



Istraživanje ATLANTICA — jasne prednosti liječenja povišenjem doza atorvastatina

ATLANTICA study — clear advantages of increasing dose treatment with atorvastatin

Breda Barbič-Žagar, Jernej Kos, Mateja Grošelj

Krka, d. d., Novo mesto, Slovenija

Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia

SAŽETAK: Hiperlipidemija predstavlja važan prioritet u prevenciji kardiovaskularnih bolesti (KVB). Prema europskim smjernicama, glavni cilj liječenja hiperlipidemije je razina LDL kolesterola. Prema rezultatima istraživanja EUROASPIRE III, samo otprilike polovica pacijenata u sekundarnoj prevenciji KVB dosegne ciljnu vrijednost LDL. Ovo ukazuje na problem neadekvatne kontrole vrijednosti LDL u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Spomenuti problem je i predmet istraživanja studije ATLANTICA — multicentrične randomizirane studije koja je provedena s Krkinim atorvastatinom. Studija je podijeljena na 4 razdoblja u ukupnom trajanju od 6 mjeseci. Ukupno 655 pacijenata je randomizirano u tri skupine: skupina A (pacijenti liječeni s 10 mg atorvastatina), skupina B (doza atorvastatina titrirana je od 10 do 80 mg) i skupina C (pacijenti liječeni konvencionalnom terapijom, uključujući promjene stila življenja). Liječenje skupine B je rezultiralo najvišim smanjenjem vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL i razine triglicerida, kao i najvećim povećanjem vrijednosti HDL. Ova skupina je također imala najveću učestalost pacijenata koji su postigli ciljnu razinu LDL. Ovo jasno pokazuje prednosti liječenja uz titriranje doze atorvastatina u usporedbi s niskim dozama i konvencionalnom terapijom.

KLJUČNE RIJEČI: atorvastatin, visoke doze, ciljne razine.

ABSTRACT: Hyperlipidemia represents an important priority for prevention of cardiovascular disease (CVD). According to European guidelines, the main treatment target of hyperlipidemia is LDL cholesterol level. According to the EUROASPIRE III study, only about half of the patients in secondary prevention of CVD reach their target LDL which points to the problem of inadequate LDL control in every-day clinical practice. This same problem was also addressed in the ATLANTICA study, a multicenter open randomized study, conducted with Krka's atorvastatin. The study was divided into 4 periods with total duration of 6 months. 655 patients were randomized into three comparative groups: Group A (patients treated with 10 mg of atorvastatin), Group B (dose of atorvastatin was titrated from 10 mg up to 80 mg) and Group C (patients treated with conventional therapy, including life-style changes). The treatment in Group B resulted in the largest total cholesterol, LDL and triglyceride level reduction, as well as the largest HDL increase. This group also had the highest percentage of patients who achieved their target LDL levels. This clearly shows the advantages of titrating-dose treatment with atorvastatin over low-dose and conventional treatment.

KEYWORDS: atorvastatin, high doses, target levels.

Hiperlipidemija predstavlja jedan od glavnih čimbenika rizika za kardiovaskularne bolesti (KVB) koje su glavni uzročnik smrti u razvijenim zemljama. Stoga je hiperlipidemija važan prioritet za prevenciju KVB¹. Prema europskim smjernicama, glavni cilj liječenja hiperlipidemije je razina LDL kolesterola. Smjernice preporučaju sniženje vrijednosti LDL prema principu "što niže, to bolje" — sukladno rezultatima nekih studija koje potvrđuju da nema donje granice za dobrobit od snižavanja vrijednosti LDL. Ciljana razina LDL kod primarne prevencije prema smjernicama postavljena je na vrijednost ispod 3 mmol/l, a kod sekundarne prevencije čak i niže, ispod 2,5 mmol/l ili čak 2,0 mmol/l, ako je moguće².

Prema studiji EUROASPIRE III, koja je uključivala 22 europske zemlje, uključujući i Hrvatsku, samo otprilike polovica pacijenata u sekundarnoj prevenciji KVB dosegne ciljnu LDL, što ukazuje na problem neadekvatne kontrole LDL u svakodnevnoj kliničkoj praksi^{3,4}. Isti je problem također obrađen i u studiji ATLANTICA, multicentričnoj randomiziranoj studiji, provedenoj primjenom Krkinog atorvastatina (Atoris®)⁵. Cilj studije bio je procijeniti učinkovitost i sigurnost primjene atorvastatina i utjecaj lijeka na rizik od kardiovaskularnih događaja kod pacijenata s primarnom hiperkolesterolemijom i miješanom hiperlipidemijom.

Studija je podijeljena na četiri razdoblja (tri razdoblja od po četiri tjedna i jednog razdoblja od 12 tjedna), u

Hyperlipidemia has been shown to be one of the major risk factors for cardiovascular disease (CVD) — a major cause of death in developed countries. It is therefore an important priority for prevention of CVD¹. According to European guidelines, the main treatment target of hyperlipidemia is LDL cholesterol level. The guidelines recommend LDL lowering with the phrase "The lower, the better" — this reflects the results of some of the studies, that there is no lower threshold for benefits of LDL reduction. The target level of LDL in primary prevention is according to treatment guidelines set below 3 mmol/l, and in secondary prevention even lower, below 2.5 mmol/l or even 2.0 mmol/l if feasible².

According to the EUROASPIRE III study, which included 22 European countries, including Croatia, only about half of the patients in secondary prevention reach their target LDL levels which points to the problem of inadequate LDL control in every-day clinical practice^{3,4}. This same problem was also addressed in the ATLANTICA study which was a multicenter open randomized study, conducted with Krka's atorvastatin (Atoris®)⁵. The goal of the study was to assess the efficacy and safety of atorvastatin and its influences on the risk of cardiovascular events in patients with primary hypercholesterolemia and mixed hyperlipidemia.

The study was divided into 4 periods (3 periods of 4 weeks and 1 period of 12 weeks), of total duration of 6



ukupnom trajanju od šest mjeseci. Pacijenti su imali pet posjeta liječniku — jednu na početku studije i još četiri na kraju svakog razdoblja.

Ukupno je 655 pacijenata nakon početne posjete randomizirano u jednu od tri usporedne skupine:

- pacijenti u skupini A su podvrgnuti liječenju fiksnom dozom atorvastatina 10 mg tijekom cijele studije;
- pacijenti u skupini B su započeli liječenje atorvastatinom od 10 mg i doza je povećavana do 80 mg u slučaju kada ciljna vrijednost LDL nije dosegnuta;
- pacijenti u skupini C su pod nadzorom liječnika primali uobičajenu konvencionalnu terapiju za sniženje vrijednosti LDL: promjene stila življenja uz ostalo potrebite lijekove za snižavanje LDL (75% pacijenata iz ove skupine je također liječeno statinima, većinom simvastatinom).

Prosječna životna dob pacijenata uključenih u studiju je iznosila 60 godina. Više od 80% pacijenata je imalo koronarnu bolest srca koja se većinom manifestirala kao angina pectoris, a u 25% slučajeva također i kao preboljeli infarkt miokarda. 85% pacijenata je imalo arterijsku hipertenziju, a 10% je imalo dijabetes tipa 2. Preko 90% pacijenata studije je klasificirano pod sekundarnu prevenciju.

Kao što je spomenuto, u skupini B, početna doza atorvastatina je bila 10 mg tijekom trajanja prvog razdoblja. U slučaju da ciljna razina LDL nije dosegnuta, doza je udvostručena na početku svakog sljedećeg razdoblja — na kraju prvog razdoblja doza je udvostručena kod 57% pacijenata, na kraju drugog razdoblja kod 25%, a na kraju trećeg razdoblja kod 13% pacijenata. Prosječna doza u skupini B je na kraju studije iznosila 28,6 mg atorvastatina dnevno.

U skupini B registrirano je najveće sniženje vrijednosti LDL (relativno sniženje 38,6%), drugi najbolji rezultat je bio u skupini A (-31,1%); nakon čega je slijedila skupina C (-24,8%). Detaljni rezultati su prikazani u **Tablici 1**. Ovo pokazuje važnost povećavanja doze atorvastatina kako bi se postiglo bolje sniženje vrijednosti LDL.

Table 1. Absolute (mmol/l) and relative changes of lipids at the end of the study.

Group	Total cholesterol	LDL	HDL	Triglycerides
A	-1.5 (-23.1%)	-1.4 (-31.1%)	0.03 (+6.2%)	-0.3 (-23.1%)
B	-1.9 (-28.6%)	-1.7 (-38.6%)	0.05 (+13.9%)	-0.4 (-28.9%)
C	-1.2 (-18.2%)	-1.1 (-24.8%)	0.03 (+5.2%)	-0.3 (-17.8%)

The reduction of total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides was statistically significant in all three groups ($p < 0.0001$). HDL cholesterol increase was in all three groups statistically nonsignificant.

S gledišta dostizanja ciljnih vrijednosti LDL, pacijenti su grupirani u skladu s njihovim ciljnim razinama — za primarnu prevenciju ispod 3,0 mmol/l, a kod sekundarne prevencije ispod 2,5 mmol/l. Najviši postotak pacijenata koji su postigli svoju ciljnu razinu je bio u skupini B. Usporedba skupina je prikazana na **slici 1**.

Podnošenje liječenja atorvastatinom je bilo vrlo dobro. Kod 93% pacijenata iz skupine B nisu zabilježene nuspojave. Usporedbe razina kreatin kinaze, aspartat aminotransferaze (AST) i alanin aminotransferaze (ALT) između tri skupine nisu otkrile statistički značajne razlike.

Dodatno je na 148 pacijenata provedena i subanaliza — ovi ispitanici su podvrgnuti neinvazivnom ultrazvuč-

months. There were five visits of patients at the physician — one at the beginning of the study and four more at the end of each period.

655 patients were randomized after the initial visit into one of the three comparative groups:

- patients in Group A underwent the treatment with fixed 10 mg dose of atorvastatin for the whole duration of the study,
- patients in Group B started the treatment with 10 mg of atorvastatin while the dose was increased up to 80 mg in case the target values of LDL were not reached
- patients in Group C were receiving the usual conventional LDL lowering therapy under the supervision of a physician: life-style changes together with all necessary treatment with LDL lowering agents (75% of patients in this group were also treated with statins, mostly simvastatin)

The average age of patients included was 60 years. Over 80% of patients had coronary heart disease, mostly manifested as angina pectoris, in 25% of cases also as myocardial infarction in the past. 85% of patients had hypertension and 10% had type 2 diabetes. Over 90% of patients in the study were classified as secondary prevention.

As mentioned, in Group B, the starting dose of atorvastatin was 10 mg for the duration of the first period. The dose was doubled at the beginning of each new period in case the target LDL level was not reached — at the end of the first period the dose of atorvastatin was doubled in 57% of patients, at the end of the second period in 25% and at the end of the third period in 13% of patients. The average dose in Group B at the end of the study was 28.6 mg of atorvastatin per day.

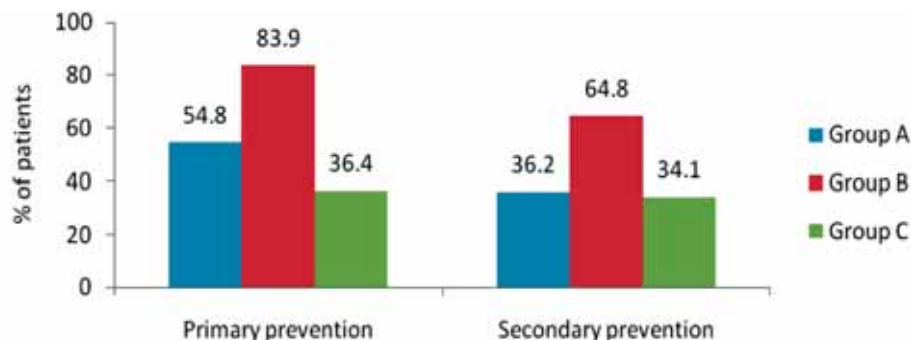
The results showed the largest LDL reduction in Group B (relative reduction of LDL was 38.6%), second best result was in Group A (reduction by 31.1%); followed by Group C (reduction by 24.8%). Detailed results can be found in **Table 1**. This shows the importance of increasing the dose of atorvastatin in order to achieve better LDL reduction.

From the aspect of LDL target value achieving, the patients were grouped up according to their target levels — in primary prevention the target values were below 3.0 mmol/l and in secondary prevention below 2.5 mmol/l. The highest percentage of patients reached their target levels in Group B. A comparison of the groups is shown in **Figure 1**.

The treatment with atorvastatin was tolerated very well. There were no adverse events in 93% of the patients from Group B. The comparison of creatine kinase, aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) levels between the three groups revealed no statistically significant differences.



Figure 1. Percentage of patients reaching the LDL cholesterol target levels.



nom ispitivanju o endotelu ovisne vazodilatacije brahijalne arterije. Cilj je bio procijeniti funkciju endotela kao jedan od parametara plejotropnih učinaka statina. U usporedbi s mjerenjima na početku, broj pacijenata s izraženom disfunkcijom endotela se u skupini B statistički značajno smanjio za 26%. Ovaj učinak je zamijećen već nakon 12 tjedana. Smanjenje u skupini A i skupini C nije bilo statistički značajno⁶.

Zaključno, najveću korist od liječenja atorvastatinom registrirana je u pacijenata koji su bili liječeni titriranjem doze atorvastatina (skupina B). Liječenje skupine B je rezultiralo najvišim sniženjem vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL i razine triglicerida, kao i najvišim porastom HDL. Ova skupina je također imala najveću učestalost pacijenata koji su postigli ciljnu razinu LDL. Sa stanovišta sigurnosti, terapija atorvastatinom je podnošena iznimno dobro. Vrijednosti transaminaza kod pacijenata liječenih titriranjem doze atorvastatina nisu pokazali nikakva statistički značajna odstupanja u odnosu na ostale dvije skupine.

Rezultati studije ATLANTICA su s obzirom na učinke na vrijednosti lipida kao i plejotropne učinke jasno pokazali prednosti liječenja titriranjem doze atorvastatina u odnosu na niske doze i konvencionalno liječenje, što je zabilježeno kao smanjenje broja pacijenata koji imaju nagašenu disfunkciju endotela.

U usporedbi s rezultatima ranije spomenute studije EUROASPIRE III, pacijenti iz skupine B u sekundarnoj prevenciji u studiji ATLANTICA čine se uspješnijim u postizanju ciljnih razina LDL nego ispitanici studije EUROASPIRE i to za oko 15%. Ovo ukazuje da bi bolje titriranje doze statina moglo poboljšati liječenje hiperlipidemije u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Received: 10th Feb 2010

E-mail: breda.zagar@krka.biz

Literature

1. Smith SC Jr, Jackson R, Pearson TA, Fuster V, Yusuf S, Faergeman O, et al. Principles for national and regional guidelines on cardiovascular disease prevention. *Circulation*. 2004;109:3112-21.
2. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint European Societies' Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(Suppl 2):E1-E40.
3. Albreht Z, Fras Z (ur.). Slovenski forum za preventivo bolezni srca in žilja: zbornik prispevkov. Ljubljana: Združenje kardiologov Slovenije, Slovenska hiša srca, 2008.
4. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U, on behalf of the EUROASPIRE Study Group. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:121-37.
5. Mareev V, Belenkov IuN, Oganov RG, Barbič-Žagar B. [Atorvastatin in treatment of patients with coronary heart disease and dislipidemia and high general risk: efficiency and safety estimation. Design and main results of ATLANTICA]. *Kardiologija*. 2008;48:4-13.
6. Kulev BD, Ageev FT. [Effect of various approaches to therapy with statins in high risk patients from the point of view of vascular endothelium]. *Kardiologija* 2009;49:4-10.