

**Krka**  
*u medicini  
i farmaciji*

*Klinički dokazi djelotvornosti  
Krkinog rosuvastatina u liječenju  
hiperlipidemije s fokusom  
na dodatne jačine*



**KRKA**

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 Krkinih 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 tvari 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 uporabe. Prilikom planiranja svog assortimenta proizvoda, pozorno pratimo najčešće bolesti suvremenog svijeta. Omogućujemo liječnicima i bolesnicima odabir između širokog spektra pakiranja, koncentracija i fiksnih kombinacija doza. Terapijska ekvivalentnost Krkinih proizvoda s proizvodom orginatora dokazana je u in vivo ispitivanjima bioekvivalentnosti.*

*U Krki provodimo međunarodna intervencijska 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, metoda 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 se dokumentiraju, analiziraju i objavljaju 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 Žagar  
glavna urednica izdanja „Krka u medicini i farmaciji“*

# Klinički dokazi djelotvornosti Krkinog rosuvastatina u liječenju hiperlipidemije s fokusom na dodatne jačine

Sanja Brus

## Ključne riječi

Kardiovaskularna bolest,  
LDL kolesterol,  
rosuvastatin

## Sažetak

Hiperlipidemija se povezuje s najvišim rizikom koji populacija može imati za kardiovaskularnu bolest. Među raznim kardiovaskularnim preventivnim terapijama, dokazi iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja koji potvrđuju važnost agresivnog smanjivanja lipida najčvršći su za statine. Klinička su ispitivanja pokazala da čak i malo smanjenje LDL kolesterola ima važan klinički učinak. U duhu ovih saznanja, međunarodne smjernice preporučuju načelo liječenja hiperlipidemije „što niže, to bolje“. Unatoč jasno dokazanim prednostima terapije statinima, ovi se lijekovi još uvijek nedovoljno primjenjuju, kao što pokazuju brojna epidemiološka ispitivanja, uključujući ispitivanje EUROASPIRE III. Da bi se premostio ovaj jaz, Krka nudi širok raspon jačina rosuvastatina, uključujući dvije srednje jačine od 15 i 30 mg. One omogućuju prilagodbu liječenja potrebama pojedinih bolesnika i rezultiraju većim brojem bolesnika koji postižu ciljne razine lipida. Krkini klinički dokazi, uključujući podatke iz ispitivanja ROSU-PATH koje je u tijeku, rastu u korist primjene ovih dodatnih jačina u svakodnevnoj praksi.

## Uvod

Poveznica između kolesterola i kardiovaskularne bolesti (KVB) uočena je prije više od 100 godina, kada je njemački patolog R. Virchow zabilježio da su kod ljudi koji su umrli od okluzivnih vaskularnih bolesti, poput infarkta miokarda, stijenke arterija zadebljane i sadrže kolesterol. Ali tek 1950-ih godina i nakon objave ispitivanja Framingham i nekoliko drugih ispitivanja populacije ova je poveznica službeno potvrđena.<sup>1</sup> Danas je hiperlipidemija prepoznata kao često stanje te se povezuje s najvišim rizikom od KVB-a koji bolesnik može imati.<sup>2</sup>

Među raznim kardiovaskularnim preventivnim terapijama, najčvršći dokazi su oni iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja koji potvrđuju važnost agresivnog smanjivanja lipida, posebice za statine.<sup>2</sup> Rizik od događaja uslijed koronarne bolesti srca (KBS) smanjen je i u bolesnika s KBS-om (sekundarna prevencija) i u onih bez KBS-a (primarna prevencija).<sup>3-6</sup> Jednako je važno da statini izazivaju vrlo malo nuspojava, što je također potvrđeno u ispitivanju HPS (engl. Heart Protection Study).<sup>4</sup> HPS je daleko najveće ispitivanje od svih placebom kontroliranih petogodišnjih ispitivanja statina te je, u okviru ukupnog broja bolesnikovih godina praćenja, jedno od najvećih randomiziranih kliničkih ispitivanja ikada dovršenih.<sup>1, 4</sup>

Klinička su ispitivanja pokazala da čak i malo smanjenje LDL kolesterola (LDL-K) ima klinički učinak.<sup>7</sup> Svako smanjenje razina LDL-K za 1% smanjuje relativni rizik od većih događaja KBS-a za približno 1%.<sup>8</sup> Nekoliko nedavnih ispitivanja istraživalo je utjecaj koji liječenje provedeno strogo prema smjernicama ima na kardiovaskularnu prevenciju, u usporedbi sa stvarnim liječenjem pruženim u općoj kliničkoj praksi, te su pokazala da je povezano sa značajnim učinkom na mortalitet i morbiditet.<sup>9, 10</sup>

### Izazovi kod liječenja hiperlipidemije

Unatoč desetljećima primjene dokazanih terapija, stope događaja uslijed KVB-a ostaju visoke, a KVB je i dalje vodeći uzrok smrti diljem svijeta.<sup>2, 11</sup> Kao što pokazuje ispitivanje EUROASPIRE III i druga epidemiološka ispitivanja, više od polovice oboljelih od koronarne bolesti te četiri od pet bolesnika s visokim rizikom ne postižu ciljne razine lipida.<sup>12, 13</sup>

Kao što su prepoznale različite nacionalne i međunarodne smjernice, statini se obično propisuju u svojoj najnižoj jačini i često se ne povećava jačina lijeka da bi se postigli terapijski ciljevi.<sup>7, 14-16</sup> Osim toga, pridržavanje terapije je dugoročno slabo jer i do trećine bolesnika ili više od tog, prekida svoje liječenje statinima unutar godine dana. Posljedično, bolesnici ne postižu maksimalne koristi ovih preventivnih strategija.<sup>13</sup> Ovi bolesnici još uvijek imaju povećan rizik od razvoja i/ili napredovanja KVB-a unatoč tome što se liječe.

Nedavne obnove nacionalnih i međunarodnih smjernica za lipide pristupaju ovim problemima s nekoliko gledišta. Bolesnici se klasificiraju u još rizičnije kategorije, a poseban naglasak stavlja se na primarnu prevenciju KVB-a, kojoj se daje prednost pred sekundarnom prevencijom nakon što se KVB već razvila. Bolesnici u sekundarnoj prevenciji ili pod visokim rizikom od razvijanja KVB-a trebaju dobiti još intenzivniju terapiju; u europskim smjernicama (koje je izdalo Europsko kardiološko društvo – ESC (engl. European Society of Cardiology)) preporučuje se pokušati postići čak i nižu ciljnu razinu lipida nego što je ona zadana u prethodnim verzijama. Poruka „što niže, to bolje“ postaje sve snažnija sa svakom obnovom smjernica. Američke smjernice (koje su izdali Američki kardiološki fakultet (engl. American College of Cardiology) i Američko društvo za bolesti srca – AHA (engl. American Heart Association)) ističu atorvastatin i rosuvastatin kao dva potentna statina koji mogu pružiti potrebnu terapiju visokog intenziteta. Nadalje, atorvastatin i rosuvastatin jedinstveni su po tome što mogu smanjiti LDL-K za više od 50% i dovesti ne samo do sporijeg razvoja ateroskleroze, već i do njezine regresije.<sup>17, 18</sup> Međutim, za ovakve učinke potrebno je liječenje većim jačinama.

### Postizanje ciljnih razina lipida

Statini su tradicionalno dostupni u četiri jačine, uglavnom od 10 mg, 20 mg, 40 mg i 80 mg, uz iznimku rosuvastatina, koji je dostupan u jačinama od 5 mg do 40 mg. Činjenice da se većina bolesnika liječi dvjema najnižim jačinama te da liječnici rijetko posežu za najvišim jačinama upućuju na to da postoji potreba za većim brojem srednjih jačina. Tablete rosuvastatina od 15 mg i 30 mg dvije su nove jačine rosuvastatina koje je Krka prva uvela da bi omogućila optimalnu i učinkovitu hipolipemijsku terapiju (mjereno smanjenjem LDL-K, triglicerida (TG), ukupnog kolesterola (UK) i porastom HDL kolesterola (HDL-K)) i poboljšala kardiovaskularnu zaštitu putem pleiotropnih učinaka specifičnih za određene molekule. Širok raspon jačina rosuvastatina omogućuje prilagodbu liječenja potrebama pojedinačnih bolesnika i u konačnici povećava vjerojatnost postizanja ciljnih razina lipida.

Rosuvastatin ima najjače vezanje na HMG-CoA reduktazu u usporedbi sa starijim statinima. Njegovo je sistemsko izlaganje proporcionalno jačinama unutar raspona jačina od 10–80 mg. Nisu zabilježeni utjecaji starosti, spola ili doba dana kada se lijek primjenjuje (jutro naspram večeri) na farmakokinetiku rosuvastatina.  $C_{\max}$  i  $AUC_{0-t}$  vrijednosti rosuvastatina obje su linearno povezane s jačinom. Utvrđivanje proporcionalnosti s jačinom ukazuje na to da procesi odgovorni za apsorpciju i distribuciju rosuvastatina nisu zasićeni u rasponu jačina od 10 do 80 mg.<sup>19</sup> Rosuvastatin smanjuje LDL-K, UK i TG te povećava HDL-K na način koji je predvidljiv i ovisan o jačini.<sup>20</sup>

Iako su zabilježena o jačinama ovisna smanjenja razine aterogenih lipida sa svim statinima, utjecaj jačine koja se povećava nije bio potpuno rasvijetljen sve dok metaanaliza (utemeljena na podacima za pojedinog bolesnika) sa 32.258 bolesnika (57% svrstano u visokorizične), koja je uspoređivala djelotvornost rosuvastatina, atorvastatina i simvastatina, nije pokazala da je udvostručenje jačine statina povezano sa smanjenjem LDL-K većim za 4–6%.<sup>20</sup>

Randomizirano kliničko ispitivanje uključivalo je 477 bolesnika (početna vrijednost LDL-K 4,1–6,5 mmol/l) koji su prethodno bili liječeni početnom jačinom rosuvastatina tijekom 12 tjedana. Bolesnicima čije ciljne razine lipida nisu postignute mogla se povećati jačina do maksimalne dnevne jačine tijekom narednih dodatnih 40 tjedana. Srednja jačina u ispitivanju bila je 13,8 mg, a rezultirala je srednjim smanjenjem LDL-K za 48%.<sup>21</sup>

Osim svojih korisnih učinaka moduliranja lipida, rosuvastatin iskazuje, na način koji je ovisan o jačini (i koji raste s povećanjem jačine), takozvani pleiotropni učinak koji rezultira kliničkim prednostima.<sup>22</sup> Inhibiranjem HMG-CoA reduktaze statini također mogu inhibirati sintezu izoprenoida, koji su važni lipidni dodaci unutarstaničnih signalizacijskih molekula. Na ovaj način mogu iskazati o kolesterolu ovisne ili pleiotropne učinke. Nedavna ispitivanja pokazala su da statini mogu imati važne uloge u bolestima koje nisu posredovane kolesterolom.<sup>23</sup>

Znatan broj eksperimentalnih i kliničkih ispitivanja upućuju na povoljne učinke rosuvastatina na funkciju endotela, oksidirani lipoprotein niske gustoće, upalu, stabilnost plaka, vaskularno remodeliranje, hemostazu, srčani mišić i komponente živčanog sustava. Agresivno liječenje rosuvastatinom (40 mg/dan) rezultira zaustavljanjem progresije ateroskleroze pomoću njegovih učinaka koji nadilaze smanjivanje lipida, npr. regulacijom endotelne funkcije, antioksidativnim svojstvima, vaskularnom remodeliranju, protuupalnim i imunomodulacijskim svojstvima te stabilizacijom plaka.<sup>22</sup>

Osobita je pažnja obraćena na C-reaktivni protein visoke osjetljivosti, upalni biomarker koji se povezuje s izrazito povećanim rizikom od infarkta miokarda, moždanog udara, periferne arterijske bolesti i iznenadne smrti od kardioloških uzroka, čak i kod naizgled zdravih pojedinaca s niskim razinama LDL-K. U jednom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 17.802 bolesnika s povišenim visokoosjetljivim C-reaktivnim proteinom  $> 2 \text{ mg/l}$  i  $\text{LDL-K} < 3,4 \text{ mmol/l}$ , rosuvastatin je značajno smanjio incidenciju većih kardiovaskularnih događaja za 44%, infarkta miokarda za 54%, moždanog udara za 48%, arterijske revaskularizacije za 46% te mortalitet od bilo kojeg uzroka za 20%.<sup>6</sup> Na temelju ovih rezultata, proširene su indikacije za rosuvastatin te uključuju primarnu prevenciju kardiovaskularne bolesti.

Kao što su pokazala objavljena klinička ispitivanja i metaanalize, također je i klinička djelotvornost jačina od 15 i 30 mg predvidljiva u intervalu jačina rosuvastatina koje su već odobrene i utvrđene na tržištu. Kako bi se prikupili klinički dokazi iz stvarnog života koji dokazuju djelotvornost i sigurnost širokog raspona jačina rosuvastatina, uključujući 15 i 30 mg, Krka se uključila u nekoliko kliničkih ispitivanja s lijekom Roswera. Već imamo rezultate iz dvaju ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti provedenih nakon dobivanja odobrenja za stavljanje na tržište, koja su uključivala 6.878 bolesnika, a čeka se i međunarodno kliničko ispitivanje (ROSU-PATH) koje procjenjuje djelotvornost i sigurnost titracije jačine rosuvastatina u liječenju hiperlipidemije. Za vrijeme nastanka ovog teksta, kliničko ispitivanje ROSU-PATH još se uvijek odvija, stoga u ovom članku donosimo privremenu analizu rezultata.

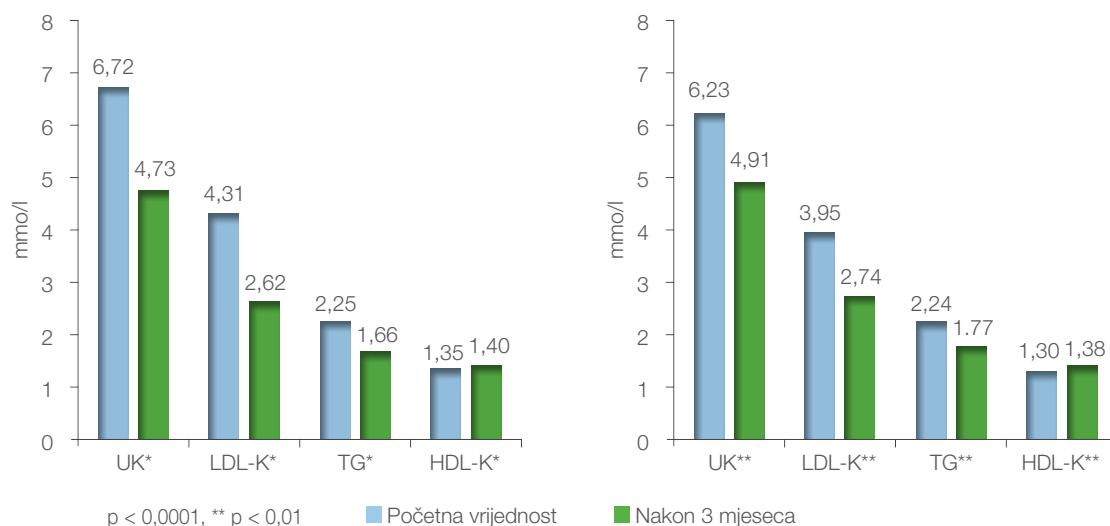
## Djelotvornost i sigurnost širokog raspona jačina Krkinog rosuvastatina, uključujući jačine od 15 i 30 mg, u liječenju hiperlipidemije

Provedena su dva ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti titracije jačine Krkinog rosuvastatina u liječenju hiperlipidemije nakon dobivenog odobrenja za stavljanje na tržište – jedno u Sloveniji i jedno u Slovačkoj. Cilj oba ispitivanja bio je procijeniti ne samo ukupnu djelotvornost i sigurnost Krkinog rosuvastatina, već i djelotvornost i sigurnost pojedinačnih jačina, uključujući primjenu jačina od 15 i 30 mg, u uobičajenoj kliničkoj praksi.<sup>24, 25</sup>

U ispitivanju je sudjelovala populacija od 6.366 bolesnika iz Slovenije i 512 bolesnika iz Slovačke. U obje zemlje, praćenje pojedinačnih bolesnika trajalo je 3 mjeseca. Ispitivanja su uključivala bolesnike s hiperlipidemijom oba spola, starije od 18 godina, s primarnom hiperkolesterolemijom ili mješovitom hiperlipidemijom (tip IIb) ili homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom kod kojih odgovor na prehranu i druge nefarmakološke mjere nije bio adekvatan.

Oba ispitivanja pokazala su djelotvornost i sigurnost titriranja jačine Krkinog rosuvastatina, uključujući primjenu jačina od 15 i 30 mg, kod liječenja hiperlipidemije. UK, LDL-K i TG statistički su značajno smanjeni, a HDL-K se povećao na kraju ispitivanja. Rezultati su bili slični za oba ispitivanja:

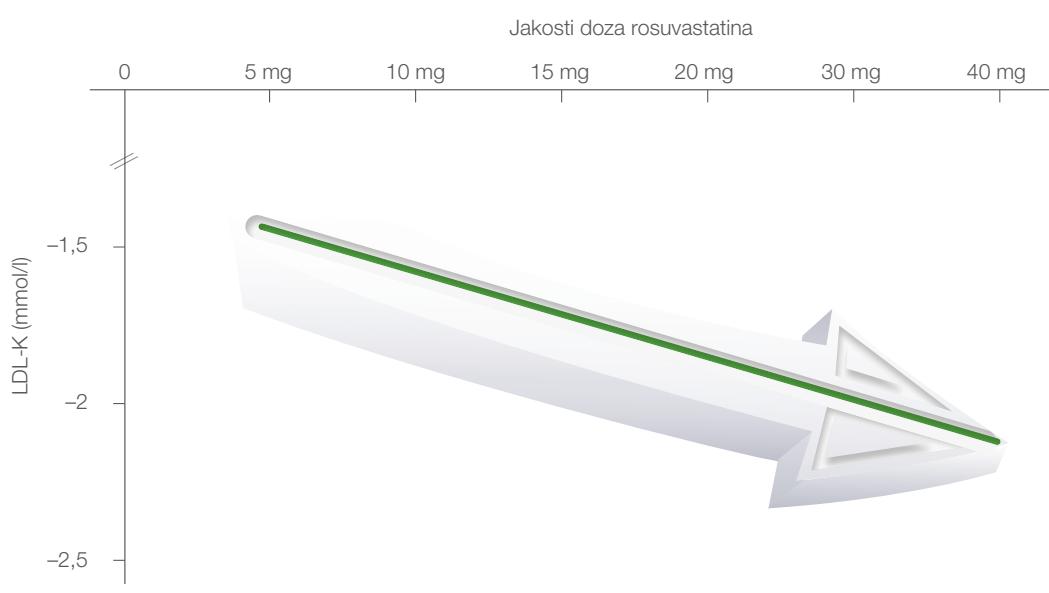
- U slovenskom ispitivanju, u kojem je srednja jačina bila 17,3 mg, srednja smanjenja bila su sljedeća: UK za 29,6%, LDL-K za 39,2%, TG za 26%, dok se HDL-K povećao za 3,7%.
- U slovačkom ispitivanju, u kojem je srednja jačina bila 19,3 mg, srednja smanjenja bila su sljedeća: UK za 21,2%, LDL-K za 30,6%, TG za 21%, dok se HDL-K povećao za 6,2%.



UK – ukupni kolesterol, LDL-K – LDL kolesterol, TG – trigliceridi, HDL-K – HDL kolesterol

Slika 1. Klinički učinak (srednje vrijednosti tijekom liječenja) Krkinog rosuvastatina u slovenskom ispitivanju (lijevo) te u slovačkom ispitivanju (desno).

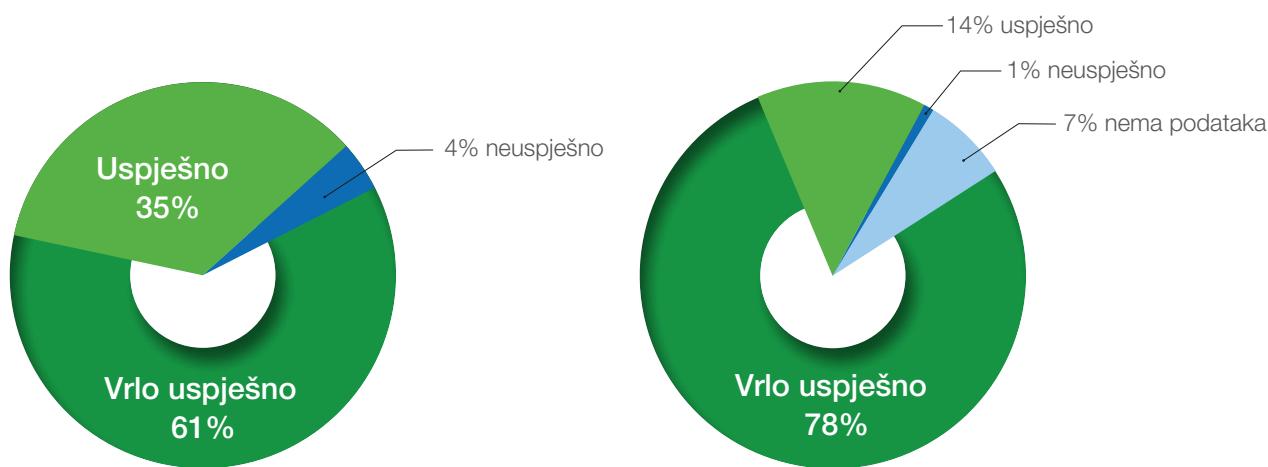
Utvrđen je linearan odnos između jačine i smanjenja LDL-K (slika 2).



Slika 2. Srednje smanjenje LDL-K ovisno o jačini Krkinog rosuvastatina.

U oba ispitivanja, ukupni ishod liječenja Krkinim rosuvastatinom ocijenjen je kao vrlo uspješan ako je postignut ciljni LDL-K ( $LDL-K \leq 2,99$  mmol/l kod primarne prevencije ili  $LDL-K \leq 2,49$  mmol/l kod sekundarne prevencije), kao uspješan ako je LDL-K smanjen za više od 10%, ali ciljne vrijednosti nisu postignute ili kao neuspješan ako je LDL-K smanjen za manje od 10% ili nije bilo promjene u usporedbi s početnim vrijednostima LDL-K razina.

- U slovenskom ispitivanju, ukupna klinička djelotvornost Krkinog rosuvastatina ocijenjena je kao vrlo uspješna ili uspješna u 96% slučajeva.
- U slovačkom ispitivanju, ishodi liječenja kod 92% bolesnika ocijenjeni su kao vrlo uspješni ili uspješni.



Slika 3. Klinička djelotvornost Krkinog rosuvastatina u slovenskom (lijevo) i slovačkom ispitivanju (desno)

Uz ukupnu incidenciju nuspojava manju od 3% tijekom ovih ispitivanja, za Krkin je rosuvastatin dokazano da je vrlo siguran i učinkovit statin.

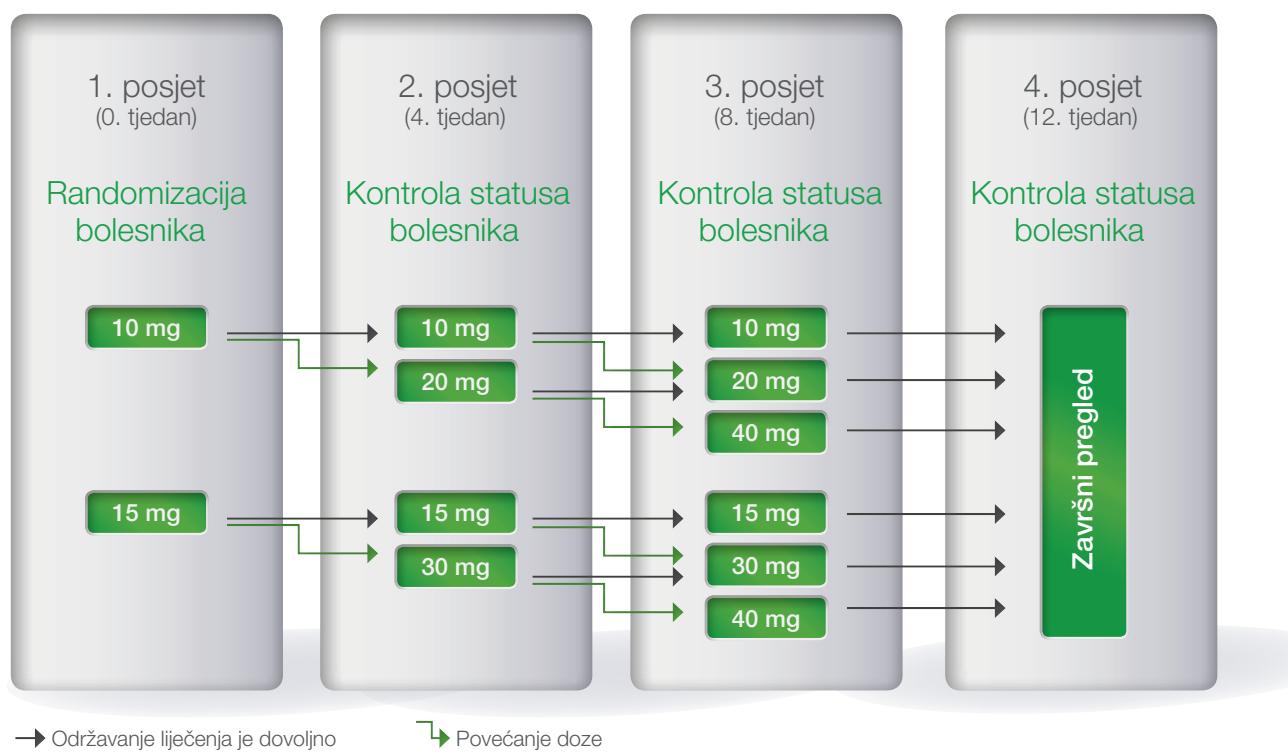
## Djelotvornost i sigurnost titracije jačine ROSUvastatina u liječenju bolesnika (engl. *PATients*) s hiperlipidemijom (ROSU-PATH)<sup>26</sup>

### Cilj ispitivanja

Cilj ovog ispitivanja koje je u tijeku jest utvrditi djelotvornost i sigurnost Krkinog rosuvastatina u širokim populacijama bolesnika s primarnom hipercolesterolemijom i mješovitom hiperlipidemijom (tip IIb) (bolesnici s visokim absolutnim rizikom od KVB-a kod primarne i sekundarne prevencije), s naglaskom na uporabu dodatnih jačina od 15 mg i 30 mg u kliničkoj praksi. Ovo se kliničko ispitivanje provodi kao međunarodno, multicentrično, otvoreno i prospektivno ispitivanje. Ukupna veličina uzorka bit će približno 500 bolesnika u sedam zemalja (Hrvatska, Češka Republika, Mađarska, Rumunjska, Rusija, Slovenija i Ukrajina).

### Metoda i ispitanici

Trajanje liječenja je 12 tjedana. Liječenje se sastoji od primjene Krkinog rosuvastatina u jačinama od 10 do 40 mg. Zakazana su četiri posjeta, u tjednima 0, 4, 8 i 12. Prva skupina bolesnika lijeći se prema uobičajenoj kliničkoj titracijskoj praksi, 10 mg – 20 mg – 40 mg, a druga skupina lijeći se prema alternativnoj titracijskoj shemi 15 mg – 30 mg – 40 mg.



Slika 4. Shema ispitivanja ROSU-PATH

Primarni završni cilj jest odrediti djelotvornost Krkinog rosuvastatina u postizanju ciljnih razina LDL-K prema ESC/EAS smjernicama iz 2011. g. u bolesnika s hiperlipidemijom. Sekundarni završni ciljevi su:

- dokazati linearan odnos između jačina i smanjenja LDL-K;
- usporediti razlike između skupine liječene prema uobičajenoj kliničkoj praksi (standardna titracija: 10 mg – 20 mg – 40 mg) i skupine liječene prema alternativnoj shemi (15 mg – 30 mg – 40 mg);
- procijeniti postotak promjene vrijednosti HDL-K, UK i TG od početne vrijednosti u svim vremenskim točkama (4, 8, 12 tjedana);
- procijeniti postotak bolesnika koji postiže ciljni LDL-K prema smjernicama ESC/EAS iz 2011. g. u svim vremenskim točkama (4, 8, 12 tjedana);
- kvantificirati stopu nuspojava povezanih s liječenjem.

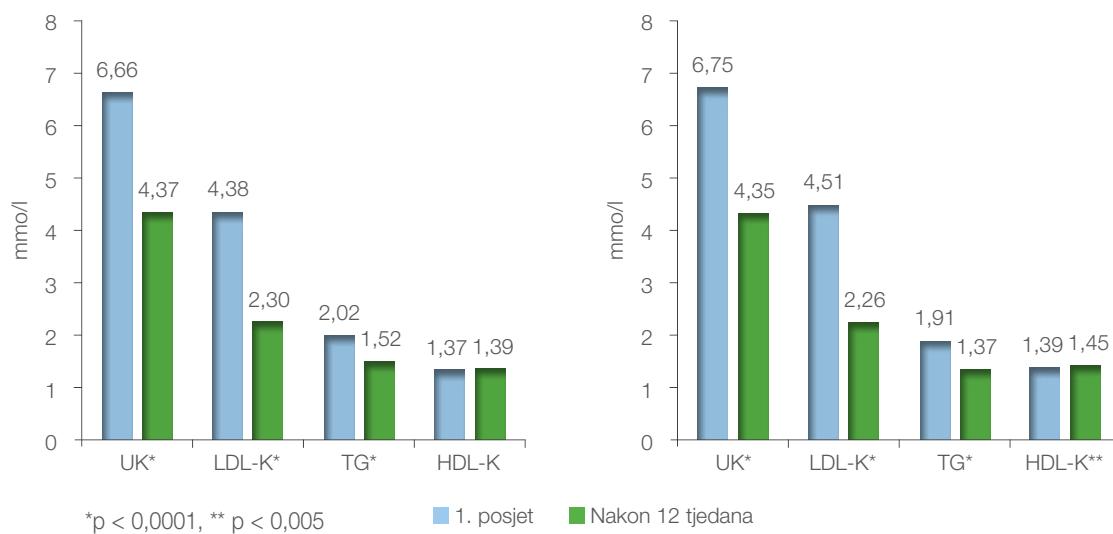
### Privremeni rezultati

Ispitivanje je pokazalo djelotvornost i sigurnost titracije jačina Krkinog rosuvastatina u liječenju hiperlipidemije. UK, LDL-K i TG bili su statistički značajno smanjeni, a HDL-K se povećao na kraju ispitivanja.

Srednja jačina bila je 22,1 mg za sve bolesnike. U skupini sa standardnom titracijom s 10 mg kao početnom jačinom, srednja jačina bila je 20,5 mg. U skupini s alternativnom titracijom s 15 mg kao početnom jačinom, srednja jačina bila je 23,7 mg.

Srednja smanjenja bila su sljedeća:

- skupina sa standardnom titracijom: UK za 34,4%, LDL-K za 47,6%, TG za 24,8%; HDL-K povećan za 1,3%.
- skupina s alternativnom titracijom: UK za 35,6%, LDL-K za 49,7%, TG za 28,3%; HDL-K povećan za 4,4%.

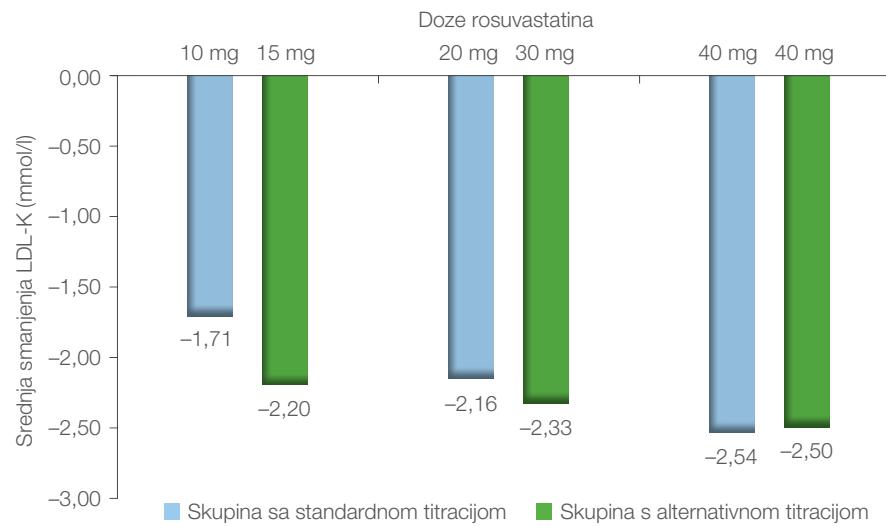


UK – ukupni kolesterol, LDL-K – LDL kolesterol, TG – trigliceridi, HDL-K – HDL kolesterol

Slika 5. Klinički učinak (srednje vrijednosti tijekom liječenja) Krkinog rosuvastatina u skupini sa standardnom titracijom (lijево) i skupini s alternativnom titracijom (desno).

Srednja smanjenja LDL-K za završne jačine u 12. tjednu u obje skupine bile su:

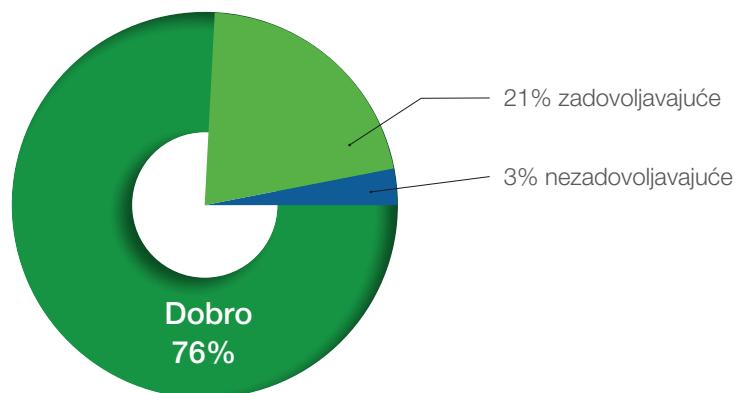
- skupina sa standardnom titracijom: 10 mg za 40,7%, 20 mg za 45,7%, 40 mg za 51,3%.
- skupina s alternativnom titracijom: 15 mg za 49,0%, 30 mg za 49,8%, 40 mg za 48,1%.



Slika 6. Srednje smanjenje LDL-K sa završnom jačinom rosuvastatina u 12. tjednu u obje skupine

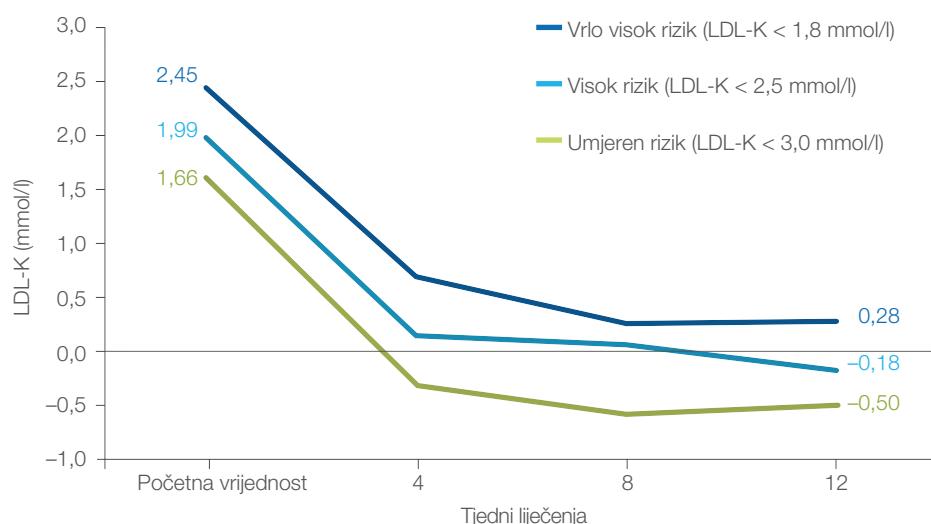
Terapijski učinak procijenjen je prema normalizaciji LDL-K kao:

- dobar, ako su vrijednosti ciljnih razina LDL-K bile: 1,8; 2,5 ili 3,0 mmol/l, ovisno o kategoriji rizika ili smanjenju LDL-K za  $\geq 50\%$  od početne vrijednosti kada se nije mogla postići ciljna razina lipida u bolesnika s vrlo visokim rizikom ili manje na kraju ispitivanja
- zadovoljavajući ako je LDL-K smanjen za barem 10% ili više
- nezadovoljavajući ako je LDL-K smanjen za manje od 10%



Slika 7. Terapijski učinak ocijenjen je kao dobar ili zadovoljavajući u 97% slučajeva.

Daljnje istraživanje terapijske djelotvornosti otkrilo je da se ciljne razine lipida postižu u skupinama s umjerenim ( $LDL-K < 3,0 \text{ mmol/l}$ ) i visokim rizikom ( $LDL-K < 2,5 \text{ mmol/l}$ ), ali da je u skupinama s vrlo visokim rizikom bilo teško postići ciljnu razinu ( $LDL-K < 1,8 \text{ mmol/l}$ ), kao što prikazuje slika 8. Bolesnici u kategoriji vrlo visokog rizika u prosjeku su postigli  $LDL-K 2,08 \text{ mmol/l}$ , a liječenje je ocijenjeno kao zadovoljavajuće.



Slika 8. Prosječne vrijednosti udaljenosti između ciljnih vrijednosti lipida na svakom kontrolnom posjetu analizirane za bolesnike u različitim rizičnim skupinama (usporedba za cilj 1,8, cilj 2,5 i cilj 3  $\text{mmol/l}$ ).

Ukupna incidencija nuspojava bila je 14,5%, a većina ih se javila na početku terapije. Do kraja ispitivanja smanjene su na 5,5%.

Najčešća nuspojava tijekom cijelog ispitivanja bila je glavobolja u 3,0% slučajeva. Među nuspojavama koje se obično povezuju s liječenjem statinima bilo je 2,7% slučajeva s povиšenim sigurnosnim parametrima (testovi funkcije jetre i bubrega), od kojih su svi bili asimptomatski, te 2,1% slučajeva mialgije.

Nuspojave su većinom bile blage ili umjerene, a samo je 1,5% bolesnika doživjelo teške nuspojave. To su bile bol u abdomenu, depresija, omaglica, flatulencija, glavobolja, nesanica, slabost u mišićima, mialgija i vrtoglavica. Jedan od bolesnika s teškom nuspojavom povučen je iz ispitivanja, dok je u drugih smanjena jačina ili započeto simptomatsko liječenje. Tijekom ispitivanja, ukupno se 4 bolesnika povuklo iz ispitivanja, a nijedan bolesnik nije hospitaliziran zbog neke nuspojave.

Usporedba podnošljivosti između skupina sa standardnom i alternativnom titracijom nije pokazala nikakve značajne razlike u javljanju nuspojava.

## Zaključci

Nekoliko kliničkih ispitivanja pokazalo je značajan učinak na mortalitet i morbiditet koji liječenje provedeno strogo prema smjernicama ima u kardiovaskularnoj prevenciji u usporedbi s liječenjem u stvarnosti pruženim u općoj kliničkoj praksi. Međunarodne smjernice identificiraju problem propisivanja statina u najnižoj jačini koja se često ne titrira naviše da bi se postigli ciljevi. Kao posljedica toga, bolesnici ne postižu maksimalne koristi od propisane terapije i ostaju s povećanim rizikom od razvoja kardiovaskularne bolesti.

Činjenica da se većina bolesnika liječi početnim jačinama statina te da liječnici rijetko posežu za visokim jačinama ukazuje na potrebu većeg broja srednjih jačina. Široki raspon jačina Krkinog rosuvastatina, uključujući jačine od 15 i 30 mg, omogućuje prilagodbu liječenja potrebama pojedinih bolesnika i povećava postotak bolesnika koji postižu ciljne razine lipida.

Ispitivanja provedena nakon stavljanja lijeka na tržište koja su uključivala gotovo 7.000 bolesnika već su potvrdila dobru podnošljivost i očekivanu djelotvornost Krkinog rosu rosuvastatina, uključujući jačine od 15 i 30 mg. Osim toga, utvrđen je linearan odnos između jačine i smanjenja LDL-K.

Preliminarni rezultati kliničkog ispitivanja ROSU-PATH koje je u tijeku dodatno ukazuju na prednosti primjene srednjih jačina rosuvastatina od 15 mg i 30 mg. Veći broj bolesnika postiže ciljne razine lipida kada se liječe jačinama od 15 mg i 30 mg u usporedbi s onima koji se liječe jačinama od 10 mg i 20 mg. I što je još važnije, nema nedostatka u smislu nepodnošljivosti jer su obje titracijske putanje pokazale slično javljanje nuspojava.

## Literatura

---

- <sup>1</sup> Tobert J A. Lovastatin and beyond: The history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2 (7): 517–26.
- <sup>2</sup> 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].
- <sup>3</sup> 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.
- <sup>4</sup> 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.
- <sup>5</sup> Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M i sur. 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.
- <sup>6</sup> Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ i sur. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–207.
- <sup>7</sup> 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.
- <sup>8</sup> Grundy SM, Cleeman JL, Bairey Merz CN, Brewer HB i sur. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004; 110: 227-39.
- <sup>9</sup> Blinc A, Kozak M, Šabović M, Božić M i sur 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.
- <sup>10</sup> 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.
- <sup>11</sup> Mendis S, Puska P i 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. [pristup 7.10.2013]. Dostupno na: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373_eng.pdf)
- <sup>12</sup> 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.
- <sup>13</sup> Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J i sur 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.
- <sup>14</sup> 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.
- <sup>15</sup> Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH i sur. 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 [pristup 15.2.2014.]. Dostupno na: 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

<sup>16</sup> 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]. Dostupno u: Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease

<sup>17</sup> Nicholls SE, Ballantyne CM, Barter PJ i sur. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease (SATURN trial). NEJM 2011; 365: 2078-87.

<sup>18</sup> Nozue T, Kazuki F, Fukui K i sur. 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.

<sup>19</sup> Martin PD, Warwick MJ i sur. A double-blind, randomized, incomplete crossover trial to assess the dose proportionality of rosuvastatin in healthy volunteers. Clin Ther 2003; 25 (8): 2215-24.

<sup>20</sup> Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G i sur. 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.

<sup>21</sup> Brown WV, Bays HE i sur. 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.

<sup>22</sup> Kostapanos MS, Milionis HJ i sur. An overview of the extra-lipid effects of rosuvastatin. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2008; 13: 157-74.

<sup>23</sup> Wang C, Liu P i sur. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. Trends in molecular medicine 2007; 14 (1): 37-44.

<sup>24</sup> Cevc M, Barbič-Žagar B. Ne-intervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti zdravljenja z rosuvastatinom (Sorvasto®) pri bolnikih s hiperlipidemijo. Završno izvješće. Podaci iz arhiva. Krka, d. d., Novo Mesto, 2013.

<sup>25</sup> Post-authorisation study of efficacy and safety of titration of Sorvasta dose in the hyperlipidemia treatment. Završno izvješće. Podaci iz arhiva. Krka, d. d., Novo Mesto, 2013.

<sup>26</sup> Smrekar J. The efficacy and safety of rosuvastatin dose titration in the treatment of patients with hyperlipidemia (ROSU-PATH). Izvješće o statističkoj analizi. Podaci iz arhiva. Krka, d. d., Novo Mesto, 2014.

## Autor

Sanja Brus, mag. farm.

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

Krka  
*u* medicini  
*i* farmaciji

Krka u medicini i farmaciji

**Izdavač**

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

**Glavni urednik**

Breda Barbič-Žagar

**Brus S.** Clinical evidence of the efficacy of Krka's rosuvastatin in the treatment of hyperlipidemia with focus on additional doses. *Krka Med Farm* 2014; 26 (38): 62–71.

Sažetak dostupan na: <http://cobiss6.izum.si/scripts/cobiss?command=DISPLAY&base=99999&rid=3765873&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.*

**SAMO ZA ZDRAVSTVENE DJELATNIKE.**

Za detaljnije informacije o lijeku, molimo, pročitati Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) koji je dostupan na internetskoj stranici Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili ga možete dobiti od stručnog suradnika Krke.

**Krka**  
*u medicini  
i farmaciji*

