

Rosuvastatín ako alternatíva podávania nedostatočne účinných statínov. Výsledky bežnej klinickej praxe

MARTIN GAJDOŠ, ZORA KRIVOŠÍKOVÁ
Bratislava, Slovenská republika

GAJDOŠ M, KRIVOŠÍKOVÁ Z. **Rosuvastatín ako alternatíva podávania nedostatočne účinných statínov. Výsledky bežnej klinickej praxe.** *Cardiol* 2006;15(3):127–133

Cieľ práce: Retrospektívne vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti rosuvastatínu po šiestich až ôsmich týždňoch jeho podávania v dávke 10 mg/deň v súbore pacientov s potvrdeným veľmi vysokým a/alebo vysokým celkovým kardiovaskulárnym rizikom, ktorí nedosiahli pri predchádzajúcej 12- a viac týždňovej liečbe iným statínom v stabilizovanej dávke cieľovú hodnotu celkového cholesterolu $\leq 5,5$ mmol/l.

Súbor pacientov: Vyhodnotili sme 2 844 protokolov dospelých pacientov, z toho 43 % mužov, s priemerným vekom 59 rokov. Kritériá veľmi vysokého, respektíve vysokého kardiovaskulárneho rizika spĺňalo 82 %, respektíve 18 % pacientov.

Metodika: Protokoly pacientov sme získali v spolupráci s 387 odbornými lekármi s možnosťou preskripcie statínov. Vyhodnocovali sme pacientov, ktorí spĺňali uvedené kritériá a prišli na kontrolu po šiestich až ôsmich týždňoch po zmene liečby z pôvodne užívaného statínu na rosuvastatín v dávke 10 mg/deň. Na základe aktuálne vyšetrených hodnôt vybraných biochemických parametrov a vstupných údajov týchto parametrov, získaných zo zdravotnej dokumentácie, sme štatisticky vyhodnotili účinnosť rosuvastatínu so zameraním na dosahovanie cieľových hodnôt lipidov a absolútnej hypolipidemického účinnosti. Bezpečnosť liečby rosuvastatínom sme vyhodnotili porovnaním hodnôt biochemických parametrov (AST, ALT, CK, kreatinín) pred a po šiestich až ôsmich týždňoch podávania rosuvastatínu.

Výsledky: Cieľové hodnoty celkového cholesterolu $\leq 5,5$ mmol/l dosiahlo 80,9 % všetkých pacientov a LDL cholesterol $\leq 3,0$ mmol/l 54,1 % pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom. Cieľové hodnoty LDL cholesterolu $\leq 2,5$ mmol/l dosiahlo 26,3 % pacientov s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom. Zmena liečby na rosuvastatín zapríčinila pokles priemerných hodnôt celkového cholesterolu o 21,5 % (6,5 vs 5,1 mmol/l), LDL cholesterolu o 29,3 % (4,1 vs 2,9 mmol/l), triacylglycerolov o 18,2 % (2,2 vs 1,8 mmol/l) a nárastu HDL cholesterolu o 6,2 % (1,3 vs 1,38 mmol/l). Rozdiely hodnôt vo všetkých parametroch boli štatisticky významné. Z klinického hľadiska rosuvastatín neovplyvnil významne sledované biochemické parametre bezpečnosti.

Záver: Rosuvastatín je účinný a bezpečný liek, ktorého podávanie už v najnižšej odporúčanej dennej dávke významne zvyšuje podiel pacientov, ktorí dosahujú požadované cieľové hodnoty cholesterolu.

Kľúčové slová: rosuvastatín – cieľové hodnoty lipidov – LDL cholesterol – celkový cholesterol – bezpečnosť

GAJDOS M, KRIVOSIKOVA Z. **Rosuvastatin as an alternative to insufficiently effective statins. The results from common clinical practice.** *Cardiol* 2006;15(3):127–133

Aim: The retrospective evaluation of rosuvastatin efficacy and safety after 6–8 weeks of daily 10 mg administration to patients with confirmed high and/or very high total cardiovascular risk, who did not reach the target values of total cholesterol $\leq 5,5$ mmol/l after 12 weeks of foregoing statin administration in a stable dose.

Patients: 2844 case report forms of adult patients (43% men, mean age 59 years) were evaluated. 82% of patients were at very high, and 18% at high cardiovascular risk.

Methods: The case report forms were obtained in cooperation with 387 specialists with no limited statin prescription. Only those patients who underwent the examination 6–8 weeks after switching statin therapy to rosuvastatin in daily dose of 10 mg, and fulfilled all the above criteria, were selected for the evaluation. The actual values of selected biochemical parameters and retrospectively obtained values from patients' documentation, were compared to evaluate the absolute hypolipidemic efficacy and the ability to reach the target lipid levels. The safety of rosuvastatin administration was evaluated by comparison of biochemical parameters values (AST, ALT, CK, creatinine) obtained before and after 6–8 weeks of rosuvastatin administration.

Results: The target levels of total cholesterol $\leq 5,5$ mmol/l were achieved in 80.9% of all the patients, LDL cholesterol $\leq 3,0$ mmol/l in 54.1% patients with high cardiovascular risk, and LDL cholesterol $\leq 2,5$ mmol/l in 26.3% patients with very high cardiovascular risk. The switch of statin therapy to rosuvastatin led to the mean decrease of total cholesterol by 21.5% (6.5 vs 5.1 mmol/l), LDL cholesterol by 29.3% (4.1 vs 2.9 mmol/l), and triglycerides by 18.2% (2.2 vs 1.8 mmol/l). HDL cholesterol increased by 6.2% (1.3 vs 1.38 mmol/l). All the differences in the values were statistically significant. From the clinical point of view, rosuvastatin had no significant influence on the followed-up biochemical safety parameters.

Conclusion: Rosuvastatin is an effective and safe drug. Its low-dose administration increased the number of patients with achieved cholesterol target levels.

Key words: Rosuvastatin – Lipid target levels – LDL cholesterol – Total cholesterol – Safety

Výsledky veľkých randomizovaných, kontrolovaných, terapeutických primárnych (1 – 4) a sekundárnych pre-

ventívnych štúdií (5 – 9) jednoznačne potvrdili nielen výraznú hypolipidemickú účinnosť inhibítorov HMG-CoA reduktázy (statínov), ale aj významnú následnú redukciu kardiovaskulárneho (KV) rizika v zmysle zníženia mortality a morbiditu pacientov s dyslipoproteinémiou, respektíve klinicky rozvinutou aterosklerózou. Na základe týchto výsledkov, výsledkov epidemiologických štúdií

Zo Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 22. septembra 2005; prijaté dňa 20. októbra 2005
Adresa pre korešpondenciu: Doc. MUDr. Martin Gajdoš, PhD., Slovenská zdravotnícka univerzita, Limbová 12, 833 03 Bratislava, e-mail: martin.gajdos@szu.sk

a súčasných poznatkov o etiopatogenéze aterosklerózy bolo vypracovaných viac medzinárodných odporúčaní (štandardných diagnostických a terapeutických postupov) pre manažment prevencie aterosklerózy, respektíve patologických stavov s ňou súvisiacich, ktoré sa priebežne aktualizujú a prispôbujú špecifickým podmienkam jednotlivých krajín (10 – 13). Odporúčania pre prevenciu a liečbu dyslipoproteinémií prísne zdôrazňujú potrebu stanovenia celkového KV rizika a následného určenia cieľových hodnôt lipidov (najideálnejšie je použitie LDL cholesterolu), ktoré treba dosiahnuť odporúčanými nefarmakologickými postupmi, respektíve pri ich nedostatočnej efektívnosti súčasným použitím účinnej farmakologickej liečby. Redukcia KV rizika je tým výraznejšia, čím väčší pokles koncentrácií rizikových lipidových parametrov sa dosiahol a čím viac liečených pacientov stanovené cieľové hodnoty dosiahne (14).

Výsledky štúdií L-TAP (15) a EUROASPIRE II (16) ukázali, že v USA i v európskych krajinách pacientov liečia nedostatočne. Cieľové hodnoty lipidov dosiahne v priemere menej ako polovica všetkých liečených pacientov. U podskupín s vysokým KV rizikom je to len 37 % a u najrizikovejších pacientov dokonca len 17 % liečených pacientov (15). Výsledky prvej časti projektu ORBITS, ktorý zisťoval kvalitu terapie statínmi v bežnej klinickej praxi v Slovenskej republike (SR) ukázali, že v SR je situácia ešte horšia. Cieľové hodnoty cholesterolu dosahuje len 30 % všetkých liečených pacientov a u podskupín s vysokým KV rizikom, respektíve už rozvinutou aterosklerózou len 22 %, respektíve 10 % liečených pacientov (17). Tento stav výrazne poškodzuje nedostatočne liečených pacientov, čo jednoznačne potvrdili výsledky štúdií GREACE (9) a ALLIANCE (18), kde u týchto pacientov bola mortalita a morbidita o 20 – 60 % vyššia ako u pacientov, ktorí cieľové hodnoty lipidov dosiahli.

Neuspokojivý stav v dosahovaní cieľových hodnôt lipidov zapríčiňujú najmä dva závažné faktory. Prvým je *nedodržavanie aktuálnych štandardných odporúčaní pre diagnostiku a liečbu dyslipoproteinémií* kvôli neznalosti, podceneniu významu, obavám pred nežiaducimi účinkami hypolipidemík a prekročeniu liekových limitov, či tlaku na znižovanie preskripcie (19, 20). Druhým významným faktorom je rozdielna a často *nedostatočná hypolipidemická účinnosť používaných statínov*, ako to potvrdili výsledky viacerých klinických porovnávacích štúdií (21 – 23). V prípade nedostatočnej účinnosti podávaného statínu možno zmeniť pôvodnú liečbu za intenzívnejšie účinkujúci statín, respektíve pristúpiť ku kombinovanej liečbe s ďalším hypolipidemikom (fibrát, ezetimib a iné). Rosuvastatín vzhľadom na svoje výhodné farmakologické vlastnosti (24 – 26) je v súčasnosti naj-

účinnejší statín vzhľadom na absolútnu redukciu koncentrácií cholesterolu i dosahovanie jeho cieľových hodnôt (22, 23, 26). Najvyššia účinnosť pri zachovaní vysokej bezpečnosti (26, 27) je logickým predpokladom jeho využitia aj ako statínu druhej voľby, t. j. u pacientov, u ktorých sa podávaním iných statínov nedosiahli spomínané cieľové hodnoty. Zmenu statínovej liečby na rosuvastatín v SR upravilo *indikačné obmedzenie*, podľa ktorého možno rosuvastatín podávať tým pacientom s vysokým KV rizikom, ktorí počas predchádzajúcej liečby iným statínom nedosiahli cieľovú hodnotu celkového cholesterolu (T-C) $\leq 5,5$ mmol/l (28).

Predložená práca sa zameriava na vyhodnotenie efektívnosti rosuvastatínu, ktorým sa nahradila nedostatočne účinná liečba inými statínmi. Toto vyhodnotenie predstavuje časť projektu ORBITS, ktorý bol zameraný na vyhodnotenie kvality farmakoterapie statínmi v bežnej klinickej praxi na Slovensku (17).

Ciele a metódy

Cieľom predloženej časti projektu ORBITS bolo vyhodnotenie hypolipidemickej účinnosti štandardnej terapie rosuvastatínom, podávaným pacientom s potvrdeným veľmi vysokým a/alebo vysokým KV rizikom, ktorí nedosiahli pri predchádzajúcej liečbe iným statínom cieľovú hodnotu T-C $\leq 5,5$ mmol/l. Kritériom účinnosti bolo dosiahnutie hodnôt T-C $\leq 5,5$ mmol/l, LDL cholesterolu (LDL-C) $\leq 3,0$ mmol/l alebo 2,5 mmol/l. Súčasne sme vyhodnotili aj zmeny v absolútnych hodnotách T-C, LDL-C, triglycerolov (TAG) a HDL cholesterolu (HDL-C). Súčasťou vyhodnotenia bolo aj sledovanie vplyvu podávania rosuvastatínu na hodnoty z hľadiska statínov rizikových biochemických parametrov (AST, ALT, CK, kreatinín).

Údaje poskytlo 387 odborných lekárov pôsobiacich v SR, ktorí boli oprávnení indikovať liečbu statínmi a na základe jednotných inštrukcií (plán projektu ORBITS) vyplnili protokoly jednotlivých pacientov. Zdrojom údajov bola zdravotná dokumentácia pacientov, ktorá predstavuje zároveň primárnu dokumentáciu projektu. Zber údajov prebiehal od 3. mája 2004 do 28. februára 2005. Výber pacientov vykonali zúčastnení odborní lekári dôsledne na základe stanovených kritérií, použili sa všetky protokoly od všetkých pacientov v poradí, ako prichádzali na plánované dispenzárne kontroly, kontroly požadované praktickým lekárom, či prvé vyšetrenie. Protokoly spracoval a štatisticky vyhodnotil koordinátor projektu ORBITS.

Vyhodnotili sme protokoly pacientov s vysokým a veľmi vysokým KV rizikom, u ktorých sa liečba stabilizovala dávkou niektorého z používaných statínov (po minimálne 12-

týždňovom podávaní) zmenená kvôli nedosiahnutiu hodnoty T-C $\leq 5,5$ mmol/l na rosuvastatín v dávke 10 mg/deň, ktorý sa podával nasledujúcich šesť až osem týždňov. Nevyhnutným predpokladom zaradenia bol dostupný záznam o hodnotách sledovaných biochemických parametrov v čase zmeny nedostatočne účinného statínu na rosuvastatín a po šiestich až ôsmich týždňoch jeho podávania. Kritériom veľmi vysokého KV rizika bola prítomnosť klinicky potvrdenej ischemickej choroby srdca, diabetes mellitus alebo iného ekvivalentu aterosklerózy, kritériom vysokého KV rizika bola prítomnosť ≥ 2 započítateľných rizikových faktorov aterosklerózy okrem dyslipoproteinémie (modifikované podľa 11, 12).

Na štatistické vyhodnotenie sme použili program SPSS 12.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Ill). Údaje sú vyjad-

Tabuľka 2 Charakteristika pôvodne podávanej statínovej terapie

Table 2 Characteristics of previous statins therapy

| | Podiel pacientov (%) (Patients in %) | Priemerná denná dávka (mg) (Mean daily dose in mg) | Podiel z maximálnej dávky (%) (Fraction of maximal dose in %) | Pacienti na maximálnej dávke (%) (Patients in maximal dose in %) |
|--------------------------------------|---|---|--|---|
| Atorvastatín (<i>Atorvastatin</i>) | 20,7 | 15,8 | 19,8 | 0 |
| Simvastatín (<i>Simvastatin</i>) | 62,7 | 23,2 | 29,0 | 0 |
| Fluvastatín (<i>Fluvastatin</i>) | 13,7 | 69,0 | 86,3 | 75,9 |
| Pravastatín (<i>Pravastatin</i>) | 2,2 | 19,2 | 48,0 | 4,8 |
| Lovastatín (<i>Lovastatin</i>) | 0,7 | 27,4 | 68,5 | 36,8 |

rené ako priemer \pm SEM. Jednotlivé súbory sme otestovali na normalitu. Súbory s normálnym rozdelením sme testovali parametrickým párovým, respektíve nepárovým Studentovým T-testom. V prípade, že rozdelenie údajov v jednotlivých skupinách nebolo normálne, použili sme párový Wilcoxonov test a nepárový Mannov-Whitneyov test.

Keďže prevažná väčšina údajov sa získala retrospektívne, nešlo o klinické skúšanie a manažment pacientov (diagnostika a terapia) mal spĺňať všetky kritériá štandardnej starostlivosti (dodržanie indikácií, kontraindikácií, indikačných a preskripčných obmedzení, dávkovania a ochrany osobných údajov), nebolo potrebné schválenie projektu Etickou komisiou ani Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv. Pacienti nemuseli podpisovať špeciálny informačný súhlas s účasťou na projekte.

Výsledky

Charakteristika súboru

Na štatistické vyhodnotenie sme použili údaje z 2 844 vyplnených protokolov pacientov liečených rosuvastatínom, ktoré splnili všetky požadované kritériá.

Klasifikácia KV rizika, zastúpenie hodnotených rizikových faktorov a prítomnosť klinických prejavov atero-

Tabuľka 1 Výskyt rizikových faktorov a klinických prejavov aterosklerózy v sledovaných súboroch pacientov

Table 1 Risk factors and clinical atherosclerotic equivalents in evaluated patient groups

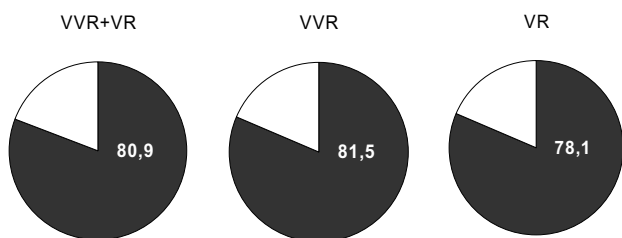
| KV riziko (CV risk) | Spolu (Total) | VVR (VHR) | VR (HR) |
|---------------------|----------------|----------------|----------------|
| Počet (Number) | 2844 | 2319 | 525 |
| Veľ (Age) | 59,4 \pm 0,2 | 60,5 \pm 0,2 | 54,7 \pm 0,4 |
| ICHS (CHD) | 1 793 | 1 793 | 0 |
| EAS | 835 | 835 | 0 |
| H | 2 514 | 2 070 | 444 |
| DM | 997 | 997 | 0 |
| BMI > 30 | 1 068 | 898 | 170 |
| Fajčiari (Smokers) | 676 | 504 | 172 |

KV riziko – kardiovaskulárne riziko (CV risk – Cardiovascular risk), VVR – veľmi vysoké KV riziko (VHR – Very high CV risk), VR – vysoké KV riziko (HR – High CV risk), ICHS – ischemická choroba srdca (CHD – Coronary heart disease), EAS – ekvivalent aterosklerózy (Equivalent of atherosclerosis), H – hypertenzia (Hypertension), DM – diabetes mellitus, BMI – Body mass index

slerózy v hodnotenom súbore 2 844 pacientov vo veku od 21 do 88 rokov (z toho 1 219 mužov) je uvedená v **tabuľke 1**. Pacienti s veľmi vysokým KV rizikom tvorili 81,5 %, zvyšok boli pacienti s vysokým KV rizikom. Zastúpenie pacientov podľa pôvodnej, nedostatočne účinnej statínovej liečby a charakteristika jej dávkovania sú uvedené v **tabuľke 2**. 16,3 % pacientov sme liečili najnižšou odporúčanou dávkou statínu, stredné dávky užívalo 72 % pacientov a potenciál maximálnej dávky statínov využilo 11,7 % pacientov. Fluvastatín v maximálnej dávke 80 mg/deň (fluva₈₀) dostávalo 74,9 % pacientov tejto podskupiny, čo je výrazne viac ako pri ostatných hodnotených statínoch (atorva₈₀ 0 %, simva₈₀ 0 %, prava₄₀ 4,8 %, lova₄₀ 36,8 %). Denná dávka 40 mg sa použila u 4,6 % pacientov liečených atorvastatínom a u 19,6 % pacientov liečených simvastatínom.

Vplyv rosuvastatínu na lipidové parametre

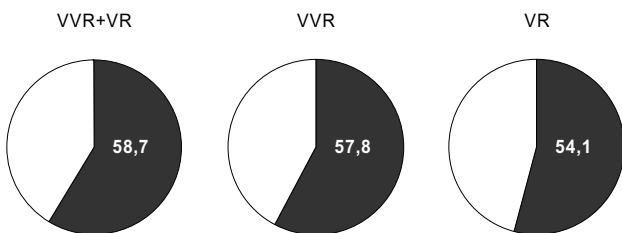
Po zmene liečby dosiahlo cieľovú hodnotu T-C $\leq 5,5$ mmol/l 80,9 % všetkých liečených pacientov (**graf 1**) a cieľovú hodnotu LDL-C $\leq 3,0$ mmol/l dosiahlo 54,1 % pacientov s vysokým KV rizikom (**graf 2**). Cieľové hodnoty T-C $\leq 5,5$ mmol/l a LDL-C $\leq 3,0$ mmol/l súčasne dosiahlo 51,5 % všetkých liečených pacientov. Cieľová



Graf 1 Podiel pacientov (%) s dosiahnutými hodnotami T-C \leq 5,5 mmol/l

Graph 1 Patients (%) with target values of T-C \leq 5.5 mmol/l

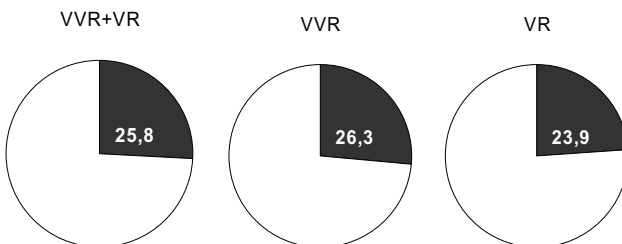
VR – vysoké kardiovaskulárne riziko (High cardiovascular risk), VVR – veľmi vysoké kardiovaskulárne riziko (Very high cardiovascular risk), T-C – celkový cholesterol (Total cholesterol)



Graf 2 Podiel pacientov (%) s dosiahnutými hodnotami LDL cholesterolu \leq 3,0 mmol/l

Graph 2 Patients (%) with target values of LDL cholesterol \leq 3.0 mmol/l

VR – vysoké kardiovaskulárne riziko (High cardiovascular risk), VVR – veľmi vysoké kardiovaskulárne riziko (Very high cardiovascular risk)



Graf 3 Podiel pacientov (%) s dosiahnutými hodnotami LDL cholesterolu \leq 2,5 mmol/l

Graph 3 Patients (%) with target values of LDL cholesterol \leq 2.5 mmol/l

VR – vysoké kardiovaskulárne riziko (High cardiovascular risk), VVR – veľmi vysoké kardiovaskulárne riziko (Very high cardiovascular risk)

hodnotu LDL-C \leq 2,5 mmol/l dosiahlo 26,3 % pacientov s veľmi vysokým KV rizikom (**graf 3**) a cieľové hodnoty T-C \leq 5,5 mmol/l a LDL-C \leq 2,5 mmol/l súčasne dosiahlo 23,3 % všetkých liečených pacientov.

Priemerné hodnoty sledovaných lipidových parametrov v jednotlivých hodnotených fázach projektu sú uvedené v **tabulke 3**. Zmenou liečby na rosuvastatín sa výrazne znížili priemerné hodnoty T-C, LDL-C, TAG a významne sa zvýšil HDL-C v celom súbore i v oboch vysokorizikových podskupinách vyhodnotených samostatne. Zmena liečby na rosuvastatín viac ako zdvojnásobila účinnosť predtým podávaných statínov na všetky sledo-

Tabulka 3 Zmeny lipidových parametrov po podávaní rosuvastatínu
Table 3 Lipid parameters changes after rosuvastatin administration

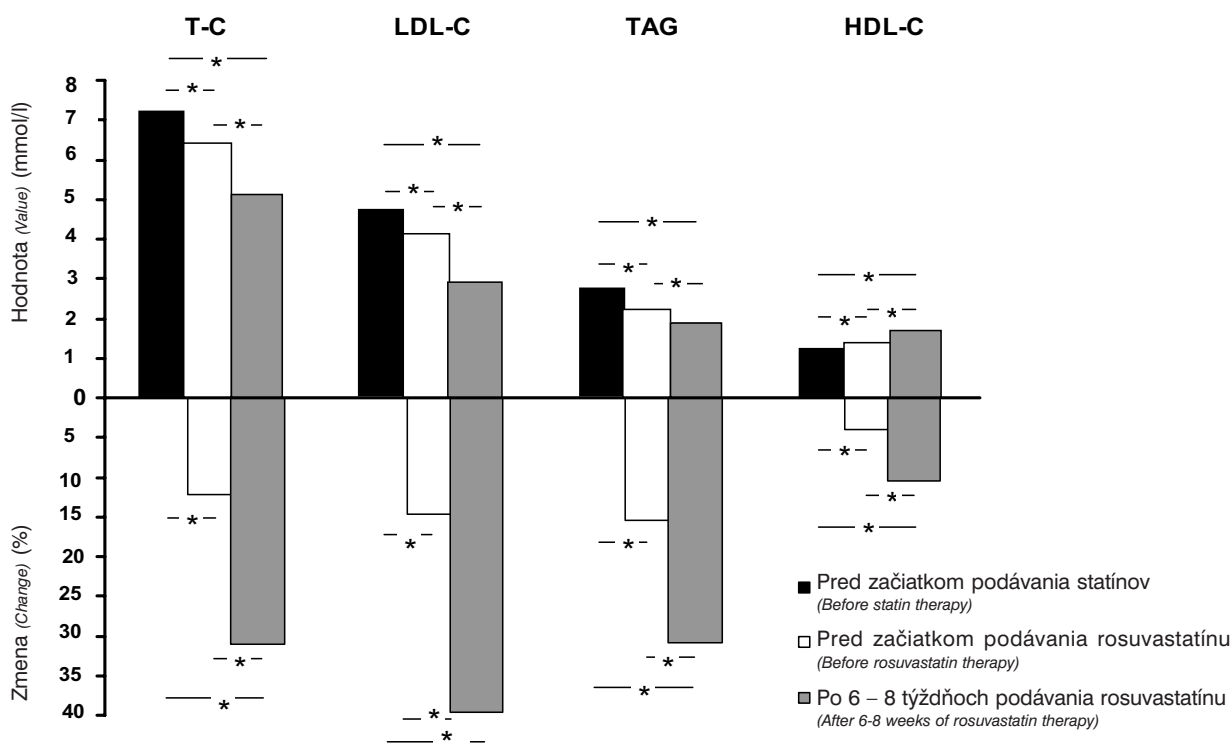
| | Spolu (Total) | VVR (VHR) | VR (HR) |
|-----------------------------|---------------|-------------|-------------|
| N | 2 827 | 2 308 | 519 |
| T-C ₀ (mmol/l) | 7,4 ± 0,02 | 7,4 ± 0,02 | 7,4 ± 0,05 |
| N | 2 844 | 2 319 | 525 |
| T-C ₁ (mmol/l) | 6,5 ± 0,01 | 6,4 ± 0,01 | 6,5 ± 0,03 |
| p1 < | 0,0001 | 0,0001 | 0,0001 |
| N | 2 844 | 2 319 | 525 |
| T-C ₂ (mmol/l) | 5,1 ± 0,01 | 5,1 ± 0,01 | 5,1 ± 0,03 |
| p2 < | 0,0001 | 0,0001 | 0,0001 |
| N | 2 532 | 2 064 | 468 |
| LDL-C ₀ (mmol/l) | 4,8 ± 0,02 | 4,8 ± 0,02 | 4,8 ± 0,05 |
| N | 2 679 | 2 179 | 500 |
| LDL-C ₁ (mmol/l) | 4,1 ± 0,02 | 4,1 ± 0,02 | 4,1 ± 0,04 |
| p1 < | 0,0001 | 0,0001 | 0,0001 |
| N | 2 683 | 2 180 | 503 |
| LDL-C ₂ (mmol/l) | 2,9 ± 0,01 | 2,9 ± 0,02 | 3,0 ± 0,03 |
| p2 < | 0,0001 | 0,0001 | 0,0001 |
| N | 2 819 | 2 303 | 516 |
| TAG ₀ (mmol/l) | 2,6 ± 0,02 | 2,5 ± 0,03 | 2,6 ± 0,06 |
| N | 2 841 | 2 316 | 525 |
| TAG ₁ (mmol/l) | 2,2 ± 0,02 | 2,2 ± 0,02 | 2,2 ± 0,04 |
| p1 < | 0,0001 | 0,0001 | 0,0001 |
| N | 2 841 | 2 317 | 524 |
| TAG ₂ (mmol/l) | 1,8 ± 0,01 | 1,8 ± 0,02 | 1,7 ± 0,03 |
| p2 < | 0,0001 | 0,0001 | 0,0001 |
| N | 2 721 | 2 219 | 502 |
| HDL-C ₀ (mmol/l) | 1,25 ± 0,01 | 1,24 ± 0,01 | 1,27 ± 0,02 |
| N | 2 832 | 2 309 | 523 |
| HDL-C ₁ (mmol/l) | 1,30 ± 0,01 | 1,29 ± 0,01 | 1,32 ± 0,02 |
| p1 < | 0,0001 | 0,0001 | 0,0001 |
| N | 2 824 | 2 301 | 523 |
| HDL-C ₂ (mmol/l) | 1,38 ± 0,01 | 1,38 ± 0,01 | 1,41 ± 0,02 |
| p2 < | 0,0001 | 0,0001 | 0,0001 |

VVR – veľmi vysoké kardiovaskulárne riziko (VHR – Very high cardiovascular risk), VR – vysoké kardiovaskulárne riziko (HR – High cardiovascular risk), N – počet pacientov (Number of patients), T-C – celkový cholesterol (Total cholesterol), LDL-C – LDL cholesterol, HDL-C – HDL cholesterol, TAG – triacylglyceroly (Triglycerides), 0 – pred začiatkom podávania statínov (Before statins administration), 1 – pred začiatkom podávania rosuvastatínu (Before rosuvastatin administration), 2 – po 6 – 8 týždňoch podávania rosuvastatínu (After 6-8 weeks of rosuvastatin administration), p1 – 1 vs 0, p2 – 2 vs 1)

vané lipidové parametre (vyhodnotenie sa robilo len u časti pacientov s dostupnými údajmi o hodnotách lipidových parametrov pred začatím liečby pôvodne podávaným statínom) (**tabulka 3**, **graf 4**).

Bezpečnosť – vplyv rosuvastatínu na vybrané biochemické parametre

Priemerné hodnoty sledovaných biochemických parametrov sa po šiestich až ôsmich týždňoch podávania takmer nemenili, zaznamenané minimálne zmeny neboli klinicky relevantné (**tabulka 4**). Viac ako trojnásobné zvýšenie ALT, respektíve AST sa vyskytlo u troch (0,11 %), respektíve u



Graf 4 Porovnanie účinnosti rosuvastatínu s pôvodne podávanými statínmi (* $p < 0,0001$)

Graph 4 Rosuvastatin effectiveness compared to previous administered statins (* $p < 0,0001$)

T-C – celkový cholesterol (Total cholesterol), LDL-C – LDL cholesterol, TAG – triacylglyceroly (Triglycerides), HDL-C – HDL cholesterol

jedného pacienta (0,04 %). Počet pacientov s menej ako trojnásobným zvýšením hodnôt ALT, respektíve AST po podávaní rosuvastatínu klesol z 5,5 % sledovaných pacientov na začiatku podávania na 5,2 % pre AST a zo 7,9 % na 7,4 % sledovaných pacientov pre ALT. Ani u jedného pacienta nenastalo viac ako päťnásobné zvýšenie CK, počet pacientov s menej ako päťnásobným nárastom CK stúpol po podávaní rosuvastatínu z 11,5 % na 13 %. Počet pacientov so zvýšenými hodnotami kreatinínu pred a po podávaní rosuvastatínu sa nezmenil (3,5 %).

Diskusia

Len necelých 12 % pacientov liečených maximálnou odporúčanou dávkou použitých statínov (napriek nedostatočnej účinnosti nižších dávok vzhľadom na dosiahnutie cieľových hodnôt cholesterolu) jednoznačne poukazuje na nedodržovanie odporúčaní pre štandardnú diagnostiku a liečbu dyslipoproteinémií. Viac ako 12-týždenné podávanie nedostatočne účinných statínov v nezmenených nízkych dávkach je dôkazom toho, že le-

Tabuľka 4 Zmeny vybraných biochemických parametrov po podávaní rosuvastatínu

Table 4 The changes of biochemical parameters after rosuvastatin administration

| N | Pred (Before) | N | Po (After) | P < |
|-------|----------------------------|------|----------------------------|--------|
| 2 844 | AST ($\mu\text{kat/l}$) | 2778 | AST ($\mu\text{kat/l}$) | 0,0001 |
| | $0,42 \pm 0,003$ | | $0,43 \pm 0,003$ | |
| 2 844 | ALT ($\mu\text{kat/l}$) | 2819 | ALT ($\mu\text{kat/l}$) | NS |
| | $0,46 \pm 0,004$ | | $0,46 \pm 0,004$ | |
| 2 844 | CK (mmol/l) | 2808 | CK (mmol/l) | 0,0001 |
| | $1,78 \pm 0,02$ | | $1,89 \pm 0,02$ | |
| 2 844 | Krea ($\mu\text{mol/l}$) | 2814 | Krea ($\mu\text{mol/l}$) | 0,006 |
| | $84,6 \pm 0,27$ | | $84,9 \pm 0,27$ | |

N – počet pacientov (Number of patients), Krea – kreatinín (Creatinine)

kári nekontrolujú účinnosť podávanej terapie, respektíve neupravujú dávky statínov (titrácia dávky) podľa aktuálnych potrieb pacientov. Nesprávny manažment pacientov s dyslipoproteinémiou v SR má pravdepodobne rovnaké príčiny ako v iných krajinách (19, 20).

Výsledky viacerých klinických štúdií ukázali, že u časti pacientov sa nedosiahnu cieľové hodnoty cholesterolu aj napriek podávaniu maximálnych dávok statínov, čo poukazuje na to, že závažným faktorom neuspokojivej úpra-

vy hodnôt lipidového spektra je aj nedostatočný hypolipidemický potenciál statínov (21 – 23). Zameranie projektu a s výnimkou fluvastatínu, veľmi nízke počty pacientov liečených maximálnou odporúčanou dávkou jednotlivých statínov, neumožnili dostatočne závažnú kvantifikáciu a porovnanie ich hypolipidemickej účinnosti.

Zmena pôvodne podávaného statínu na rosuvastatín v dávke 10 mg/deň zdvojnásobila hypocholesterolemický účinok, čo sa prejavilo zvýšením počtu pacientov s dostatočnou kontrolou hodnôt LDL-C v skupine s veľmi vysokým KV rizikom o štvrtinu a o polovicu v skupine s vysokým KV rizikom. Tieto výsledky jednoznačne potvrdzujú vyhlasovaný vysoký hypolipidemický potenciál rosuvastatínu (22, 23) pri zachovaní porovnateľnej bezpečnosti s ostatnými statínmi (26, 27). Ďalšia titrácia dávky rosuvastatínu u pacientov s nedostatočnou hypolipidemickou odpoveďou po úvodnej dávke rosuvastatínu 10 mg/deň s veľkou pravdepodobnosťou výrazne zvýši podiel dostatočne liečených pacientov.

Hodnotu LDL-C $\leq 3,0$ mmol/l u vysoko rizikových pacientov a LDL-C $\leq 2,5$ mmol/l u veľmi vysoko rizikových pacientov (10 – 12) nedosiahla tretina, respektíve dve tretiny pacientov s dosiahnutými hodnotami T-C $\leq 5,5$ mmol/l (28). Keďže nedosahovanie cieľových hodnôt cholesterolu u pacientov s vysokým a veľmi vysokým KV rizikom (10 – 12) je jednou z príčin nedostatočnej redukcie KV mortality a morbidity (9, 18), tento výrazný rozdiel poukazuje na to, že hodnota T-C $\leq 5,5$ mmol/l predstavuje pre pacientov s vysokým a veľmi vysokým KV rizikom nevyhovujúce kritérium úspešnosti liečby a výrazne znevýhodňuje slovenských pacientov. Pri zachovaní tohto mäkkého kritéria sa bude zaostávanie v kvalite hypolipidemickej liečby a redukcii KV rizika v SR v blízkej budúcnosti ďalej prehľbovať*. Navyše, aktuálne poznatky jednoznačne poukazujú na potrebu ešte agresívnejšej hypolipidemickej liečby (29 – 31), čo sa už odrazilo v aktualizácii (ďalšom znížení) cieľových hodnôt LDL-C u pacientov s vysokým a veľmi vysokým KV rizikom (13).

Záver

Rosuvastatín predstavuje účinnú a bezpečnú alternatívu liečby pri nedostatočnej efektívnosti klasických statínov. Už pri svojej najnižšej odporúčanej dávke (10 mg/deň) významne zvyšuje podiel pacientov s veľmi vysokým, respektíve vysokým KV rizikom, ktorí dosiahnu potrebné cieľové hodnoty cholesterolu. Možnosť ďalšieho zvýšenia dáv-

ky predstavuje ďalší významný potenciál na zabezpečenie terapeutických cieľov, nevyhnutných na maximálne zníženie KV rizika pacientov s dyslipoproteinémiou.

Literatúra

1. Sheperd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *NEJM* 1995;333:1301–1307.
2. West of Scotland Coronary Prevention Study group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998;97:1440–1445.
3. Downs JR, Clearfield M, Eis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615–1622.
4. Sever SP, Dahlof B, Poulter NR, 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;361:1149–1158.
5. Sacks FM, Pfeffer LA, Moyé JL, et al. The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol events. *NEJM* 1996;335:1001–1009.
6. Tonkin AM, Colquhoun D, Emberson J, et al. Effects of pravastatin in 3260 patients with unstable angina: results from LIPID study. *Lancet* 2000;356:1871–1875.
7. The 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;344:1383–1389.
8. Heart Protection Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
9. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercuris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the national cholesterol educational program goal versus „usual“ care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study. *Curr Med Res Opin* 2002;18:220–228.
10. DeBacker G, Ambrosioni E, Borch-Jensen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601–1610.
11. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
12. Rašlová K, Filipová S, Mikeš Z, et al. Odporúčania pre optimálnu diagnostiku a liečbu dyslipoproteinémií u dospelých „Lipidový konsenzus – 2“. *Interná Medicína* 2003;3:10–18.
13. Grundy SM, Cleeman C, Merz CNB, et al. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227–239.

* Poznámka: Podľa nového indikačného obmedzenia platného od 1. júla 2005 možno rosuvastatín podávať pacientom, u ktorých napriek predchádzajúcej liečbe pretrvávajú hodnota LDL-C > 3 mmol/l (32).

-
14. ALLHAT officers and coordinators for the collaborative research group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT LTT). *JAMA* 2002;288:2998–3007.
 15. Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP). A multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000;160:459–467.
 16. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drugs therapies in coronary patients from 15 countries. *Eur Heart J* 2001;22:554–572.
 17. Gajdoš M, Krivošiková Z, Uhliar R. Racionálna liečba statínmi – odporúčania vs klinická prax na Slovensku. *Cardiol* 2005;14(Suppl. 1):14S.
 18. Koren MJ, Hunninghake DB, on behalf of the ALLIANCE investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics. The ALLIANCE study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1772–1779.
 19. Mitka M. Expanding statin use to help more at-risk patients is causing financial heartburn. *JAMA* 2003;290:2243–2245.
 20. Gajdoš M. Medicínsky prínos a stúpajúce finančné náklady statínovej terapie – je možné nájsť konsenzus? *JAMA-CS* 2003;11:133–134.
 21. Jones P, Kafonek S, Lourora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES study). *Am J Cardiol* 1998; 81:582–587.
 22. 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;92:152–160.
 23. Schuster H. Effects of switching to rosuvastatin from atorvastatin or other statins on achievement of international low-density lipoprotein cholesterol goals: MERCURY I Trial. *JACC* 2003;41(A):227A.
 24. Olsson AG, McTaggart F, Raza A. Rosuvastatin: a highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drugs Rev* 2002;20:303–328.
 25. Cheng AYY, Leiter LA. Rosuvastatin. *J Drug Eval* 2004;2:41–55.
 26. Schuster H. Rosuvastatin – a highly effective new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor: Review of clinical trial data at 10-40 mg doses in dyslipidemic patients. *Cardiology* 2003;99:126–139.
 27. Brewer HB: Benefit-risk assessment of rosuvastatin 10 to 40 miligrams. *Am J Cardiol* 2003;92(S): 23K–29K.
 28. Opatrenie MZ SR číslo M/5649/2003 zo 6. novembra 2003, ktorým sa vydáva zoznam liečiv a liekov uhrádzaných alebo čiastočne uhrádzaných na základe zdravotného poistenia. *Vestník MZ SR*, 15. november 2003;51:1–307.
 29. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *NEJM* 2004;350:1495–1504.
 30. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2004;291:1071–1080.
 31. O'Keefe JH jr, Cordain L, Harris WH, et al. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl. Lower is better and physiologically normal. *JACC* 2004;43:2142–2146.
 32. Opatrenie MZ SR číslo OPL 0205-15266/2005-SL z 15. júna 2005, ktorým sa mení opatrenie MZ SR č. OLP0604 – 24179/2004 – SL, ktorým sa vydáva zoznam liečiv a liekov uhrádzaných alebo čiastočne uhrádzaných na základe zdravotného poistenia. *Vestník MZ SR*, 30. jún 2005:1–257.

Predložená práca vychádza z výsledkov projektu ORBITS, ktorý sponzorovala firma AstraZeneca AB. Koordinátorom projektu bol Doc. MUDr. Martin Gajdoš, PhD.