

Borut Jug¹, Breda Barbiž-Žagar², Mateja Grošel³, Darja Milovanović Jarh⁴, Tjaša Lipušček⁵

Neintervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti zdravljenja z rosuvastatinom (Solvasta®) in uvajanje dodatnih jakosti v klinično prakso pri bolnikih s hiperlipidemijo – FROZEN

Non-Interventional Study of Efficacy and Safety of Rosuvastatin (Solvasta®) Therapy and Introduction of Additional Strengths to Clinical Practice in Patients with Hyperlipidaemia – FROZEN

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rosuvastatin, hiperlipidemija, bolezni srca in žilja, LDL-holesterol, učinkovitost, varnost, dodatni odmerki

IZHODIŠČA. Bolezni srca in žilja ostajajo glavni vzrok obolenosti in umrljivosti v svetu, na prvem mestu pa so tudi v Sloveniji. Najpogostejši vzrok zanje je ateroskleroza. Dejavniki, ki pospešujejo proces, je več, med najpomembnejšimi pa je hiperlipidemija. Glede na priporočila evropskih smernic za preprečevanje bolezni srca in žilja je zniževanje holesterola v lipoproteinu z nizko gostoto (angl. *low density lipoprotein*, LDL), in sicer predvsem s statini, ključno za preprečevanje srčno-žilnih dogodkov. Učinkovitost in varnost zdravljenja s statini potrjujejo številne klinične raziskave in dolgoletne izkušnje, kljub temu pa so v praksi še vedno premalokrat uporabljeni oz. so uporabljeni v premajhnih odmerkih. Namen neintervencijskega spremljanja FROZEN je bil spremljati klinično učinkovitost zdravila Solvasta® v vseh odmerkih, še posebej pa v odmerkih 15 mg in 30 mg. METODE. V trimesečno spremljanje učinkovitosti in varnosti rosuvastatina (Solvasta®) je bilo vključenih 1.627 bolnikov s hiperlipidemijo in z zmerno, veliko ali zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo. Opravljena sta bila dva obiska. Na prvem (ob vključitvi bolnika v spremljanje) so na osnovi bolnikovih začetnih vrednosti maščob in stopnje srčno-žilne ogroženosti določili začetni odmerek zdravila Solvasta®. Na drugem obisku so preverili vrednosti maščob v krvi in ocenili neželene učinke in doseganje ciljnih vrednosti LDL-holesterola. REZULTATI. Po treh mesecih je zdravljenje z zdravilom Solvasta® v povprečnem skupnem odmerku $19,0 \pm 9,6$ mg nadaljevalo 1.543 bolnikov (94,8 %). Skupni holesterol, LDL-holesterol in trigliceridi so se v času zdravljenja statistično značilno znižali ($p < 0,0001$).

¹ Prof. dr. Borut Jug, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; borut.jug@kclj.si

² Breda Barbiž-Žagar, dr. med., Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana

³ Mateja Grošel, mag. farm., Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana

⁴ Darja Milovanović Jarh, Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana

⁵ Tjaša Lipušček, Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana

Povprečno relativno znižanje skupnega holesterola je bilo $29,3 \pm 14,7\%$, LDL-holesterola $37,2 \pm 22,7\%$ in trigliceridov $18,7 \pm 34,7\%$. Povprečna vrednost holesterola v lipoproteinu z visoko gostoto (angl. *high density lipoprotein*, HDL) se je relativno zvišala za $6,5 \pm 28,7\%$, a to zvišanje ni bilo statistično značilno. Uspešnost zdravljenja je bila ocenjena glede na znižanje povprečnih vrednosti LDL-holesterola v krvi in stopnjo srčno-žilne ogroženosti. Zdravljenje z zdravilom Sorvasta® je bilo ocenjeno kot zelo uspešno pri 42,1 % bolnikov, uspešno pri 43,5 % bolnikov in neuspešno pri 6,8 % bolnikov. Za 7,6 % bolnikov nimamo podatka. Vse tri mesece spremljanja je bilo brez neželenih učinkov 91,0 % bolnikov. ZAKLJUČKI. Na podlagi rezultatov lahko zaključimo, da je zdravljenje hiperlipidemije z zdravilom Sorvasta® varno in učinkovito pri bolnikih z zmerno, veliko in tudi zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo.

ABSTRACT

KEY WORDS: rosuvastatin, hyperlipidaemia, cardiovascular diseases, LDL-cholesterol, efficacy, safety, additional doses

BACKGROUND. Cardiovascular diseases remain the leading cause of morbidity and mortality in the world and in Slovenia. They are most often caused by atherosclerosis. Several factors accelerate the process, of which hyperlipidaemia is the most important one. According to the latest European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, reducing low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) in particular by statins, is crucial for the prevention of cardiovascular events. Efficacy and safety of statin therapy is demonstrated by many clinical trials and long-standing clinical practice. Despite this, they are often underused in practice or are used in insufficient doses. The purpose of the FROZEN non-interventional study was to assess the clinical efficacy of Sorvasta® in all doses, especially 15 mg and 30 mg. METHODS. The study on the efficacy and safety of Sorvasta® was conducted over a three-month period, and 1,627 patients with hyperlipidaemia at moderate, high, or very high risk of a cardiovascular event were included. Two visits were scheduled. At the first visit, when a patient was enrolled in the study, the initial dose of Sorvasta® was determined by considering the patient's baseline lipid levels and cardiovascular risk grade. At the second visit, lipid blood levels, adverse reactions, and achievement of target LDL-C levels were assessed. RESULTS. After three months, 1,543 patients (94.8%) continued receiving Sorvasta® at the total dose of 19.0 ± 9.6 mg on average. During the treatment period, total cholesterol, LDL-C, and triglycerides revealed a statistically significant reduction ($p < 0.0001$). The mean relative reduction in total cholesterol was $29.3 \pm 14.7\%$, in LDL-C $37.2 \pm 22.7\%$, and in triglycerides $18.7 \pm 34.7\%$. Mean high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels presented statistically insignificant relative increases of $6.5 \pm 28.7\%$. The treatment outcome was evaluated with regard to the reduction of the average LDL-C level in blood plasma and cardiovascular risk grade. Sorvasta® therapy was rated as very successful in 42.1%, successful in 43.5%, and unsuccessful in 6.8% of patients. No data were available for 7.6% of patients. Throughout the three-month course of the study, no adverse drug reactions were reported in 91.0% of the patients. CONCLUSIONS. Based on the results, we can conclude that the treatment of hyperlipidaemia with Sorvasta® is safe and effective for patients at moderate, high, and even very high risk of a cardiovascular event.

IZHODIŠČA

Bolezni srca in žilja so glavni razlog umrljivosti v svetu. Vsako leto zaradi njih umre 17,9 milijona ljudi, kar predstavlja 31 % vseh smrti. Štiri od petih srčno-žilnih smrti so posledica srčne ali možganske kapi (1). Zvišan holesterol, zlasti holesterol v lipoproteinu z nizko gostoto (angl. *low density lipoprotein*, LDL), je eden od glavnih dejavnikov tveganja za srčno-žilne dogodke; v svetu lahko tretjino ishemičnih srčnih bolezni povežemo z zvišanim holesterolom (2). Dokazi, da znižanje LDL-holesterola v krvi zmanjša tveganje za bolezni srca in žilja, so nedvoumni. Izsledki temeljnih raziskav kažejo, da LDL-holesterol ni le dejavnik tveganja za razvoj ateroskleroze, temveč njen neposredni vzrok (3). Zniževanje LDL-holesterola je najpomembnejši cilj pri preprečevanju srčno-žilnih dogodkov, kar potrjuje evropske smernice za preprečevanje bolezni srca in žilja (4). Tveganje za srčno-žilne dogodke je še manjše, če je znižanje LDL-holesterola večje (3).

Statini so prva izbira za zdravljenje hiperlipidemije in so dokazano povezani z zmanjšanjem srčno-žilne obolevnosti in umrljivosti. To potrjujejo tudi najnovejše evropske smernice (3–5). Ciljne vrednosti LDL-holesterola, ki jih priporočajo smernice za zdravljenje hiperlipidemije, so za bolnike z zelo veliko ogroženostjo nižje od 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) oz. vsaj 50 % nižje od izhodiščne vrednosti. Pri bolnikih z veliko ogroženostjo je ciljna vrednost LDL-holesterola nižja od 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) oz. vsaj 50 % nižja od izhodiščne vrednosti. Pri bolnikih z zmerno ogroženostjo smernice priporočajo ciljno vrednost LDL-holesterola pod 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl), pri bolnikih z majhno ogroženostjo pa pod 3,0 mmol/l (< 116 mg/l) (5). Na novo je dodana ciljna vrednost LDL-holesterola pod 1 mmol/l (< 40 mg/l) za bolnike, ki so v dveh letih od diagnoze bolezni srca in žilja doživeli žilni dogodek.

Kljub številnim prepričljivim dokazom o učinkovitosti statinskega zdravljenja in

kljub dolgoletni uporabi teh zdravil je pogostost srčno-žilnih dogodkov še vedno velika (6, 7). Žal sodelovanje bolnikov pri zdravljenju s statini ni optimalno, saj ciljnih vrednosti LDL-holesterola ne dosega skoraj 80 % bolnikov z velikim tveganjem (8). To je potrdila tudi raziskava Euroaspire IV, v kateri so ugotovili, da kar 67 % bolnikov v primarni preventivi in 79 % v sekundarni preventivi ne dosega ciljnih vrednosti LDL-holesterola (9). S časom se sodelovanje pri zdravljenju še slabša, poročajo celo, da zdravljenje s statini po drugem letu prekinemo 77 % bolnikov (4). Slabo sodelovanje je glavni vzrok, da ciljne vrednosti LDL-holesterola niso dosežene. Številne raziskave poročajo o velikem razkoraku med priporočili smernic glede zdravljenja s statini in klinično prakso uporabe statinov ter doseganjem ciljnih vrednosti LDL-holesterola (8).

Podatki iz kliničnih raziskav kažejo, da zdravniki najpogosteje predpišejo manjši odmerek statina in ga zelo redko titrirajo do priporočenega, zato bolniki kljub zdravljenju ostajajo ogroženi za razvoj in napredovanje bolezni srca in žilja (4, 9). Rosuvastatin (v obliki zdravila Sorvasta® Krke, d. d., Novo mesto) je na voljo v šestih jakostih (5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg in 40 mg), kar omogoča prilagajanje zdravljenja posameznikovim potrebam in povečuje verjetnost, da bodo dosežene ciljne vrednosti maščob (9).

V neintervencijskem spremljanju (NIS) FROZEN smo pri bolnikih s hiperlipidemijo spremljali učinkovitost in varnost zdravljenja z rosuvastatinom (Sorvasta®) ter uvajanje dodatnih jakosti v klinično prakso (10).

METODE

V NIS so bili vključeni odrasli bolniki s hiperlipidemijo, ki niso dosegali ciljnih vrednosti LDL-holesterola in so potrebovali zdravljenje s statinom.

NIS sta odobrili Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko in Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske

pripomočke. Vsi vključeni bolniki so bili pisno obveščeni o namenu in poteku NIS. Spremljanje je potekalo od oktobra 2016 do novembra 2017.

Namen spremljanja je bil potrditi učinkovitost in varnost zdravila Sorvasta® v vseh jakostih (5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg in 40 mg). Spremljanje posameznega bolnika je trajalo tri mesece. V tem času sta bila opravljena dva obiska: prvi ob vključitvi bolnika v spremljanje, drugi oz. končni pa po treh mesecih. Na prvem obisku so presodili, ali je bolnik primeren za zdravljenje z zdravilom Sorvasta®. Na osnovi bolnikovih začetnih vrednosti maščob in predvidene stopnje srčno-žilne ogroženosti so določili začetni odmerek zdravila Sorvasta®. Na drugem oz. končnem obisku so preverili vrednosti maščob v krvi ter ocenili neželene učinke zdravila (NUZ) in doseganje ciljnih vrednosti LDL-holesterola. Na obeh obiskih so bolniku izmerili tudi krvni tlak. Ob koncu spremljanja so glede na vrednosti LDL-holesterola in bolnikovo srčno-žilno ogroženost ocenili uspešnost zdravljenja. Dnevni odmerek zdravila Sorvasta® je bil od 5 mg do 40 mg.

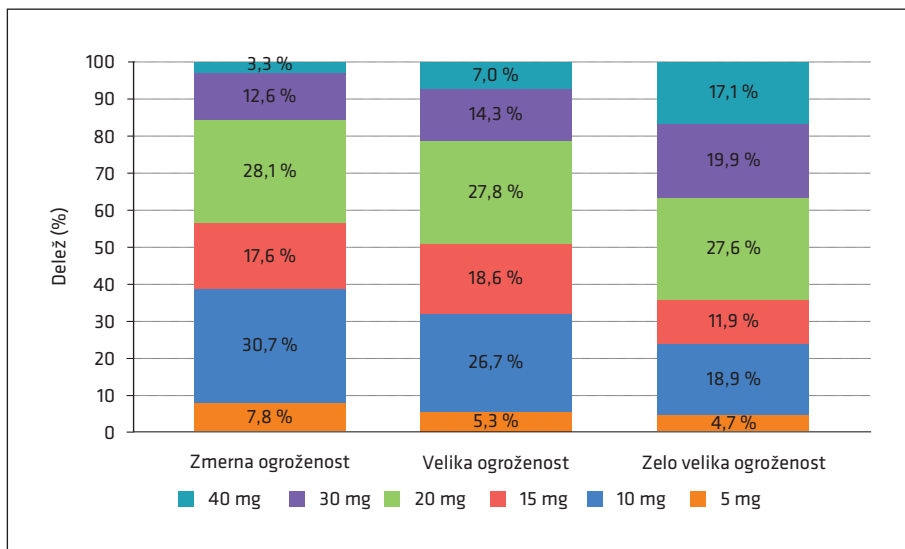
Zaradi velikega vzorca je bil za izračun statistično značilne razlike med povprečema dveh meritev v isti populaciji uporabljen asimptotični z-test, pri intervalnih ocenah povprečja pa asimptotični 95-odstotni interval zaupanja.

REZULTATI

V NIS je bilo vključenih 1.627 bolnikov s hiperlipidemijo in z različnimi stopnjami srčno-žilne ogroženosti. Povprečna starost bolnikov je bila $62,7 \pm 10,2$ leta, 50 % je bilo moških in 50 % žensk. 407 (25,0 %) je bilo bolnikov z zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo, 780 (48 %) z veliko ogroženostjo in 420 (26 %) z zmerno ogroženostjo. Za 20 bolnikov (1 %) ni bilo podatka o stopnji ogroženosti.

Pred vključitvijo se 24 % bolnikov ni zdravilo zaradi hiperlipidemije, 76 % bolnikov pa se je že zdravilo z zdravili za zniževanje holesterola.

Zdravilo Sorvasta® so bolnikom predpisali v šestih različnih odmerkih (5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg in 40 mg). Povprečni skupni odmerek na novo uvedena zdravila Sorvasta® je bil $17,8 \pm 9,1$ mg.



Slika 1. Nadaljevalni dnevni odmerki rosuvastatina (Sorvasta®) pri bolnikih z različno stopnjo srčno-žilne ogroženosti.

Po treh mesecih je zdravljenje nadaljevalo 1.543 bolnikov (94,8%), 41 (2,5%) jih je zdravljenje prekinilo, za 43 bolnikov (2,6%) pa ni bilo podatka. Povprečni skupni odmerek pri nadaljevalnem zdravljenju je bil $19,0 \pm 9,6$ mg.

Pri zmerno ogroženih bolnikih je bil povprečni začetni odmerek zdravilo Sorvasta® $15,7 \pm 7,9$ mg, nadaljevalni pa $16,8 \pm 8,3$ mg. Pri bolnikih z veliko ogroženostjo je bil povprečni začetni odmerek $17,4 \pm 8,6$ mg, nadaljevalni pa $18,4 \pm 9,1$ mg. Pri bolnikih z zelo veliko ogroženostjo je bil povprečni začetni odmerek $20,5 \pm 10,3$ mg, nadaljevalni pa $22,2 \pm 10,8$ mg (slika 1).

Zdravilo Sorvasta® v novem odmerku 15 mg je bilo uvedeno 16,7% bolnikom, v novem odmerku 30 mg pa 13,3% bolnikom. Po treh mesecih je zdravljenje z odmerkom 15 mg nadaljevalo 16,8% bolnikov, z odmerkom 30 mg pa 15,2% bolnikov.

Med spremljanjem so se skupni holesterol (SH), LDL-holesterol in trigliceridi (TG) statistično značilno znižali ($p < 0,0001$). Po

treh mesecih je bila povprečna absolutna vrednost SH znižana za $2,1 \pm 1,2$ mmol/l in relativna vrednost za $29,3 \pm 14,7\%$, povprečna absolutna vrednost LDL-holesterola za $1,8 \pm 1,1$ mmol/l in relativna za $37,2 \pm 22,7\%$, povprečna absolutna vrednost TG za $0,6 \pm 1,4$ mmol/l in relativna vrednost za $18,7 \pm 34,7\%$. Povprečna absolutna vrednost holesterola v lipoproteinu z visoko gostoto (angl. *high density lipoprotein*, HDL) se je brez statistične značilnosti ($p = 0,13628$) zvišala za $0,0 \pm 0,5$ mmol/l, relativna vrednost pa za $6,5 \pm 28,7\%$ (tabela 1, slika 2).

Med spremljanjem se je LDL-holesterol statistično značilno znižal ($p < 0,0001$) ne glede na stopnjo srčno-žilne ogroženosti. Pri zmerno ogroženih bolnikih se je znižal za $1,7 \pm 1,1$ mmol/l oz. $35,1 \pm 22,7\%$, pri bolnikih z veliko ogroženostjo za $1,9 \pm 1,1$ mmol/l oz. $37,8 \pm 22,5\%$, pri zelo ogroženih bolnikih pa za $1,7 \pm 1,1$ mmol/l oz. $38,1 \pm 23,4\%$ (tabela 2).

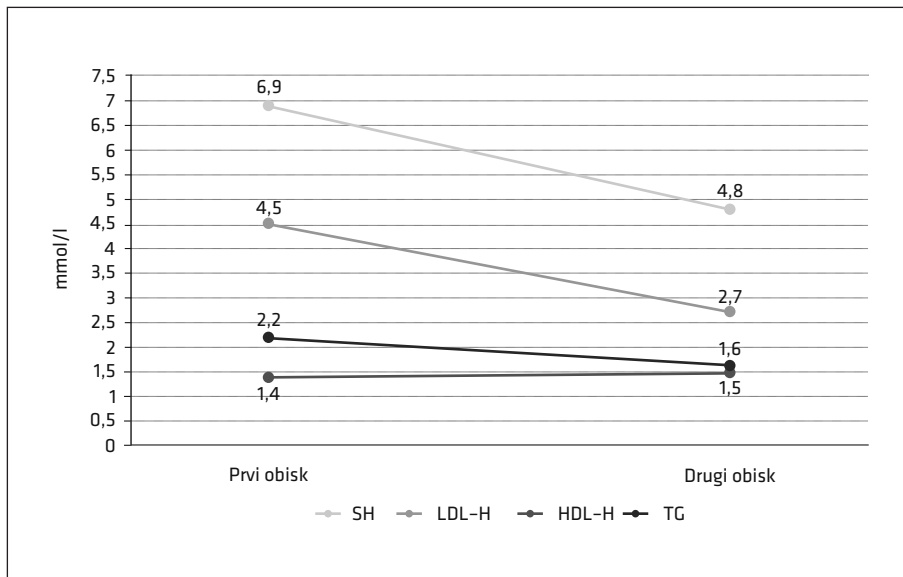
Uspešnost zdravljenja z zdravilom Sorvasta® je bila ocenjena glede na odstotek

Tabela 1. Povprečne vrednosti holesterola med zdravljenjem z rosuvastatinom (Sorvasta®). SH - skupni holesterol, LDL-holesterol - holesterol v lipoproteinu z nizko gostoto (angl. *low density lipoprotein*), HDL-holesterol - holesterol v lipoproteinu z visoko gostoto (angl. *high density lipoprotein*), TG - trigliceridi.

Lipidogram	Prvi obisk	Drugi obisk	Absolutna razlika	Relativna razlika	p-vrednost
	mmol/l	mmol/l	mmol/l	%	
SH	$6,9 \pm 1,2$	$4,8 \pm 1,0$	$-2,1 \pm 1,2$	$-29,3 \pm 14,7$	$< 0,0001$
LDL-holesterol	$4,5 \pm 1,1$	$2,7 \pm 0,9$	$-1,8 \pm 1,1$	$-37,2 \pm 22,7$	$< 0,0001$
HDL-holesterol	$1,4 \pm 0,6$	$1,5 \pm 0,4$	$0,0 \pm 0,5$	$6,5 \pm 28,7$	$0,13628$
TG	$2,2 \pm 1,7$	$1,6 \pm 0,9$	$-0,6 \pm 1,4$	$-18,7 \pm 34,7$	$< 0,0001$

Tabela 2. Znižanje holesterola v lipoproteinu z nizko gostoto glede na ocenjeno srčno-žilno ogroženost. LDL-holesterol - holesterol v lipoproteinu z nizko gostoto (angl. *low density lipoprotein*).

LDL-holesterol	Prvi obisk	Drugi obisk	Absolutna razlika	Relativna razlika	p-vrednost
	mmol/l	mmol/l	mmol/l	%	
Zmerna ogroženost	$4,6 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,8$	$-1,7 \pm 1,1$	$-35,1 \pm 22,7$	$< 0,0001$
Velika ogroženost	$4,6 \pm 1,1$	$2,8 \pm 0,9$	$-1,9 \pm 1,1$	$-37,8 \pm 22,5$	$< 0,0001$
Zelo velika ogroženost	$4,1 \pm 1,2$	$2,4 \pm 0,8$	$-1,7 \pm 1,1$	$-38,1 \pm 23,4$	$< 0,0001$



Slika 2. Grafični prikaz povprečnih vrednosti maščob v krvi na prvem in drugem obisku. SH – skupni holesterol, LDL-H – holesterol v lipoproteinu z nizko gostoto (angl. *low density lipoprotein cholesterol*), HDL-H – holesterol v lipoproteinu z visoko gostoto (angl. *high density lipoprotein cholesterol*), TG – trigliceridi.

bolnikov, ki so dosegli ciljne vrednosti LDL-holesterol v krvi, opredeljene s takrat veljavnimi smernicami ESC (European Society of Cardiology)/EAS (European Atherosclerosis Society) iz leta 2011 (2,99 mmol/l ali manj pri bolnikih z zmerno ogroženostjo, 2,49 mmol/l ali manj pri bolnikih z veliko ogroženostjo in 1,79 mmol/l ali manj in/ali ≥ 50 -odstotno znižanje pri bolnikih z zelo veliko ogroženostjo). Zdravljenje z zdravilom Sorvasta® je bilo ocenjeno kot zelo uspešno, če je bila ciljna vrednost LDL-holesterol dosežena. Če ni bila dosežena, a se je LDL-holesterol znižal za 10 % ali več, je bilo zdravljenje ocenjeno kot uspešno. Kot neuspešno pa je bilo ocenjeno, če ciljna

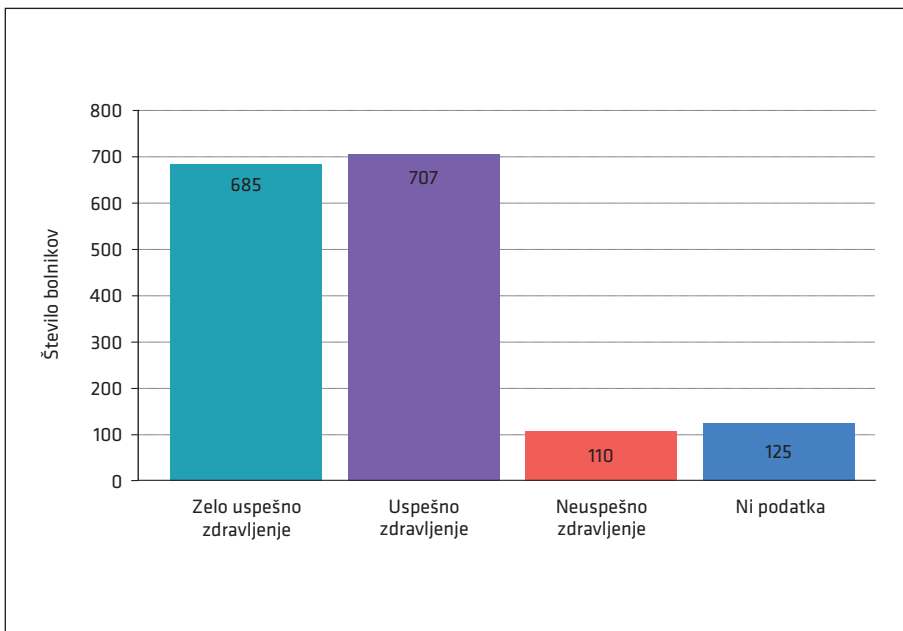
vrednost ni bila dosežena in se je LDL-holesterol znižal za manj kot 10 %. Ob upoštevanju najnovejših smernic ESC/EAS za zdravljenje dislipidemij, v katerih so pri vseh skupinah srčno-žilne ogroženosti ciljne vrednosti še nižje, bi bil odstotek bolnikov, ki so dosegli ciljne vrednosti, še manjši (5).

Pri 685 bolnikih (42,1 %) je bilo zdravljenje z zdravilom Sorvasta® ocenjeno kot zelo uspešno, pri 707 (43,5 %) kot uspešno in pri 110 (6,8 %) kot neuspešno. Za 125 bolnikov (7,6 %) ni bilo podatka o uspešnosti zdravljenja (slika 3).

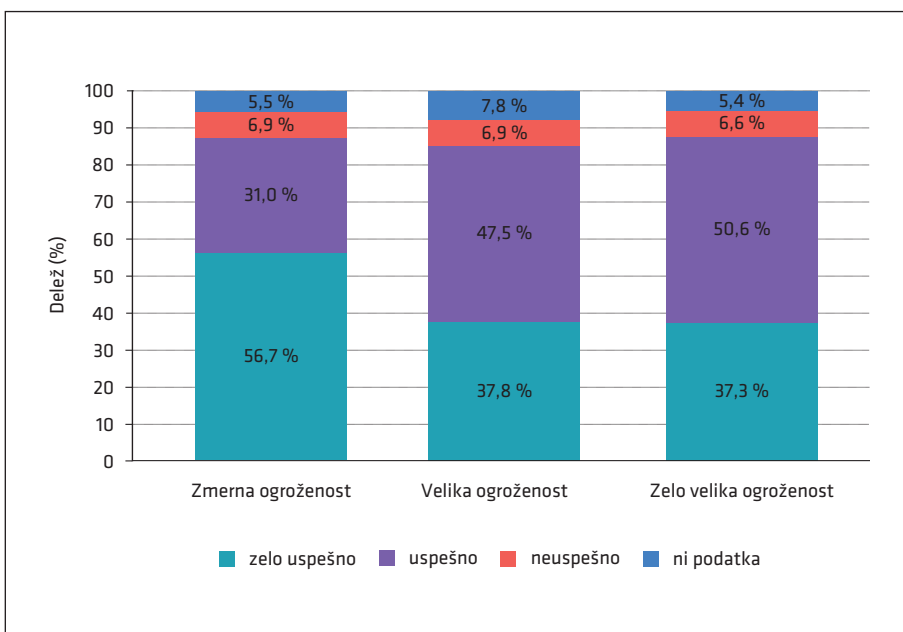
Podrobnejšo oceno uspešnosti zdravljenja glede na srčno-žilno ogroženost prikazuje tabela 3 in slika 4.

Tabela 3. Uspešnost zdravljenja glede na srčno-žilno ogroženost.

	Zmerna ogroženost	Velika ogroženost	Zelo velika ogroženost
Zelo uspešno	238 (56,7 %)	295 (37,8 %)	152 (37,4 %)
Uspešno	130 (30,9 %)	371 (47,5 %)	206 (50,6 %)
Neuspešno	29 (6,9 %)	54 (6,9 %)	27 (6,6 %)
Ni podatka	23 (5,5 %)	61 (7,8 %)	22 (5,4 %)



Slika 3. Uspešnost zdravljenja z zdravilom z rosuvastatinom (Sorvasta®).



Slika 4. Uspešnost zdravljenja glede na srčno-žilno ogroženost

Bolniki so zdravilo dobro prenašali, med spremljanjem je bilo brez NUZ 1.481 bolnikov (91,0%). NUZ so zaznali pri 94 bolnikih (5,8%), medtem ko za 52 bolnikov (3,2%) ni bilo podatka o NUZ. Pri 86 bolnikih (5,3%) so bili NUZ vzročno povezani z zdravljenjem, pri preostalih 8 (0,5%) pa vzročne povezave ni bilo. Najpogosteje, pri 24 bolnikih (1,5%), se je pojavila mialgija. Preostali NUZ so bili manj pogosti (< 1%). Večinoma (pri 50 bolnikih (58,1%)) zaradi NUZ ni prišlo do sprememb zdravljenja, pri petih bolnikih (5,8%) je bilo treba zmanjšati odmerek zdravila Sorvasta®, 18 bolnikov (20,9%) pa je potrebovalo simptomatsko zdravljenje. Zdravilo je bilo ukinjeno pri 18 bolnikih (20,9%), pri petih bolnikih (5,8%) pa o tem ni bilo podatka. Rezultati potrjujejo varnost jemanja zdravila Sorvasta®.

RAZPRAVA

Hiperlipidemija je kronična bolezen, ki zahteva skrben nadzor in zdravljenje. Pri zdravljenju je pomembno doseganje in dolgotrajno vzdrževanje ciljnih vrednosti LDL-holesterola. Upoštevati je treba, da so ciljne vrednosti pri bolnikih z večjo srčno-žilno ogroženostjo nižje, zato je pri njih posebno pomembna izbira dovolj velikega začetnega odmerka statina oz. ustrezno povečanje nadaljevalnega odmerka, če ciljnih vrednosti ne dosegajo. Le tako jim lahko omogočimo optimalno zaščito.

V NIS so bili vključeni slovenski bolniki s hiperlipidemijo, od katerih se je 76% bolnikov že zdravilo z zdravili za zniževanje holesterola, le pri 24% pa je bil statin uveden prvič. Po treh mesecih je zdravljenje z zdravilom Sorvasta® nadaljevalo 1.543 bolnikov (94,8%).

Po treh mesecih zdravljenja so se SH, LDL-holesterol in TG statistično značilno znižali ($p < 0,0001$), kar dokazuje, da je zdravljenje z zdravilom Sorvasta® učinkovito. Povprečna vrednost SH se je relativno znižala za $29,3 \pm 14,7\%$, LDL-holesterola za $37,2 \pm 22,7\%$ in TG za $18,7 \pm 34,7\%$. Pov-

prečna vrednost HDL-holesterola pa se je relativno zvišala za $6,5 \pm 28,7\%$, vendar razlika ni bila statistično značilna. Če primerjamo te rezultate z rezultati intervencijske klinične raziskave ROSU-PATH, ki je prav tako proučevala učinkovitost in varnost standardnih in tudi dodatnih (15 mg in 30 mg) odmerkov rosuvastatina, je bilo znižanje SH in TG ter zvišanje HDL-holesterola primerljivo, medtem ko je bilo znižanje LDL-holesterola v raziskavi ROSU-PATH večje, in sicer za 45,2%. Razlogov za to je lahko več: manj predhodno že zdravljenih bolnikov, večji povprečni končni odmerek rosuvastatina (22,4 mg) in večja kontrola zdravljenja bolnikov, saj je šlo za intervencijsko raziskavo (11).

Zanimivo je, da je bila izhodiščna vrednost LDL-holesterola podobna v vseh skupinah srčno-žilne ogroženosti, čeprav so se pred uvedbo zdravila Sorvasta® tri četrtine bolnikov že zdravile z drugimi hipolipemičnimi zdravili. LDL-holesterol se je po uvedbi zdravila Sorvasta® (ne glede na predhodno zdravljenje) v vseh treh skupinah statistično značilno znižal ($p < 0,0001$), v povprečju približno za tretjino. Tudi relativno znižanje je bilo pri vseh skupinah podobno.

Uspešnost zdravljenja je bila ocenjena glede na znižanje povprečnih vrednosti LDL-holesterola. Pri večini bolnikov (85,6%) je bilo zdravljenje ocenjeno kot zelo uspešno ali uspešno. S tem zdravilom je več bolnikov doseglo ciljne vrednosti LDL-holesterola kot s predhodnim hipolipemičnim zdravljenjem.

Zdravilo Sorvasta® je bilo učinkovito v vseh skupinah bolnikov, saj je bilo zdravljenje pri večini ocenjeno kot zelo uspešno ali uspešno. Če pogledamo rezultate po skupinah, lahko ugotovimo, da je bilo v skupini z zmerno ogroženostjo več bolnikov, pri katerih je bilo zdravljenje zelo uspešno (56,7%), kot v skupinah z veliko (37,8%) in zelo veliko ogroženostjo (37,4%). To pomeni, da ciljne vrednosti LDL-holesterola pogosteje dosegajo zmerno ogroženi bolniki,

bolniki z veliko ali zelo veliko ogroženostjo pa redkeje. Da je doseganje ciljnih vrednosti velik izziv v klinični praksi, so ugotavljali tudi v številnih drugih raziskavah. V nekaterih kar 80 % bolnikov z veliko ogroženostjo ni doseglo ciljnih vrednosti. To kaže, da so bolniki kljub zdravljenju še vedno bolj ogroženi za razvoj in napredovanje bolezni srca in žilja (8, 9).

Podatki iz nekaterih kliničnih raziskav kažejo, da zdravniki najpogosteje predpišejo premajhen odmerek in da ga le redko titrirajo do priporočenega, kar se je potrdilo tudi v tem spremljanju (9). V vseh skupinah srčno-žilne ogroženosti, tako pri uvedbi kot pri nadaljevanju zdravljenja, sta bila največkrat predpisana odmerka 10 mg in 20 mg rosuvastatina. Za zdravljenje z novimi odmerki rosuvastatina (15 mg in 30 mg) se zdravniki še vedno redkeje odločajo, predpišejo jih le vsakemu sedmemu bolniku, ki se zdravi z rosuvastatinom.

Povprečni skupni nadaljevalni odmerek rosuvastatina je bil $19,0 \pm 9,6$ mg. Med skupinami z različno stopnjo srčno-žilne ogroženosti so bile razlike v povprečnem predpisanem nadaljevalnem odmerku majhne: pri bolnikih z zmerno ogroženostjo 16,8 mg, pri bolnikih z veliko ogroženostjo 18,4 mg, pri bolnikih z zelo veliko ogroženostjo 22,2 mg. Za doseganje ciljnih vrednosti LDL-holesterola številni bolniki potrebujejo intenzivnejše zdravljenje z večjimi od-

merki statina, npr. z odmerkoma 30 mg in 40 mg, ki sta v klinični praksi še vedno premalokrat predpisana.

Rezultati tudi potrjujejo, da je jemanje rosuvastatina varno in da bolniki zdravilo dobro prenašajo, saj v trimesečnem spremljanju 91 % bolnikov ni imelo NUZ. Z zdravilom povezani NUZ so se pojavili le pri 5,3 % bolnikov. Rezultati varnosti so primerljivi z rezultati številnih večjih kliničnih raziskav (9).

ZAKLJUČKI

Dolgoročni cilj zdravljenja hiperlipidemije je predvsem preprečevanje srčno-žilnih zapletov. Zato je zelo pomembno, da bolniki z zvišanim LDL-holesterolom dosežejo ciljne vrednosti, ki so priporočene glede na njihovo srčno-žilno ogroženost, in da jih dolgoročno vzdržujejo. Kljub zelo jasnim smernicam za zdravljenje hiperlipidemije bolniki v klinični praksi pogosto ostajajo nezdravljeni oz. neustrezno zdravljeni. Tudi pri našem spremljanju se je pokazalo, da so bili bolniki z veliko in zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo premalo intenzivno zdravljeni in so redkeje dosegali ciljne vrednosti LDL-holesterola kot zmerno ogroženi bolniki. Na podlagi rezultatov lahko zaključimo, da je zdravljenje hiperlipidemije z zdravilom Sorvasta® varno in učinkovito tako pri bolnikih z zmerno in veliko kot tudi zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo.

LITERATURA

1. Fact sheets. Cardiovascular diseases (CVD) [internet]. World Heart Organization; c2019 [citirano 2019 September 3]. Dosegljivo na: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Lansberg P, Lee A, Lee ZV, et al. Nonadherence to statins: Individualized intervention strategies outside the pill box. *Vasc Health Risk Manag.* 2018; 14: 91-102.
3. Hanžel J, Šabovič M. Novosti v zdravljenju hiperholesterolemije in arterijske hipertenzije. *Farm. vestn.* 2016; 67: 134-40.
4. Piepoli M, Hoes A, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016; 37 (29): 2315-81.
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2019; 00: 1-78.
6. Zoungas S, Curtis A, McNeil J, et al. Treatment of dyslipidemias and cardiovascular outcomes: The journey so far. Is this the end for statins? *Clin Pharmacol Ther.* 2014; 96 (2): 192-205.
7. Mendis S, Puska P, Norrving B, et al., eds. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control [internet]. Geneva: World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization; c2011. [citirano 2019 Sept 3]. Dosegljivo na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44701>
8. Vonbank A, Agewall S, Per Kjeldsen K, et al. Comprehensive efforts to increase adherence to statin therapy. *Eur Heart J.* 2017; 38 (32): 2473-9.
9. Jarh Milovanovič D, Grošelj M, Barbič-Žagar B. Evidence-based therapy with Krka's rosuvastatin in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cardiol Croat.* 2017; 12 (4): 161-5.
10. Zaključno poročilo. Neintervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti zdravljenja z rosuvastatinom (Solvasta®) in uvajanje dodatnih jakosti v klinično prakso pri bolnikih s hiperlipidemijo – FROZEN. Podatki iz dokumentacije. Krka, d. d., Novo mesto, Slovenija; 2019.
11. Smrekar J. The efficacy and safety of rosuvastatin dose titration in the treatment of patients with hyperlipidemia (ROSU-PATH). Statistical analysis report. Data on file, Krka, d. d., Novo mesto, 2015.

Prispelo 23. 10. 2019