<sup>6, 7</sup>

Atorvastatin utječe na ukupan lipidni profil na linearan način ovisan o dozi. Povećanje doze lijeka s 10 mg na 80 mg dnevne doze atorvastatina rezultira smanjenjem razina LDL-C-a s 36% na 53%. Također znatno smanjuje razine ukupnog kolesterola (UK) i triglicerida (TG) te povećava razine HDL kolesterola (HDL-C). Slijedom toga, omogućuje većem broju bolesnika da ostvare svoje ciljne razine lipida u usporedbi sa starijim statinima. Osim toga, veće smanjenje razine lipida znači veće smanjenje rizika pojave kardiovaskularnih događaja.<sup>5</sup>

Nalazi drugih kliničkih ispitivanja atorvastatina, u smislu djelotvornosti, u skladu su s onima objavljenima u sljedećim kliničkim ispitivanjima s Krkinim atorvastatinom Atorisom: ATOP, ATLANTICA, FARVATER, OSCAR i INTER-ARS, koja su pokazala da je Atoris djelotvoran u širokom rasponu bolesnika u primarnoj i sekundarnoj prevenciji KVB. Ispitivanja su potvrdila učinke Atorisa na ukupan lipidni profil, njegov učinak smanjenja LDL kolesterola na linearan način povezan s dozom i jasne prednosti povećanja doze lijeka na smanjenje LDL kolesterola. Osim toga, ispitivanje INTER-ARS pokazalo je sličnu djelotvornost Atorisa i originalnog atorvastatina u smanjenju razina LDL-C, UK i TG.<sup>8-12</sup>

Rezultati djelotvornosti Krkinih ispitivanja s Atorisom prikazani su u Tablici 1.

### Veće doze za bolji učinak na razine lipida

Smjernice za liječenje hiperlipidemije, kao i smjernice za prevenciju KVB, stavljaju snažniji naglasak na postizanje ciljnih razina lipida i uvode niže ciljne razine lipida za visokorizične bolesnike. Kod tih bi se bolesnika LDL-C trebao sniziti ispod 1,8 mmol/l ili, ako to nije ostvarivo, za najmanje 50%.<sup>1, 2</sup> Meta-analiza je pokazala da je svako smanjenje LDL-C-a za 1,0 mmol/l povezano s odgovarajućim smanjenjem od 20 do 25% mortaliteta od KVB i nefatalnog infarkta miokarda.<sup>13</sup> Dodatne su analize također pokazale da je smanjenje velikih kardiovaskularnih događaja izravno proporcionalno apsolutnom smanjenju LDL-C-a i da se dodatne pogodnosti dobivaju od intenzivnije terapije statinom, čak i ako je LDL-C već niži od 2,0 mmol/l.<sup>14</sup> Nadalje, druga klinička ispitivanja uputila su na to da čak i malo smanjenje LDL-C-a ima značajan klinički učinak, budući da svako smanjenje LDL-C-a od 1% smanjuje relativan rizik od velikih KVB događaja za otprilike 1%. Stoga je svako smanjenje od 1% bitno i dovodi do veće kliničke koristi za bolesnika.<sup>15</sup>

Međutim, u svakodnevnoj kliničkoj praksi statini se obično propisuju pri najnižoj mogućoj dozi i često se ne titriraju na veću dozu kako bi se ostvarili terapijski ciljevi. Netitriranje na veću dozu statina jedan je od glavnih razloga zašto više od polovice svih koronarnih bolesnika, i četiri od pet svih visokorizičnih bolesnika, ne ostvaruju ciljne razine lipida te, slijedom toga, ne ostvaruju maksimalne koristi od preventivnih strategija. Stoga je izazov za kliničku praksu započeti odgovarajuće liječenje u bolesnika s utvrđenim KVB i bolesnika s visokim rizikom razvoja KVB titriranjem na veću dozu statina kako bi se postigle ciljne razine lipida.<sup>1</sup>

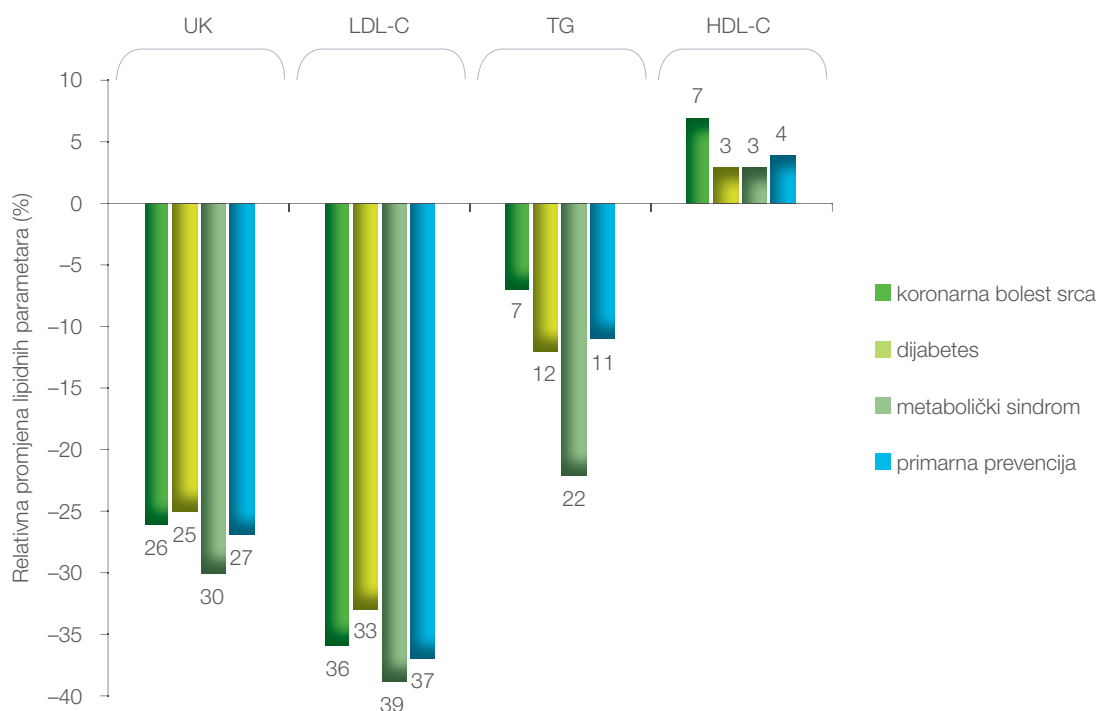
Prednosti titriranja na veću dozu atorvastatina pokazane su u ispitivanju ATLANTICA, Krkinom kliničkom ispitivanju s Atorisom. To multicentrično ispitivanje obuhvatilo je 655 bolesnika prosječne dobi 60 godina. Preko 90% bolesnika bilo je prikladno za sekundarnu prevenciju, a preko 80% njih imalo je KVB koja se uglavnom manifestirala kao angina pectoris, a u 25% bolesnika kao infarkt miokarda u prošlosti; 85% bolesnika imalo je arterijsku hipertenziju, a 10% imalo je dijabetes melitus. Cilj tog ispitivanja bio je usporediti djelotvornost i sigurnost terapije atorvastatinom u bole-

snika liječenih s 10 mg Atorisa s onima koji su primali 10 do 80 mg Atorisa (srednja doza na kraju ispitivanja bila je 28,6 mg) i onima koji su primali konvencionalnu terapiju, koja je također obuhvaćala hipolipidemike (kontrolna skupina). Najznačajnije smanjenje LDL-C-a za 38,6%, UK-a za 29,7%, TG-a za 15,7% i povećanje HDL-C-a za 15,7% nakon 24 tjedna primijećeno je kod bolesnika koji su primali intenzivniju terapiju atorvastatinom u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni s 10 mg Atorisa ili konvencionalnom terapijom. Ciljne razine (za bolesnike u primarnoj prevenciji  $\leq 3$  mmol/l; za bolesnike u sekundarnoj prevenciji  $\leq 2,5$  mmol/l) LDL-C-a također su ostvarene kod bolesnika u skupini koja je primala povećanu dozu Atorisa u usporedbi sa skupinom koja je liječena niskim dozama Atorisa. Prema tome, ispitivanje ATLANTICA potvrdilo je dokazane prednosti titriranja na veću dozu Atorisa i dokazalo je da povećanje doze atorvastatina omogućuje da više bolesnika ostvari ciljne razine lipida i, slijedom toga, omogućuje maksimalne pogodnosti smanjenja LDL-C-a.<sup>8</sup>

## Djelotvornost atorvastatina i Atorisa kod različitih tipova bolesnika

Atorvastatin je prošao opsežnu kliničku analizu koja je dokazala da je prikladan za liječenje bolesnika s različitim lipidnim poremećajima i dodatnim komorbiditetima. Opsežno je analiziran u kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su obuhvaćala bolesnike s akutnim koronarnim sindromom (MIRACLE, PROVE-IT TIMI-22), dijabetesom melitusom tipa 2 (CARDS) i arterijskom hipertenzijom (ASCOT-LLA), bolesnike s KBS-om i bolesnike nakon infarkta miokarda (TNT, IDEAL). Atorvastatin je također analiziran u ispitivanjima koja su istraživala regresiju koronarne ateroskleroze (REVERSAL).<sup>4, 16–21</sup>

Opisane skupine bolesnika redovito se uključuju u Krkina klinička ispitivanja s Atorisom. Na primjer, cilj ispitivanja ATOP bio je ustanoviti djelotvornost i sigurnost Atorisa kod visokorizičnih bolesnika, bolesnika s metaboličkim sindromom, bolesnika s KBS, bolesnika s okluzivnom bolešću nekoronarnih arterija i kod bolesnika s dijabetesom. Tri stotine i trideset četiri bolesnika uzimala su 10–40 mg Atorisa u razdoblju od 12 tjedana. Početna doza (10 mg ili 20 mg) titrirana je naviše ako nakon prvih 6 tjedana liječenja ciljne razine LDL-C-a nisu ostvarene. Na kraju ispitivanja srednja dnevna doza Atorisa bila je 21,3 mg. Analiza djelotvornosti Atorisa pokazala je znatna smanjenja UK-a za 26%, LDL-C-a za 36% i TG-a za 9% (Tablica 1). Njegov učinak na razine lipida bio je sličan u svim analiziranim skupinama bolesnika (Slika 1).<sup>9</sup>



Slika 1. Relativna promjena lipidnih parametara kod različitih skupina bolesnika u ispitivanju ATOP<sup>9</sup>

Ciljna razina LDL-C-a (za bolesnike u primarnoj prevenciji  $\leq 3$  mmol/l; za bolesnike u sekundarnoj prevenciji  $\leq 2,5$  mmol/l) postignuta je u 50,3% bolesnika. Najviši postotak bolesnika (68,2%) koji su postigli ciljnu LDL-C razinu imao je metabolički sindrom. Slični su rezultati uočeni u skupini bolesnika u primarnoj prevenciji (65,3%). Suprotno tome, manji postotak bolesnika ostvario je ciljne LDL-C razine u preostalim dvjema skupinama: u skupini bolesnika s dijabetesom 45,9% i u skupini s KVB 43,4%.<sup>9</sup> Ti su rezultati usporedivi s rezultatima ispitivanja REALITY, koje se provodilo u 10 europskih država i obuhvatilo je 58,223 bolesnika. Rezultati ispitivanja pokazali su da je prosječno 40,5% bolesnika ostvarilo ciljne razine LDL-C i/ili UK.<sup>22</sup> Naposljetku, Krkino prospektivno ispitivanje ATOP potvrdilo je terapijsku djelotvornost i sigurnost Atorisa u velikom broju bolesnika koji su primali terapiju u primarnoj i sekundarnoj prevenciji.<sup>9</sup>

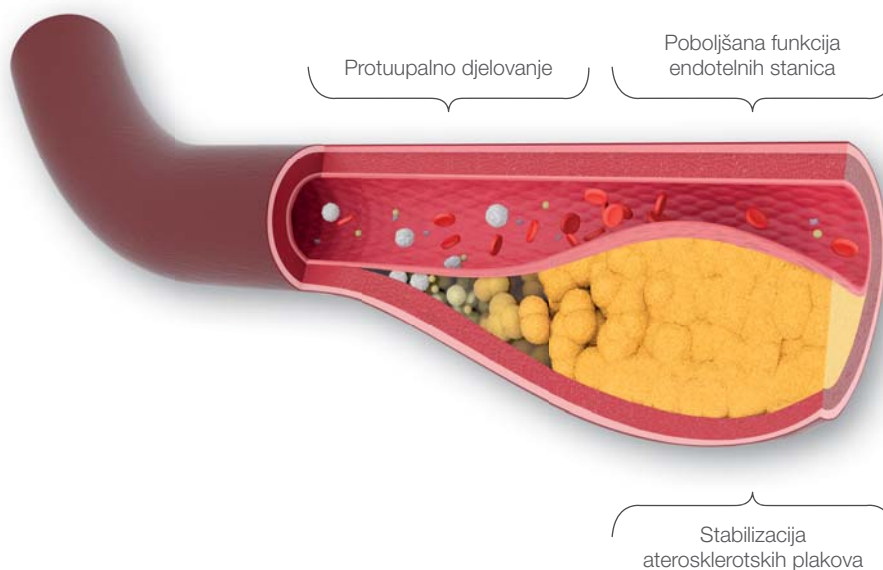
Još jedno Krkino ispitivanje analiziralo je učinke Atorisa na metabolizam lipida, mikrocirkulaciju i parametre dnevnog EKG praćenja u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (AKS). To otvoreno komparativno ispitivanje obuhvatilo je 98 AKS bolesnika sa ili bez elevacije ST segmenta i hiperlipidemijom. Bolesnici su nasumično podijeljeni u dvije usporedive skupine i liječeni su nitrattima, antiagregansima, antikoagulansima, fibrinolitikima,  $\beta$ -blokatorima i inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE). Bolesnici u jednoj skupini također su dobivali 40 mg Atorisa jednom dnevno u razdoblju od  $30 \pm 4$  dana, a uz standardnu terapiju. Atoris je primijenjen 1. ili 2. dan AKS-a. Svi bolesnici u skupini koja je primala Atoris ostvarili su ciljne razine UK-a ( $\leq 5,2$  mmol/l) i LDL-C-a ( $\leq 2,5$  mmol/l) nakon mjesec dana terapije, uz znatno smanjenje UK-a za 43,5%, LDL-C-a za 54,4% i TG-a za 26,0%. Povrh toga, nakon 30 dana liječenja, stabilna angina pectoris poboljšala se za jednu ili više funkcionalnih klasa u 53,6% bolesnika u skupini koja je primala Atoris i u 42,1% bolesnika u kontrolnoj skupini. Znatno je poboljšanje također uočeno u razini endotelne aktivnosti: indeks mikrocirkulacije povećao se za 11,6% u bolesnika koji su primali konvencionalnu terapiju, dok je najznatnije povećanje za 29,4% uočeno u bolesnika koji su primali atorvastatin. Parametri dnevnog EKG praćenja pokazali su smanjenje od 23,8% ( $p < 0,05$ ) u trajanju, kao i u ukupnoj incidenciji ishemijskih događaja u skupini koja je primala Atoris. Pozitivan učinak atorvastatina na parametre dnevnog EKG praćenja vjerojatno je povezan s povoljnom dinamikom agregacije trombocita, poboljšanjem svojstava protoka krvi, normalizacijom metabolizma lipida i, slijedom toga, s regresijom endotelne disfunkcije. To poboljšava prognozu bolesti, povećava stopu preživljavanja i upućuje na prednosti Atorisa kod liječenja bolesnika s AKS-om.<sup>23</sup>

## Postizanje cilja liječenja i više

Posljednjih je godina određeni broj kliničkih ispitivanja pružio dokaze o pozitivnim pleotropnim učincima statina koji, uz svoju hipolipidemijsku aktivnost, imaju važnu ulogu u poboljšanju endotelne funkcije, smanjenju upalne aktivnosti i preoblikovanju vaskularne stijenke. Doista, statini brzo normaliziraju endotelnu funkciju, inhibiraju agregaciju trombocita i formiranje ugrušaka, smanjuju vaskularnu upalu i sprečavaju rupturu aterosklerotskih plakova, na taj način poboljšavajući mikrocirkulaciju. Stabilizacija aterosklerotskih plakova koji su osjetljivi na rupturu može spriječiti nastanak ozbiljnih komplikacija KBS-a. Također je utvrđeno da se smanjenje broja kardiovaskularnih događaja tijekom dugotrajne terapije statinima uvelike može pripisati pleotropnim učincima tih lijekova (Slika 2).<sup>24-27</sup>

Ti pleotropni učinci također su analizirani u jednom od Krkinih kliničkih ispitivanja s Atorisom, ispitivanju FARVATER. Pedeset bolesnika s KBS-om i primarnom hiperlipidemijom randomizirano je u dvije skupine, koje su liječene stabilnom dozom atorvastatina (10 ili 20 mg/dan) tijekom 24 tjedna, kako bi se analizirali učinci atorvastatina na razine lipida, endotelnu funkciju, rastezljivost i krutost vaskularne stijenke. LDL-C razine smanjene su za 34,9%, odnosno 43,9% ( $p < 0,001$ ). Tijekom ispitivanja, terapija atorvastatinom također je povećala endotelno ovisnu vazodilataciju za 40–51% i rastezljivost karotidne arterije za 43–45% te je smanjila krutost vaskularne stijenke za 23–26%. Poboljšanje u indeksima koji pokazuju stanje vaskularne stijenke primijećeno je tek nakon 6 mjeseci liječenja, stoga se može pretpostaviti da se kod bolesnika s nefamilijarnom hiperlipidemijom pozitivni vaskularni učinci liječenja atorvastatinom mogu očekivati prije proteka jedne godine od početka primjene terapije. Nadalje, pod utjecajem hipolipidemijske terapije, vaskularna stijenka postaje rastezljivija i manje kruta.<sup>11</sup>

Analiza pleotropnih učinaka u podskupini također je provedena u 148 bolesnika u ispitivanju ATLANTICA. Ti su bolesnici uključeni u neinvazivne ultrazvučne pretrage endotelno zavisne vazodilatacije brahijalne arterije, budući da je cilj bio procijeniti endotelnu funkciju kao jedan od parametara pleotropnih učinaka statina. Tijekom tog ispitivanja broj bolesnika s izraženom endotelnom disfunkcijom statistički se značajno smanjio za 26% u skupini bolesnika na većim dozama Atorisa. Taj je učinak primijećen već nakon 12 tjedana liječenja, dok smanjenja nisu bila statistički značajna u drugim dvjema skupinama liječenima ili malom dozom Atorisa ili konvencionalnom terapijom. Rezultati ATLANTICA ispitivanja jasno su pokazali prednosti titriranja na veću dozu atorvastatina u usporedbi s malom dozom i konvencionalnom terapijom u odnosu na učinke na lipidne parametre, kao i pleotropne učinke, koji su uočeni kod manjeg broja bolesnika s izraženom endotelnom disfunkcijom.<sup>8</sup>



Slika 2. Pleotropni učinci statina

## Profili sigurnosti atorvastatina i Atorisa

Opsežni podaci iz randomiziranih kliničkih ispitivanja, postmarketinških analiza, kao i izvješća regulatornim agencijama, pokazali su sigurnost atorvastatina kod velikog broja bolesnika s raznim indikacijama. Retrospektivna analiza 44 dovršena ispitivanja, koja su obuhvatila 16.495 bolesnika s hiperlipidemijom, liječenih atorvastatinom, placebo ili drugim statinima otkrila je da se samo 3% bolesnika liječenih atorvastatinom povuklo iz ispitivanja zbog nuspojava, u usporedbi s 1% onih koji su uzimali placebo i 4% onih koji su uzimali druge statine. Najčešće zabilježene nuspojave bile su povezane s probavnim sustavom, dok su ozbiljne nuspojave bile rijetke i rijetko su dovodile do povlačenja iz ispitivanja. Trajna povišenja jetrenih transaminaza, aspartat transaminaze ili alanin transaminaze, na više od tri puta od gornje granice normale zabilježena su samo kod 0,5% bolesnika liječenih atorvastatinom. Trajno povišenje kreatin kinaze uočeno je samo kod jednog bolesnika liječenog atorvastatinom i nije bilo povezano s miopatijom. Incidencija mialgije povezane s liječenjem bila je niska u skupinama koje su uzimale atorvastatin (1,9%), placebo (0,8%) i drugi statin (2,0%) i nije ovisila o dozi. Nisu zabilježeni slučajevi rhabdomiolize ili miopatije. Naposljetku, sveukupna incidencija nuspojava zabilježenih s atorvastatinom nije povećana u rasponu doze 10–80 mg i bila je slična onoj uočenoj kod bolesnika koji su uzimali placebo ili bolesnika koji su uzimali druge statine.<sup>28</sup> Druga klinička ispitivanja i meta-analize rezultirali su sličnim zaključcima, potvrđujući pozitivan profil sigurnosti atorvastatina u najvišoj preporučenoj dozi u širokom rasponu bolesnika.<sup>29</sup>

Rezultati sigurnosti iz Krkinih kliničkih ispitivanja s Atorisom u skladu su s rezultatima analiza sigurnosti u kliničkim ispitivanjima atorvastatina. Općenito, bolesnici su vrlo dobro podnosili tera-



piju Atorisom, budući da su nuspojave povezane s terapijom atorvastatinom uočene samo kod malog postotka bolesnika. Nadalje, prospektivno ispitivanje ATOP potvrdilo je sigurnost Atorisa na širokom rasponu bolesnika u primarnoj i sekundarnoj prevenciji KVB. Osim toga, ispitivanje ATLANTICA pokazalo je da je učestalost znatnih nuspojava bila 1,8% u skupini bolesnika koji su uzimali 10 mg/dan atorvastatina, a 0,5% u skupini bolesnika čija se doza atorvastatina povećavala. Nisu uočene znatne razlike između učestalosti nuspojava u kontrolnoj skupini (konvencionalno liječenje) i nuspojave u skupini s titiranjem doze atorvastatina u bilo kojoj fazi ispitivanja. Podaci iz tog ispitivanja potvrdili su dobar profil sigurnosti u čitavu nizu terapijskih doza Atorisa (10–80 mg/dan). Naposljetku, ispitivanje INTER-ARS, koje je uspoređivalo parametre sigurnosti Atorisa s parametrima sigurnosti originatorova atorvastatina, utvrdila je usporedive profile sigurnosti između tih dvaju lijekova. Nisu nađene razlike ni u kojem parametru sigurnosti među skupinama u ispitivanju.<sup>8–12</sup> Rezultati analize sigurnosti Krkinih ispitivanja s Atorisom prikazani su u Tablici 1.

## Zaključak

Krka je posvećena kontinuiranom analiziranju djelotvornosti i sigurnosti svojih proizvoda. Krkin je atorvastatin vodeći statin u velikom dijelu Europe<sup>A</sup> te mnogi liječnici i bolesnici imaju povjerenja u njega već više od deset godina.<sup>30</sup> U tom razdoblju, Krka je provela niz interventnih i neinterventnih postautorizacijskih kliničkih ispitivanja s Atorisom, koja su obuhvaćala više od 25.000 bolesnika.<sup>31</sup> Najvažnija klinička ispitivanja, INTER-ARS, FARVATER, OSCAR, ATOP i ATLANTICA, potvrdila su djelotvornost i sigurnost Atorisa u širokom rasponu bolesnika, u primarnoj i sekundarnoj prevenciji KVB. Prema tome, spomenuta klinička ispitivanja s Atorisom pružaju korisne dokaze o prednosti liječenja atorvastatinom i važan su doprinos boljem liječenju hiperlipidemije u različitim skupinama bolesnika, kao i temelj povjerenja u Krkine proizvode.

### Literatura:

- <sup>1</sup> Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts. Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33 (13): 1635–701.
- <sup>2</sup> Reiner Ž, Catapano AL, Backer GD et al. 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. *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–818.
- <sup>3</sup> Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837–47.
- <sup>4</sup> Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2004; 291 (9): 1071–80.
- <sup>5</sup> Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152–60.
- <sup>6</sup> Arca M. Atorvastatin. A Safety and tolerability profile. *Drugs* 2007; 67 (1): 63–9.
- <sup>7</sup> PR Newswire [internet]. 2014. [cited 2014 Apr 15]. Available from: <http://www.prnewswire.com/news-releases/lipitors-safety-again-confirmed-in-extensive-analysis-of-49-clinical-trials-pfizer-says-53570597.html>
- <sup>8</sup> Mareev VY, Belenkov YN, Oganov RG et al. Atorvastatin in the treatment of patients with coronary heart disease and dyslipidaemia and high general risk: Efficacy and safety estimation. Design and main results of the ATLANTICA study. *Kardiologija* 2008; 11: 4–13.
- <sup>9</sup> Hanna Szwed. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Atoris w szerokiej populacji pacjentów – polska część badania ATOP. *Kardiologia po Dyplomie. Wydanie Specjalne* 2009; 1–4.
- <sup>10</sup> Shalnova SA, Deev AD. OSCAR Study lessons – Epidemiology and treatment of high-risk patients in real-world clinical practice, 2005–2006. *Kardiovaskularna terapija i profilaktika* 2007; 6 (1): 1–7.
- <sup>11</sup> Susekov AV, Rozhkova TA, Tripoten MI et al. The randomized FARVATER study. Part 2. Effect of atorvastatin on endothelial function, distensibility and stiffness of vascular wall. *Cardiovascular therapy and prevention* 2007; 6 (3): 68–75.
- <sup>12</sup> Boh M, Opolski G, Poloński L et al. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atorvastatyny generycznej i referencyjnej u osób zwiększonego ryzyka wieńcowego z hiperlipidemią. *Kardiologia po Dyplomie. Wydanie Specjalne* 2006; 3–9.
- <sup>13</sup> Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–78.
- <sup>14</sup> Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81.
- <sup>15</sup> Grundy SM, Cleeman JJ, Baird Merz CN et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–39.

<sup>A</sup> središnja, istočna, jugoistočna i zapadna Europa (ES, PT, IE, DE)

- <sup>16</sup> Schwartz GG, Ollson AG, Ezekowitz MD et al. Myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering. (MIRACLE) study investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACLE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285 (13): 1711–8.
- <sup>17</sup> Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy – thrombolysis in myocardial infarction 22 investigators. Intensive versus moderate lipid-lowering with statins after acute coronary syndromes. *NEJM* 2004; 350: 1495–504.
- <sup>18</sup> Collhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. 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: 685–96.
- <sup>19</sup> Sever PS, Dahlof 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 controlled lipid-lowering trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
- <sup>20</sup> 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. *NEJM* 2005; 352 (14):1425–35.
- <sup>21</sup> Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP et al. High dose atorvastatin vs usual dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. *JAMA* 2005; 294 (19): 2437–45.
- <sup>22</sup> Van Ganse E, Laforest L, Alemao E, Davies G, Gutkin S, Yin D. Lipid-modifying therapy and attainment of cholesterol goals in Europe: the Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy (REALITY) study. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1389–99.
- <sup>23</sup> Yalimov AA, Shehyan GG, Zadionchenko VS. Effect of atorvastatin on lipid metabolism, microcirculation, and daily ECG monitoring parameters in patients with acute coronary syndrome. *Topical issues of heart and vascular disease* 2007; 2 (3): 47–52.
- <sup>24</sup> Tandon V, Bano G, Khajuria V et al. Pleiotropic effects of statins. *Indian J Pharmacol* 2005; 37 (2): 77–85.
- <sup>25</sup> Malhotra HS and Goa KL. Atorvastatin. An updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidemia. *Drugs* 2001; 61: 1835–81.
- <sup>26</sup> Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C et al. Statin effects beyond lipid lowering – are they clinically relevant? *EJH* 2003; 24: 225–48.
- <sup>27</sup> Sheperd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *NEJM* 1995; 333: 1301–08.
- <sup>28</sup> Newman BC, Palmary G, Sielbershats H et al. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9416 patients. *Am J Cardiol* 2003; 92: 670–6.
- <sup>29</sup> Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis D et al. Atorvastatin: safety and tolerability. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9 (4): 667–74.
- <sup>30</sup> ePharma Market, CEGEDIM, HmR, IMS, INSIGHT HEALTH, INTELIX, MEDICUBE, PHARMSTANDART, PharmaZOOM 2013.
- <sup>31</sup> Data on file. Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia, 2013.

## Autor

Ines Hodnik, mr. pharm.

Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana, Slovenija

Ispitivanje	Primarni cilj	Profil bolesnika	Br. bolesnika	Trajanje	Doza	Rezultati ispitivanja		Glavni zaključak
						Djelotvornost	Sigurnost i podnošljivost	
<b>INTER-ARS</b> <sup>12</sup>	Analizirati hipolipidemijsko djelovanje Krkina ATV-a u usporedbi s ATV-om originatora kao referentnom tvari	Bolesnici s visokim koronarnim rizikom s hiperlipidemijom: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 40–65 godina starosti</li> <li>• apsolutni koronarni rizik &gt; 9,5% za 10 godina</li> <li>• bez dijagnosticirane KVB</li> </ul>	117	16 tjedana	Početna doza: 10 mg/d ili 20 mg/d Nakon 6 tjedana liječenja, doza se udvostručuje ako bolesnik nije postigao ciljnu razinu LDL-C-a.	LDL-C: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krkin ATV: -37,8%</li> <li>• originatorov ATV: -38,4%</li> </ul> Nije nađena znatna razlika među liječenim skupinama u smanjenju LDL-C-a. UK: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krkin ATV: -30,3%</li> <li>• originatorov ATV: -29,2%</li> </ul>	Sigurnost obaju lijekova u ispitivanju je usporediva. Bez povećanja CK razine > 10 puta GGN zabilježeno. Bez prekida terapije zbog nuspojava.	Potpuno usporediva djelotvornost i sigurnost ATV-a Krke i ATV-a originatora
<b>FARVATER</b> <sup>11</sup>	Analizirati učinke Krkina ATV-a na lipide, C-reaktivni protein, razine fibrinogena te strukturu i funkciju vaskularne stijenke	Bolesnici s KBS-om i primarnom hiperlipidemijom, 35–70 godina starosti	50	24 tjedna	Jedna skupina 10 mg/d, a druga 20 mg/d	LDL-C: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 mg/d: -34,9%</li> <li>• 20 mg/d: -43,9%</li> </ul> UK: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 mg/d: -25,4%</li> <li>• 20 mg/d: -27,0%</li> </ul> Endotelno zavisna vazodilatacija: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 mg/d: +40,2%</li> <li>• 20 mg/d: +51,3%</li> </ul> Uobičajena rastezljivost karotidne arterije: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 mg/d: +45,3%</li> <li>• 20 mg/d: +43,7%</li> </ul> Krutost vaskularne stijenke: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 mg/d: -23,3%</li> <li>• 20 mg/d: -25,7%</li> </ul>	Terapija ATV-om dobro se podnosila. Bez slučajeva povećanja aktivnosti AST ili ALT > 3 puta GGN i CK > 10 puta GGN Zabilježene su 2 nuspojave (alergijska reakcija, povećanje CK aktivnosti) povezane s terapijom ATV-om.	Krkin ATV učinkovit je i dobro se podnosi te ima dokazane pleiotropne učinke.
<b>OSCAR</b> <sup>10</sup>	Identificirati visokorizične bolesnike i utvrditi djelotvornost Krkinih ATV-a i SIM-a u uvjetima kliničke prakse u stvarnom životu	Bolesnici s utvrđenim KVB-om ili s visokim KV rizikom, 35–75 godina starosti	7098	8 tjedana	10 mg/d ATV-a ili 20 mg/d SIM-a	LDL-C: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krkin ATV: -26,7%</li> <li>• Krkin SIM: -25,0%</li> </ul> UK: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krkin ATV: -22,7%</li> <li>• Krkin SIM: -22,7%</li> </ul> Smanjenje ukupnog KV rizika za 33%	Liječenje se dobro podnosilo; nuspojave su zabilježene kod 2,7% bolesnika.	Dokazano je da su Krkini ATV i SIM učinkoviti i sigurni u uvjetima kliničke prakse u stvarnom životu.

Tablica 1. Ključna ispitivanja ishoda s Krkinim atorvastatinom (Atorisom)

ATV – atorvastatin, SIM – simvastatin, KV – kardiovaskularni, GGN – gornja granica normale, AST – aspartat transaminaza, ALT – alanin transaminaza, CK – kreatin kinaza

Ispitivanje	Primarni cilj	Profil bolesnika	Br. bolesnika	Trajanje	Doza	Rezultati ispitivanja		Glavni zaključak
						Djelotvornost	Sigurnost i podnošljivost	
<b>ATOP<sup>9</sup></b>	Utvrđiti djelotvornost i sigurnost Krkina ATV-a u širokoj populaciji bolesnika	Bolesnici s primarnom hiperkolesterolemijom i kombiniranom hiperlipidemijom (+18 godina): <ul style="list-style-type: none"> <li>s visokim KV rizikom i bez utvrđenog KVB-a</li> <li>metabolički sindrom,</li> <li>KBS</li> <li>okluzivna bolest nekoronarnih arterija i</li> <li>dijabetes melitus</li> </ul>	334	12 tjedana	Početna doza: 10 mg/d ili 20 mg/d Nakon 6 tjedana liječenja, doza je udvostručena ako bolesnik nije postigao ciljnu razinu kolesterola	LDL-C: -36% UK: -26% Među različitim skupinama bolesnika Krkin ATV imao je sličan učinak na lipidne parametre.	Terapija ATV-om dobro se podnosila. Bez slučajeva elevacije ALT aktivnosti > 3 puta zabilježeni GGN i CK > 10 GGN. Zabilježen 1 slučaj elevacije AST aktivnosti > 3 puta GGN. 3,3% bolesnika prekinulo je terapiju zbog nuspojava.	Dokazano je da je Krkin ATV učinkovit i siguran u širokoj populaciji bolesnika.
<b>ATLANTICA<sup>8</sup></b>	Pokazati djelotvornost i sigurnost Krkina ATV-a u dugotrajnom liječenju	Bolesnici s dislipidemijom, 18–75 godina, s utvrđenim KBS-om ili s: <ul style="list-style-type: none"> <li>dijagnostičiranom aterosklerozom arterija</li> <li>aneurizmom</li> <li>abdominalne aorte</li> <li>dijabetes melitusom tipa 2</li> <li>metaboličkim sindromom</li> <li>tranzitornom ishemijskom atakom</li> <li>visokim KV rizikom</li> </ul>	655	24 tjedna	Skupina A: 10 mg/d Skupina B: 10–80 mg/d (srednja doza na kraju ispitivanja bila je 28,6 mg) Skupina C: konvencionalna terapija	LDL-C: <ul style="list-style-type: none"> <li>Skupina A: -31,1%</li> <li>Skupina B: -38,6%</li> <li>Skupina C: -24,8%</li> </ul> UK: <ul style="list-style-type: none"> <li>Skupina A: -23,1%</li> <li>Skupina B: -28,6%</li> <li>Skupina C: -18,2%</li> </ul>	Liječenje ATV-om dobro se podnosilo. Bez znatne razlike u učestalosti nuspojava među skupinama u bilo kojoj fazi ispitivanja Učestalost znatnijih nuspojava 1,8% u skupini A i 0,5% u skupini B.	Ispitivanje je potvrdilo učinak Krkina ATV-a na LDL-C i njegovu ovisnost o dozi.
<b>ACS<sup>23</sup></b>	Ispitati ulogu Krkina ATV-a u liječenju bolesnika s AKS-om	Bolesnici s AKS-om s dislipidemijom, 52–70 godina starosti, sa ili bez elevacije ST segmenta	98	4 tjedna	40 mg/d	LDL-C: -54,4% UK: -43,5% Smanjenje funkcionalne klase stabilne angine pectoris (za 1 ili više) kod 53,6% bolesnika Povećanje indeksa mikrocirkulacije od 29,4% Smanjenje ukupne incidencije ishemijskih događaja za 23,8%	Terapija ATV-om dobro se podnosila. Nisu zabilježene klinički znatne nuspojave.	Krkin ATV u dozi od 40 mg/dan učinkovit je lijek u prevenciji teških ishoda (KV smrt, moždani udar, infarkt miokarda) i napretka zatajenja srca.

Tablica 1. Ključna ispitivanja ishoda s Krkinim atorvastatinom (Atorisom)

ATV – atorvastatin, SIM – simvastatin, KV – kardiovaskularni, GGN – gornja granica normale, AST – aspartat transaminaza, ALT – alanin transaminaza, CK – kreatin kinaza

# Krka

*u* medicini  
*i* farmaciji

**Krka**

*u* **medicini**

*i* **farmaciji**

## **Krka u medicini i farmaciji**

### **Izdavač:**

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

### **Glavni urednik:**

Breda Barbič-Žagar

### **Hodnik I. Clinical Studies with Krka's atorvastatin in the management of patients with hyperlipidemia. Krka Med Farm 2014; 26 (38): 52–60.**

Abstract available from: <http://cobiss6.izum.si/scripts/cobiss?command=DISPLAY&base=99999&rid=3765617&fmt=11&lani=si>

ISSN 0351-6040

*Krkini lijekovi stavljaju se na tržište u različitim zemljama pod različitim zaštićenim imenima.*

*Neki proizvodi nisu dostupni u svim zemljama zbog važeće patentne zaštite.*

*Za detaljne informacije o proizvodu, molimo pogledati Sažetak opisa svojstava lijeka koje možete dobiti od stručnih suradnika Krka-farme d.o.o.*

**Krka**  
*u* medicini  
*i* farmaciji

