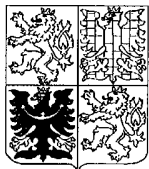


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19) ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08.07.1999**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **30.09.1998**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/102457**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.10.2001**
(Věstník č. 10/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/US99/15385**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/18395**

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 1035

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/40
A 61 K 31/194
A 61 K 31/216
A 61 P 9/10

(71) Přihlašovatel:
WARNER-LAMBERT COMPANY, Morris Plains, MI,
US;

(72) Původce:
Black Donald Michael, Ann Arbor, MI, US;

(74) Zástupce:
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Léčivo pro prevenci nebo oddálení
revaskularizace pomocí katetru u pacientů
postižených chorobou koronární artérie**

(57) Anotace:

Použití látky snižující cholesterol v množství účinném pro vyvolání agresivního snížení LDL cholesterolu pro výrobu léčiva pro prevenci nebo oddálení revaskularizace pomocí katetru u pacientů postižených chorobou koronární artérie, kteří potřebují takovou léčbu.

CZ 2001 - 1035 A3

Léčivo pro prevenci nebo oddálení revaskularizace pomocí katetru u pacientů postižených chorobou koronární artérie

Oblast techniky

Vynález se týká látky snižující cholesterol pro použití pro prevenci nebo oddálení revaskularizace pomocí katetru u pacientů postižených chorobou koronární artérie. Dále se vynález týká použití látky snižující cholesterol pro výrobu léčiva pro výše uvedenou lékařskou indikaci.

Dosavadní stav techniky

Revaskularizační postupy pomocí katétru (jako jsou například perkutánní transluminální angioplastika (PTCA), aterektomie, stenty a laserová ablace) jsou zamýšleny, aby zajistily rychlou a trvalou úlevu od bolesti u pacientů se symptomatickou (angina pectoris) ischemickou chorobou srdeční (ICHS). Účinnost PTCA, nejběžnějšího z těchto postupů, na zmírnění anginy pectoris a zlepšení tolerance k zátěži je dobře známa. Avšak tento postup je limitován rizikem akutních komplikací v souvislosti s postupem, jako je například úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nebo potřeba urgentního bypassu koronárních tepen. Navíc má PTCA technická omezení závisující na lokalizaci stenózy a procento restenóz dosahuje až 40%. PTCA a podobné techniky jsou nejúspěšnější při dilataci krátkých, omezených částí systému koronárních tepen. Stenózy delší než 2 cm jsou spojeny s nižší úspěšností. Jsou zkoumány další revaskularizační způsoby za účelem obejití některých problémů spojených s PTCA, ale tyto způsoby jsou zatíženy podobným procentem restenóz a jejich vlastními nevýhodami. V tuto chvíli není známá žádná efektivní léčba restenóz.

Nejdůležitější však je, že rekanalizační postupy neovlivňují vyvolávající onemocnění, které vede k rozvoji stenóz koronárních tepen, zejména k rozvoji aterosklerotických plátů. Existuje několik potenciálních mechanismů, kterými léčba

snižující hladiny tuků může ovlivnit onemocnění. Prvním z těchto mechanismů je pozorování z mnoha studií, které ukázalo, že snížením hladin LDL cholesterolu je možné dosáhnout zpomalení progresu aterosklerózy, nebo dokonce vyvolat regresi existujících plátů. Avšak mírné zvětšení lumen v důsledku regrese plátu není dostatečné k vysvětlení významného doprovázejícího snížení výskytu koronárních ischemických příhod.

Druhou hypotézou je, že léčba snižující tuky může vést k přeměně měkkých, tukových plátů na pláty fibrózní, čímž se snižuje riziko náhlé ruptury. Bylo pozorováno, že většina klinických příhod je způsobena mírnými až středně těžkými lézemi (méně než 70% stenóza) náhle progredujících do závažné obstrukce. Histologické nálezy naznačují, že velký pool lipidů a napěchované pěnové buňky ve fibrózní čepičce ateromu predisponují k fisuraci a následné ruptuře ateromu. Experimentální a mechanické studie prokázaly, že léčba snižující hladiny lipidů snižuje počet intimálních makrofágů obsahujících lipidy a časně v procesu regrese dochází k hydrolýze tekutých cholesteryl esterů na krystalický cholesterol monohydrát. To může zvýšit "fixaci" poolu lipidů. Terapie snižující hladiny lipidů může nakonec snížit depozita jádrových cholesteryl esterů i cholesterol monohydrátu. Proto léčba snižující hladiny lipidů může stabilizovat léze navíc se snižováním jejich velikosti. Avšak korelace mezi fixací lipidů a snížením výskytu srdečních příhod je stále spekulativní.

Třetí teorie spočívá v tom, že snížení plazmatického cholesterolu vede ke zlepšení endoteliální dysfunkce. Studie na člověku i na zvířatech prokázaly, že ICHS a/nebo hypercholesterolémie narušuje vazodilataci koronárních tepen zprostředkovanou endotelem. Studie na zvířatech prokázaly zlepšení vazodilatace závislé na endotelu po snížení

cholesterolu. Studie autorů Goulda et al. na 15 pacientech naznačuje, že intenzivní snížení cholesterolu po 90 dnech zlepšuje perfúzní kapacitu myokardu u pacientů s ICHS, jak je dokázáno pozitronovou emisní tomografií (PET) po intravenózním podání dipyridamolu, nejpravděpodobněji prostřednictvím zlepšení endoteliální dysfunkce.

Poslední hypotéza spočívá v tom, že se celá řada hemoreologických faktorů (např. fibrinogen, faktor VII, viskozita plazmy, hematokrit, agregace červených krvinek a celkový počet bílých krvinek) může spolupodílet na akutních trombotických příhodách i na rozvoji aterosklerózy. Terapie snižující hladiny lipidů byla prokázána, že zlepšuje viskozitu plné krve, viskozitu plazmy a agregaci červených krvinek.

Bez ohledu na skutečný mechanismus prokázalo mnoho klinických studií korelaci mezi snížením hladin lipidů a zlepšením srdečních výsledků. Nedávno publikovaná studie Scandinavian Simvastatin Survival Study také prokázala, že snížení lipidů v hyperlipidemické populaci vedlo ke 42% snížení srdeční mortality a k více než 30% snížení celkové mortality.

Ačkoli hypercholesterolemie je jedním z nejdůležitějších rizikových faktorů pro ICHS, žádná studie nesrovnávala dlouhodobý výsledek agresivního snížení lipidů s rekanalizací koronárních tepen. Jedna studie, která porovnávala jiný mechanismus medikamentózní léčby a léčby chirurgické byla studie Angioplasty Compared to Medicine (ACME). Studie ACME srovnávala účinky PTCA s medikamentózní léčbou (léčba proti angíně pectoris) a toleranci vůči zátěži u pacientů s ICHS s postižením jedné cévy. Ačkoli PTCA vedla k dřívějšímu a úplnějšímu zmírnění anginózních obtíží než léčba medikamentózní a byla spojena s lepší výkonností při zátěžovém

testu, měla skupina léčená pomocí PTCA vyšší výskyt srdečních příhod a opakovaných revaskularizací.

Ačkoli PTCA je někdy používána u asymptomatických pacientů, nebo u pacientů s pouze mírnými příznaky anginy pectoris navzdory přítomnosti pozitivní zátěžového tolerančního testu, je diskutovatelné, zdali PTCA nebo podobné intervence jsou indikovány v této populaci pacientů.

Nyní jsem prokázal v otevřené, randomizované, multicentrické studii na asymptomatických nebo mírně až středně symptomatických pacientech s hladinami LDL cholesterolu nad 130 mg/dL, že existuje dramatické zlepšení klinických výsledků při agresivním snížení hladin lipidů pomocí atorvastatinu ve srovnání s rekanalizačním postupem. Agresivní snížení hladin lipidů atorvastatinem významně zpomaluje nebo dokonce zabraňuje potřebu rekanalizace u těchto pacientů.

Atorvastatin je inhibitor HMG-CoA reductázy, který je v současnosti na trhu pod názvem Lipitor®. Je to člen skupiny organických sloučenin označovaných názvem "statiny". Preklinické a klinické studie prokázaly, že atorvastatin snižuje celkový plazmatický cholesterol, LDL cholesterol, VLDL cholesterol a triglyceridy. Navíc klinické studie prokázaly, že atorvastatin má několik potenciálních výhod oproti statinům, které jsou v současnosti na trhu, například výraznější snížení LDL cholesterolu a triglyceridů. Tyto faktory mohou zvýšit jeho potenciální efekt u srdečních onemocnění.

V šestitýdenní placebo kontrolované studii s různými dávkami léku provedené na 79 hypercholesterolemických pacientech snížily dávky atorvastatinu 2,5 až 80 mg/den LDL cholesterol od 25% do 61%, významně snížily celkový cholesterol a

apolipoprotein B (apoB) a snížily hladiny triglyceridů na 32%. Nebyly pozorovány žádné významné změny HDL cholesterolu, apolipoproteinu A1 (apoA1) nebo Lp(a), stejně tak jako nebyly pozorovány žádné závažné nežádoucí účinky spojené s podáváním léku. Tyto výsledky byly potvrzeny v dalších klinických studiích ve Fázi 2 a 3 na více než 400 jedincích a pacientech. Nejčastěji vyskytující se nežádoucí účinky u pacientů byly bolesti hlavy, infekce (hlavně nachlazení), zácpa a bolesti zad.

Ačkoli toto u člověka nebylo doposud studováno, vykazuje atorvastatin alespoň stejné účinky na aterosklerotické léze jako další inhibitory HMG-CoA reduktázy. Léčba samců Novozélandského bílého králíka krměných cholesterolem stejně účinnými dávkami různých inhibitorů HMG-CoA reduktázy po dobu 8 týdnů vedlo ke specifickým změnám velikosti lézí, oblasti monocytů-makrofágů a relativního buněčného složení aterosklerotických lézí. Atorvastatin snížil velikost iliofemorálních lézí přibližně o 68% a významně snížil oblast buněk extracelulární matrix a hladkého svalstva o 63% a snížil procento zřejmých lézí v hrudní aortě ve srovnání s progresí u kontrol. Atorvastatin způsobil tyto účinky do vyšší míry než jiné hodnocené statinové inhibitory reduktázy.

Popis vynálezu

Tento vynález poskytuje způsob prevence nebo oddálení revaskularizace pomocí katétru u pacientů trpících ischemickou chorobou srdeční a potřebujících tuto léčbu, kterýžto způsob zahrnuje podání látky snižující hladiny cholesterolu v množství, které způsobuje agresivní snížení hladin lipidů. Tento způsob je přednostně prováděn podáním látky snižující hladinu cholesterolu, která je vybrána ze statinové skupiny inhibitorů HMG-CoA reduktázy, jako je například atorvastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin a mevastatin. Mohou být

podány i další látky snižující hladiny cholesterolu, které zahrnují látky vybrané ze skupiny fibrátů, jako je například gemfibrozil, ciprofibrát a bezafibrát. V další formě vynálezu je použit karboxyetyléter, látka snižující hladiny cholesterolu, k agresivnímu snížení hladin LDL cholesterolu podle tohoto vynálezu, čímž je zabráněno, nebo se oddálí potřeba revaskularizace pomocí katétru u pacienta trpícího ischemickou chorobou srdeční.

Detailní popis vynálezu

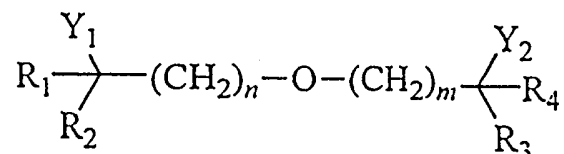
Sloučeniny, které mají být použity ve způsobu podle tohoto vynálezu jsou sloučeniny, které účinně snižují hladiny cholesterolu (LDL) u živočichů. Typicky běžně používanými látkami snižujícími hladiny cholesterolu jsou fibráty, inhibitory HMG-CoA reductázy, tj. statiny, a nová skupina sloučenin známých jako karboxyalkylétery. Látky snižující hladiny cholesterolu jsou podávány v dávce a tak často, aby došlo k agresivnímu snížení hladin LDL cholesterolu. Termín "agresivní snížení hladin LDL cholesterolu" znamená snížení sérového LDL cholesterolu alespoň o 40% z výchozí hodnoty přednostně o 50% nebo více. Tato hladina LDL cholesterolu obecně koresponduje se sérovou koncentrací LDL okolo 100 mg/dL nebo méně, přednostně okolo 80 mg/dL, a dokonce méně než 70 mg/dL nebo ještě méně. Abychom dosáhli agresivního snížení cholesterolu, bude látka snižující hladinu cholesterolu obecně podávána v dávce dostatečné ke snížení LDL cholesterolu pod zhruba 100 mg/dL. Například typická dávka atorvastatinu použitá k dosažení agresivního snížení hladiny cholesterolu je zhruba 50 až zhruba 150 mg denně, přednostně 80 mg denně pro dospělého, normálně vážícího 70 kg jedince. Další látky snižující cholesterol mohou být podobně podány v dávkách agresivně snižujících hladiny cholesterolu a v některých případech mohou být tyto látky použity v kombinaci s jinými

látkami, aby se dosáhlo takového agresivního snížení hladin cholesterolu podle tohoto vynálezu.

Jsou známy četné látky snižující hladiny cholesterolu podle způsobu tohoto vynálezu. Typické látky, které mohou být použity ve způsobu tohoto vynálezu zahrnují, ale nejsou omezeny na fibráty (např. klofibrát, gemfibrozil, fenofibrát, ciprofibrát a bezafibrát), niacin, karboxyalkylétery, thiazolindiony, eikosapentanová kyselina (EPA) a preparáty obsahující EPA (např. MaxEPA, SuperEpa).

Thiazolindiony užitečné v předkládaném vynálezu zahrnují například darglitazon, Pioglitazon, BRL49653 (rosiglitazon) a troglitazon.

Karboxyalkylétery užitečné ve vynálezu jsou popsány v patentu US Patent č. 5648387. Tyto sloučeniny mají specifickou strukturu definovanou vzorcem I



kde

n a m nezávisle jsou celá čísla od 2 do 9;

R₁, R₂, R₃ a R₄ nezávisle jsou C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, a R₁ a R₂ spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny a R₃ a R₄ spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny mohou utvářet karbocyklický kruh mající od 3 do 6 uhlíků;

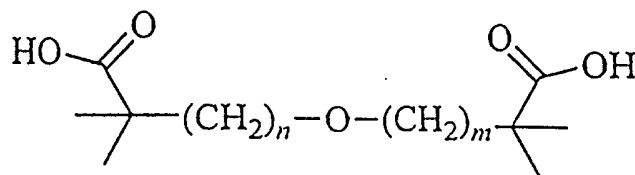
Y₁ a Y₂ nezávisle jsou COOH, CHO, tetrazol a COOR₅, kde R₅ je C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl; kde alkylové, alkenylové a alkynylové skupiny mohou být nahrazeny jednou

nebo dvěmi skupinami vybranými z halo, hydroxy, C₁-C₆ alkoxy a fenyl skupiny.

Přednostní karboxyalkylétery pro použití ve vynálezu mají výše uvedený vzorec, kde n a m jsou stejné celé čísla, a kde R₁, R₂, R₃ a R₄ jsou každý alkyl.

Další přednostní karboxyalkylétery jsou sloučeniny, u nichž Y₁ a Y₂ jsou COOH nebo COOR₅, kde R₅ je alkyl.

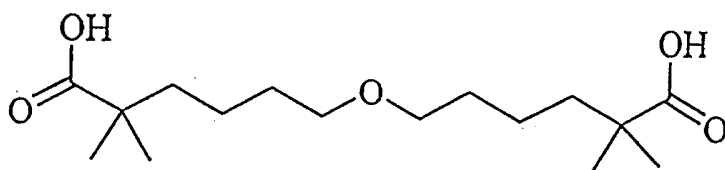
Nejpřednostnější karboxyalkylétery pro použití ve vynálezu mají vzorec



kde

n a m jsou celá čísla vybrané z 2, 3, 4, nebo 5, ideálně 4 nebo 5.

Obzvláště přednostní karboxyetyléter pro použití ve vynálezu má vzorec



Schopnost látek snižujících hladiny cholesterolu snížit agresivně hladiny LDL cholesterolu a tím zabránit nebo oddálit potřebu revaskularizace pomocí katétru u pacientů s diagnostikovanou ischemickou chorobou srdeční byla stanovena v klinických studiích. Následující detailní příklady jsou poskytnuty pro ilustraci významné schopnosti agresivně

snížovat hladiny cholesterolu podle tohoto vynálezu za účelem zabránění nebo oddálení potřeby revaskularizace pomocí katétru.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Atorvastatin byl hodnocen v multicentrické, otevřené, klinické studii zahrnující 341 pacientů. Tato studie byla zamýšlena k určení, zdali agresivní snížení hladin cholesterolu může významně zpomalit nebo dokonce zabránit potřebě revaskularizace pomocí katétru u pacientů s diagnostikovanou ischemickou chorobou srdeční.

Cíl(e) studie

Cíle této studie je porovnat klinický průběh agresivního snížení hladin lipidů pomocí atorvastatinu versus revaskularizační léčby (AVERT) s následnou obvyklou péčí u asymptomatických nebo mírně symptomatických pacientů s ICHS a LDL cholesterolem nad 130 mg/dL, kteří jsou indikováni k rekanalizačnímu postupu. Srovnání bude provedeno vyhodnocením kardiovaskulárních výsledků, všeobecné mortality, kvality života, ekonomického posouzení výsledků a bezpečnostních opatření.

Souhrn studie

Toto je 18-ti měsíční, otevřená, randomizovaná, multicentrická studie na 341 pacientech s elevovanými hladinami LDL cholesterolu (nad 130 mg/dL u pacientů užívajících léčbu snižující hladiny lipidů i u pacientů bez této léčby), kteří prodělali angiografii. Pacienti vhodní pro zařazení do studie jsou ti pacienti, jejichž angiogram ukazuje, že jsou vhodní pro rekanalizační postup, a kteří mají asymptomatickou nebo mírně až středně těžkou symptomatickou ICHS (s ohledem na příznaky anginy pectoris na antianginózní léčbě i bez této

léčby). Pacienti musí mít příznaky anginy pectoris zařaditelné do třídy I nebo II podle klasifikace Kanadské kardiiovaskulární společnosti a musí být schopni dokončit 4 minuty zátěžového testu podle Bruceova protokolu, nebo 20 W/min v bicyklovém zátěžovém testu vleže. Zařazení pacienti byli randomizováni do jedné ze 2 léčebných skupin: Skupina 1 obdrží atorvastatin 80 mg jedenkrát denně a Skupina 2 podstoupí rekanalizační postup následovaný obvyklou péčí.

Jedinci zařazení do studie

Zdroj a počet pacientů

Zdroj: Pacienti se budou rekrutovat z populace pacientů, kteří právě podstoupili, nebo se chystají podstoupit angiografii, a u kterých je doporučován rekanalizační postup.

Počet pacientů: 341 (163 pacientů obdrželo atorvastatin, 178 podstoupilo revaskularizaci)

Kritéria výběru pacientů

Kritéria pro zařazení do studie

- Muži nebo ženy. Ženy v reprodukčním věku mohou být začleněny, ale nesmí plánovat těhotenství v průběhu této studie a musí používat antikoncepční způsob, který je výzkumným pracovníkem považován za vhodný. Pokud užívají pacientky hormonální antikoncepci po dobu delší než 3 měsíce, mohou být zahrnuty do studie, za předpokladu, že tato léčba zůstává stejná během celé studie. Pokud pacientka otěhotní nebo začne kojit v průběhu studie a užívá atorvastatin, musí být ze studie okamžitě vyřazena;
- Pacienti, u kterých je doporučen rekanalizační postup schválený regulační komisí;
- Pacienti s jednou nebo více hlavních koronárních cév, které nebyly nikdy léčeny intervenční léčbou, a u kterých je 50% nebo větší stenóza;

- Pacienti s hladinou LDL cholesterolu 130 mg/dL nebo více (3,4 mmol/l nebo více), podle výpočtu z Friedewaldova vzorce;
- Pacientům je dovoleno užívat léčbu snižující hladiny lipidů v čase, kdy je stanovena hladina LDL cholesterolu;
- Pacienti s hladinou sérových triglyceridů 400 mg/dL nebo méně (4,5 mmol/l nebo méně);
- Pacienti, kteří dokončí 4 minuty zátěžového testu podle Bruceho protokolu, nebo 20 W/min bicyklového zátěžového testu vleže bez rozvinutí objektivního důkazu ischemie (Deprese ST segmentu o 2 mm nebo více); a
- Pacienti s asymptomatickou nebo mírně symptomatickou ICHS (Třída I nebo II podle klasifikace Kanadské kardiovaskulární společnosti závažnosti anginy pectoris).

Kritéria pro nezařazení do studie

- Pacienti pod 18 let nebo nad 80 let;
- Ženy, které kojí, nebo jsou těhotné;
- Pacienti s jinou hlavní chorobou, nebo onemocněním postihujícím 3 koronární cévy (definovaným jako přítomnost více než 50% stenózy ve všech 3 hlavních koronárních tepnách);
- Pacienti s nestabilní anginou, nebo pacienti, u kterých se vyvíjí angina po mírné zátěži;
- Pacienti, kterým byla doporučena přímá okamžitá angioplastika z důvodu vyvíjejícího se akutního infarktu myokardu;
- Pacienti, u kterých došlo k infarktu myokardu v průběhu předcházejících 28 dnů;
- Pacienti s ejekční frakcí pod 40%;
- Pacienti s chronickým srdečním selháváním, kteří patří do NYHA třídy III nebo IV;

- Pacienti, kteří podstoupili srdeční bypass, pokud není doporučována okamžitá rekanalizace nativní cévy a čerstvý angiogram ukazuje přítomnost bypassů;
- Pacienti, u nichž je na základě čerstvého angiogramu doporučován srdeční bypass;
- Pacienti, kteří podstoupili rekanalizační postup během předcházejících 6 měsíců;
- Pacienti konzumující v průměru více než 21 alkoholických nápojů za týden (přibližně 277 g čistého alkoholu);
- Pacienti s významnou renální dysfunkcí, aktivním jaterním onemocněním nebo jaterní dysfunkcí, hladinami AST nebo ALT nad dvojnásobek horního limitu normálního rozmezí;
- Pacienti s hladinami CK nad trojnásobek horního limitu normálního rozmezí, nebo s nevysvětlenými elevacemi CK;
- Pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, definovanou jako diastolický krevní tlak nad 100 mm Hg identifikovaný jako vymizení všech ozev (Korotkovova fáze V) po sezení v klidu alespoň 3 minuty, při neužívání antihypertenzivní terapie;
- Pacienti, kteří mohou být nespolehliví jako účastníci studie podle předchozí znalosti pacienta výzkumným pracovníkem, mezi takové pacienty patří například pacienti užívající alkohol;
- Pacienti účastníci se jiné klinické studie souběžně nebo do 30 dnů před vyhledáváním pacientů do této studie;
- Pacienti se známou hypersenzitivitou k inhibitorům HMG-CoA reductázy;
- Pacienti s dalšími významnými abnormalitami, podle kterých může výzkumný pracovník usoudit, že tyto abnormality mohou ohrozit pacientovu bezpečnost nebo úspěšnou účast ve studii.

Zakázané léky nebo nutná opatrnost

Následující léky nejsou povoleny ve Skupině 1 (léčba atorvastatinem) během této studie:

- Léky regulující hladiny lipidů: niacin, probucol, Metamucil® (nad 2 polévkové lžičice za den), fibráty a jejich deriváty, další inhibitory HMG-CoA reduktázy nebo rybí oleje;
- Imunosupresiva; a
- Léky, o nichž je známo, že vyvolávají rabdomyolýzu v kombinaci s inhibitory HMG-CoA reduktázy (např. cyklosporin, erytromycin, gemfibrozil nebo niacin).

Pro pacienty ve Skupině 2 nejsou ve studii žádná léková omezení (rekanalizační postup následovaný obvyklou péčí).

Dávkování a režim jakékoli chronické, povolené souběžné léčby by měly být příslušně upraveny v průběhu studie.

Pacienti, kteří užívají léčbu snižující hladiny lipidů během vyhledávacího období musí tuto léčbu přerušit v okamžiku randomizace a zahájit léčbu atorvastatinem místo toho. Pacienti ve Skupině 2, kteří užívali léčbu snižující hladiny lipidů během vyhledávání, mohou v této léčbě pokračovat, pokud je to žádoucí.

Občasné použití anacid je povoleno.

Intenzivní antianginózní léčba je velmi doporučována pro pacienty v obou léčebných skupinách.

Návrh studie a metodika

Návrh studie

Toto je 18-ti měsíční, otevřená, randomizovaná studie s paralelními skupinami srovnávající snížení hladin lipidů atorvastatinem (80 mg jedenkrát denně) s rekanalizačním postupem následovaným obvyklou péčí. Studie je prováděna na pacientech s hladinou LDL cholesterolu 130 mg/dL a více a triglyceridů 400 mg/dL a více, kteří mají asymptomatickou nebo mírně až středně symptomatickou ICHS (s nebo bez antianginózní léčby), a u kterých je doporučován rekanalizační postup. "Obvyklá péče" představuje heterogenní směs léčebných opatření, které mohou zahrnovat použití blokátorů kalciových kanálů nebo léčbu snižující hladiny lipidů (včetně diety, úpravy chování, nebo antihyperlipidemické léčby). Pacienti, kteří podstoupili angiografii, nebo kteří se chystají podstoupit angiografii, budou zvažováni pro zařazení do této studie na základě výsledků angiogramu a dalších kritérií pro zařazení do studie. Studie bude provedena za použití společného protokolu pro všechna centra, kde bude studie prováděna. Výzkumní pracovníci a pacienti budou vědět o zařazení do léčebné skupiny, ale nebudou jim známy výsledky měření hladin lipidů v průběhu studie.

Program studie

Program návštěv pro tuto studii a postupů, které mají být provedeny při každé návštěvě, je přísně monitorován. Pacient však může vyšetřen z důvodů bezpečnosti kdykoli. Nemělo by uplynout déle než 6 týdnů mezi úvodní návštěvou (návštěva S1) a první návštěvou v léčebné fázi (návštěva T1), a ne déle než 8 týdnů mezi angiogramem a původním rekanalizačním postupem ve Skupině 2. Všechny laboratorní postupy, jako jsou klinická laboratorní měření a stanovení lipoproteinů a apolipoproteinů používaných pro vyhodnocení účinnosti, budou provedena

v centrální laboratoři. Část vzorku získaného při vyhledávací návštěvě může být odeslána do místní laboratoře pro získání rychlého výsledku k určení zařazení pacienta. Zbytek vzorku by měl být odeslán do centrální laboratoře (rozdělený vzorek). Načasování klinických návštěv by mělo být shodné v průběhu celé studie a pacienti ve Skupině 1 by měli užívat atorvastatin přibližně ve stejný čas každý den, tj. při uléhání na lůžko. Klinické návštěvy během všech fází studie, ve kterých budou určeny profily lipidů musí proběhnout po minimálně 12-hodinovém (pití vody povoleno). Jedinou výjimkou k tomuto je úvodní návštěva, při které je preferováno, ale není vyžadováno, aby byly pacienti nalačno. Pro pacienty ve Skupině 1 musí být krev odebrána 3 až 18 hodin po předchozí dávce studovaného léku. Tento návrh studie je ilustrován níže v Tabulce 1.

Tabulka 1. Návrh studie

Pacienti indikováni k angiografii

Angiografie

Předběžné vyhledávání pro studii

- stanovit hladiny lipidů a klinické laboratorní parametry
- Anamnéza/Fyzikální vyšetření
- Zátěžový test

Vyhledávání pro studii

- stanovit hladiny lipidů a klinické laboratorní parametry
- Anamnéza/Fyzikální vyšetření
- Zátěžový test

Randomizace

Skupina 1: Atorvastatin
80 mg jedenkrát denně po dobu
18 měsíců

Skupina 2: Rekanalizace
s následnou obvyklou péčí po
dobu 18 měsíců

Vyhledávací fáze

Účelem vyhledávací fáze je posoudit kvalifikaci pacienta pro randomizaci do studie.

Pokud instituce běžně provádí angiografii a poté provádí rekanalizační postup později, měl by být sledován následující sled událostí (podle Tabulky 1):

Pacienti, kteří podstoupili angiografii a kteří splnili koronární inkluzní kritéria, a kteří neměli žádné koronární exkluzní kritérium budou hodnoceni pro tuto studii. Výzkumný pracovník by měl informovat pacienta o studii, získat pacientovu anamnézu a informovaný souhlas, odebrat krev pro stanovení hladin lipidů a klinických laboratorních parametrů a provést zátěžový test a fyzikální vyšetření. Pokud se pacient nebo pacientka kvalifikují pro studii na základě hladin lipidů a výsledků zátěžového testu a nejsou u nich přítomna žádná exkluzní kritéria, budou tito pacienti randomizováni do skupiny na atorvastatinu a do skupiny rekanalizační s následnou obvyklou péčí v závislosti na randomizačním kódu. Všechny vyhledávací postupy musí být dokončeny a pacient musí být randomizován během 6 týdnů od angiogramu. Původní rekanalizační postup ve Skupině 2 musí být dokončen během 8 týdnů od angiogramu.

Pokud instituce běžně provádí rekanalizaci během katetrizace prováděné za účelem angiografie a poté provádí rekanalizační postup později, měl by být sledován následující sled událostí:

Výzkumný pracovník by měl informovat pacienta o možnosti kvalifikovat se do této studie a měl by získat informovaný souhlas před angiografií. Dále by měla být odebrána anamnéza, proveden zátěžový test a fyzikální vyšetření, měla by být odebrána krev pro stanovení hladin lipidů a klinických laboratorních parametrů. Pokud se pacient kvalifikuje do této studie na základě stanovení hladin lipidů a výsledků zátěžového testu a není u něj přítomno žádné exkluzní kritérium, podstoupí tento pacient angiografii a poté pokud splní koronární inkluzní kritéria a nemá žádné exkluzní kritérium, bude randomizován do skupiny na atorvastatinu a do skupiny rekanalizační s následnou obvyklou péčí v závislosti na randomizačním kódu.

Pacienti v Severní Americe se musí podrobit zátěžovému testu podle Bruceova protokolu, zatímco pacienti v Evropě se mohou podrobit buďto Bruceovu protokolu nebo 20 W/min bicyklovému zátěžovému testu vleže. Protokoly pro každý z testů jsou dobře známy. Aby se pacienti kvalifikovali do studie, musí být schopni dokončit 4 minutový Bruceho protokol nebo 20 W/min bicyklový test vleže bez rozvoje objektivních známek ischemie (deprese ST segmentu o 2 mm nebo více). Pokud je pacient schopen dokončit 4 minuty, měl by dokončit podle svých schopností co nejvíce ze zbývající části testu.

Pokud je krev odebrána pro stanovení klinických parametrů, měl by být vzorek rozdělen. Polovina vzorku by měla být odeslána do místní laboratoře pro rychlé vyhodnocení vhodnosti zařazení pacienta a druhá polovina by měla být odeslána do centrální laboratoře.

Výsledky angiografie budou nahrávány (v některých případech retrospektivně) ve studii CRFs. Angiografické filmy budou uskladněny na místě jako zdrojové dokumenty.

Randomizace musí být provedena ne déle než 6 týdnů po angiografii a intervence u pacientů ve Skupině 2 musí proběhnout během 8 týdnů od angiografie.

Otevřená léčebná fáze

Všichni pacienti budou randomizováni buďto do skupiny 1 nebo do Skupiny 2 podle randomizačního kódu. Pacienti ve Skupině 1 by měli přerušit jakoukoli léčbu snižující hladiny lipidů, kterou užívají, a měli by zahájit otevřenou léčbu s 80 mg atorvastatinu (dvě 40 mg tablety) užívané jedenkrát denně v době ulehání na lůžko. Pacienti ve Skupině 2 doporučený rekanalizační postup s následnou obvyklou péčí. "Obvyklá péče" představuje heterogenní směs léčebných opatření, které mohou zahrnovat použití blokátorů kalciových kanálů nebo léčbu snižující hladiny lipidů (například dieta, úprava chování, nebo antihyperlipidemická léčba). **Obvyklá léčba bude určena výzkumným pracovníkem nebo primárním lékařem pacienta (nebo lékařem, který typicky rozhoduje o sledování pacienta). Tito pacienti se vrátí k výzkumnému pracovníkovi, jak je plánováno a nahlásí, jakou léčbu užívají.** Protože mnoho lidí může vést sledování pacienta a mnoho lidí může vyšetřovat pacienta při návštěvách v rámci studie (například výzkumný pracovník, sestra, sekundární lékař), poskytneme seznam standardních otázek, které by měly být pokládány za účelem snížení předpojatosti.

Pacienti v obou léčebných skupinách by měli užívat jeden aspirin denně. Optimální antianginózní léčba je velmi doporučována pro všechny pacienty.

Návštěva T1 (Týden 0) je návštěva, při které kvalifikovaní pacienti budou randomizováni. Toto bude stejný den jako den angiografie a rekanalizace (pro pacienty ve Skupině 2)

v institucích, které kombinují angiografii a rekanalizační postup. V institucích, které oddělují angiografii od rekanalizačního postupu, je to den, ve kterém výzkumný pracovník zjistí, že pacient splňuje všechna inkluzní kritéria a nemá žádné z exkluzních kritérií, přiřadí pacientovi číslo a otevře randomizační kód, aby určil do které léčebné skupiny je pacient randomizován. **Neznamená to nezbytně, že se musí jednat o den, ve kterém je u pacientů ve Skupině 2 provedena rekanalizace.**

Pro účely této studie budou nahrávány ve studii CRFs některé informace o původním rekanalizačním postupu ve Skupině 2, a o jakémkoli jiném rekanalizačním postupů v každé skupině. Toto zahrnuje typ intervence, cévu, ve které je intervenováno, procento stenózy před a po intervenci a úspěšnost postupu (definován jako změna ve vyrovnání lumenálního průměru o 20% a více a reziduální průměr stenózy 50% a méně bez výskytu úmrtí, akutního infarktu myokardu, potřeby akutního srdečního bypasu během hospitalizace).

Aby mohl být proveden revaskularizační postup po randomizaci (a po úvodním rekanalizačním postupu ve Skupině 2), musí být u pacienta prokázán objektivní důkaz zhoršení stavu pacienta, definovaný jako jedna z následujících podmínek:

- Klidová angina pectoris s EKG změnami; nebo
- 3-minutové zhoršení v průběhu Bruceova protokolu při zátěžovém testu nebo bicyklovém testu vleže (čas do deprese ST segmentu 2 mm a více), zatímco je pacient na maximální antianginózní léčbě.

Pacienti, u nichž proběhne nefatální ischemická příhoda, nebo kteří podstoupí revaskularizační postup (jiný než je úvodní rekanalizace ve Skupině 2) kdykoli po randomizaci by neměli být vyřazeni ze studie.

Klinické návštěvy proběhnou po 6 a 12 týdnech, 6 měsících a poté každých 6 měsíců. Při všech návštěvách budou odebrány vzorky krve a budou odeslány do centrální laboratoře ke stanovení parametrů bezpečnosti, lipoproteinů a dalších parametrů. Centrální laboratoř uvědomí pracoviště a sponzora, pokud hladina LDL cholesterolu klesne pod 50 mg/dL. Výzkumný pracovník může snížit dávku atorvastatinu podle svého úsudku. Pacient může být z důvodů bezpečnosti vyšetřen kdykoli.

Dotazník kvality života, SF-36 Health Survey (SF-36), bude vyplněn na začátku (Návštěva T1), v šestém měsíci a na konci studie. Jedná se o krátkou formu dotazníku o 36 bodech, který byl navržen ke stanovení celkového zdravotního stavu z pohledu pacienta. SF-36 je dostupný v množství jazyků a může být vyplněn pacienty v 5 až 10 minutách. V průběhu studie by mělo být pacientovi doporučeno, aby dodržoval zdravý životní styl, který může zahrnovat úpravy dietních návyků, kouření nebo fyzické aktivity.

Posouzení účinnosti

Parametry primární účinnosti

Parametrem primární účinnosti bude incidence ischemických příhod v každé z léčených skupin. Navíc k získání výskytu ischemických příhod, máme také zájem na vyhodnocení (v léčené skupině) celkového množství těchto ischemických příhod a rozložení každé z těchto příhod, které definují ischemickou příhodu. Ischemická příhoda je definována jako výskyt alespoň jedné z následujících příhod: srdeční smrt, srdeční zástava, nefatální infarkt myokardu, ischemická kardiovaskulární příhoda, srdeční bypas, rekanalizace (jiná než úvodní rekanalizace ve Skupině 2), nebo nestabilní angina pectoris s objektivním důkazem.

Parametry sekundární účinnosti

Vyhodnocení sekundární účinnosti bude zahrnovat následující:

- Doba od randomizace do výskytu ischemické příhody;
- Změna výchozí třídy v klasifikaci anginy pectoris (CCS);
- Procentuální změna výchozí hodnoty LDL cholesterolu, HDL cholesterolu, celkového cholesterolu, celkových triglyceridů, apoA1, apoB a Lp(a);
- Kvalita života (QOL) určená pomocí dotazníku SF-36; a
- Celková mortalita.

Další parametry, které jsou předmětem zájmu zahrnují:

- Pacienty v atorvastatinové skupině (Skupina 1), kteří podstoupí PTCA nebo jiný rekanalizační postup budou mít srovnávanou incidenci ischemických příhod s pacienty ve skupině 2 (všichni pacienti v této skupině mají PTCA nebo podobný postup);
- Vyhodnocení počtu PTCA nebo jiných rekanalizačních postupů vyžadovaných v atorvastatinové skupině ve srovnání se skupinou na obvyklé péči; a
- Korelační analýza mezi incidencí ischemických příhod a hladinami LDL cholesterolu a triglyceridů.

Ekonomické posouzení

Studie bude posuzovat cenu léčby asymptomatických nebo mírně až středně symptomatických pacientů buďto na atorvastatinu nebo po rekanalizačním postupu následovaným obvyklou péčí. Náklady, které budou posuzovány, budou zahrnovat náklady na klinické cíle, náklady na léčebné režimy (rekanalizační postup nebo atorvastatin), a náklady sdružené s vážnými nežádoucími účinky. Tyto závažné nežádoucí účinky jsou definovány pro Skupinu 2 jako pseudoaneurysma, hematom v tříslech, krvácení v přístupovém místě, náhlý uzávěr cévy, disekce nebo reakce na kontrastní látku; a pro Skupinu 1 jako hepatitida nebo

rabdomyolýza. Generalizované náklady poskytovatele péče pro výše zmíněné příhody a intervence budou získány z národních databází. Navíc tyto náklady mohou být také z některých nebo ze všech zúčastněných pracovišť, kde probíhá studie.

Posouzení bezpečnosti

Inhibitory HMG-CoA reduktázy byly sdruženy s dvěma důležitými nežádoucími účinky: zvýšenými hladinami jaterních transamináz a výskytem myopatie. Z tohoto důvodu při každé předem určené návštěvě musí mít všichni pacienti stanoveny AST, ALT a CK podle běžných doporučení. Navíc pacienti ve skupině 2 by měly být monitorovány jako vhodné pro použití těchto léků.

Fyzikální vyšetření

Fyzikální vyšetření a odebrání anamnézy bude provedeno při vyhledávací návštěvě (S1) a opakované fyzikální vyšetření bude provedeno každých 6 měsíců poté. Významné změny k horšímu budou zaznamenány jako nežádoucí účinky.

Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky budou zaznamenány při každé klinické návštěvě a do 15 dnů po ukončení léčby.

Laboratorní vyhodnocení

Plné klinické laboratorní stanovení včetně vyšetření moči pomocí Ames Multistix[®] bude provedeno při vyhledávání, v nultém týdnu (návštěva T1), v šestém měsíci a na konci studie. Zkrácené klinické laboratorní stanovení klíčových bezpečnostních parametrů (jaterní enzymy a CK) bude provedeno při všech dalších návštěvách pro pacienty v obou léčených skupinách. Verifikované klinicky významné laboratorní abnormality vyskytující se během studie budou zaznamenány jako nežádoucí účinek a budou sledovány až do vymizení abnormality nebo do uspokojivého vysvětlení.

Elevace laboratorních parametrů, které mohou být sdruženy s medikamentózní léčbou tvořící "obvyklou léčbu" (Skupina 2) by měly být léčeny výzkumným pracovníkem/lékařem primární péče podle příslušného uvážení.

Elevace CK a hladin jaterních transamináz, které se vyskytují během léčby atorvastatinem (Skupina 1) by měly být léčeny následovně:

- Pokud kdykoli během studie se zvýší hladiny ALT nebo AST pacienta na více než trojnásobek horní hranice normálního rozmezí, mělo by být provedeno opakované laboratorní vyšetření během jednoho týdne (± 3 dny). Pokud je výsledek opakovaného měření stále více než trojnásobek horní hranice normálního rozmezí, měla by být dávka snížena o 50% (na 40 mg jedenkrát denně). Pacienti, kteří pokračují ve studii ve snížené dávce by měly mít znovu posouzeny hladiny ALT/AST během 1 dalšího týdne (± 3 dny). Pokud je zopakovaná hodnota stále více než trojnásobek horní hranice normálního rozmezí, měla by být dávka znovu snížena o polovinu na 10 mg jedenkrát denně, pokud je to nezbytné, nebo pacient může přerušit léčbu atorvastatinem, ale může zůstat ve studii.
- Pokud kdykoli během studie se zvýší hladiny CK pacienta na více než desetinásobek horní hranice normálního rozmezí, mělo by být provedeno opakované laboratorní vyšetření během jednoho týdne (± 3 dny). Pokud je výsledek opakovaného měření stále více než desetinásobek horní hranice normálního rozmezí s bolestmi nebo slabostí svalů, musí být pacientovi vysazen atorvastatin, ale může zůstat ve studii.
- Pokud je opakovaná hodnota stále nad desetinásobek horní hranice normálního rozmezí, měla by být dávka snížena o 50% (na 40 mg jedenkrát denně). Pacienti, kteří pokračují ve studii ve snížené dávce by měly mít znovu posouzeny hladiny CK během 1 dalšího týdne (± 3 dny). Pokud je zopakovaná

hodnota stále více než desetinásobek horní hranice normálního rozmezí bez příznaků, měla by být dávka znovu snížena o polovinu na 10 mg jedenkrát denně. Dávka může být opět snížena na 10 mg jedenkrát denně, pokud je to nezbytné, nebo pacient může přerušit léčbu atorvastatinem, ale může zůstat ve studii.

Poznámka: Pokud byla u pacienta snížena dávka pro zvýšené jaterní enzymy nebo elevované hladiny CK, nemůže být takový pacient vrácen zpátky na vyšší dávku. Pozornost by měla být dána k dočasnému vysazení nebo přerušení léčby atorvastatinem u jakéhokoli pacienta s rizikovými faktory predisponujícími k rozvoji selhání ledvin v důsledku rabdomyolýzy, zahrnujících těžkou akutní infekci; hypotenzi, větší chirurgický zákrok, trauma, těžké metabolické, endokrinní nebo elektrolytové poruchy a nekontrolované křeče.

Bezpečnostní profil

Při každé návštěvě budou monitorovány následující minimální bezpečnostní údaje: puls, krevní tlak a váha.

Elektrokardiogram

Standardní klidový 12-ti svodový elektrokardiogram bude proveden během zahájení léčebné fáze (návštěva T1) a každých 6 měsíců poté.

Analýza dat a statistické zpracování

Velikost vzorku

Statistická analýza prováděná v této studii zahrnuje celou řadu parametrů. Parametrem primární účinnosti je incidence ischemických příhod (definována jako výskyt alespoň jedné z následujících příhod: srdeční smrt, srdeční zástava, nefatální infarkt myokardu, ischemická kardiovaskulární příhoda, srdeční bypass, rekanalizace (jiná než úvodní

rekanalizace ve Skupině 2), nebo nestabilní angina pectoris s objektivním důkazem). Analýza sekundárních parametrů zahrnuje: dobu od randomizace do výskytu ischemické příhody, změnu výchozí třídy v klasifikaci anginy pectoris, procentuální změnu výchozí hodnoty celé řady lipidů vůči těmto hodnotám na konci léčby, QOL parametr (určený na základě výsledků z dotazníku SF-36 Health Survey); a celkovou mortalitu.

Velikost vzorku je založena na počtu pacientů požadovaném k získání spolehlivého statistického testu k určení rozdílu incidence ischemických příhod mezi dvěma skupinami. Navíc doporučená velikost vzorku zjistí adekvátní velikost vzorku pro silný statistický test za účelem srovnání dvou skupin v čase k ischemické příhodě a změně výchozích parametrů lipidového metabolismu.

Předpokládáme-li incidenci 35% pro skupinu s obvyklou péčí a 20% incidenci pro skupinu na atorvastatinu, je doporučovaná velikost vzorku 340 pacientů (170 na skupinu). Odvozená velikost vzorku poskytuje 0,05 hladinu významnosti s 85% silou pro detekci významného rozdílu mezi dvěma skupinami těchto incidencí. Při odvozování velikosti vzorku jsme brali v úvahu očekávaný 5% úbytek pacientů.

Statistické analýzy budou provedeny na všech randomizovaných pacientech.

Analýza parametru primární účinnosti

Parametr primární účinnosti je definován jako incidence ischemické příhody. Ke srovnání incidence ischemických příhod v obou léčených skupinách bude použit Cochran-Mantel-Haenszel Test. Tento test nám poskytne způsob srovnání poměrů mezi oběma skupinami při adjustaci na další proměnné v modelu.

Budou vypočteny také náhodné poměry (odds ratios) s 95% konfidenčními intervaly.

Při sledování pacientů budeme posuzovat rozložení první ischemické příhody (definované níže) mezi 2 léčenými skupinami:

Závažnější:

- Srdeční smrt
- Srdeční zástava
- Nefatální infarkt myokardu
- Ischemická kardiovaskulární příhoda

Méně závažné:

- Srdeční bypass
- Rekanalizační postup
- Nestabilní angina (verifikovaná objektivním důkazem).

Deskriptivní statistika bude provedena na celkovém počtu ischemických příhod v léčených skupinách.

Analýza sekundárních parametrů účinnosti

Následující sekundární parametry budou analyzovány:

- Doba od randomizace do výskytu ischemické příhody
- Změna výchozí třídy v klasifikaci anginy pectoris (CCS);
- Procentuální změna výchozí hodnoty následujících lipidových parametrů vůči konci léčby:
 - LDL cholesterol
 - HDL cholesterol
 - celkový cholesterol
 - celkové triglyceridy
 - apoB
 - apoA1
 - Lp(a)

- Kvalita života (QOL parametr); a
- Celková mortalita.

Za účelem srovnání 2 léčených skupin v čase k výskytu ischemické příhody, provedeme analýzu přežívání za použití Cox regresní analýzy na modelu majícím následující strukturu:

$$\text{Doba do ischemické příhody} = I_1 I_2 \text{ Trial Terapie}$$

kde:

I_1 identifikuje pacienta majícího onemocnění jedné nebo dvou cév;

I_2 identifikuje pacienta jako asymptomatického nebo symptomatického;

Trial je proměnná, která identifikuje konkrétní centrum ve spojení s pacientem; a

Terapie identifikuje skupinu, do které byl pacient randomizován.

Za použití Cox regresní analýzy srovnáme 2 léčebné skupiny co se týká doby přežívání při adjustaci doprovodných proměnných zahrnutých do modelu a při braní do úvahy všech cenzurovaných pozorování. Doby přežívání pro cenzurovaná pozorování budou definována jako:

- Pokud pacient vypadne ze studie před 18 měsíčním obdobím sledování, pokusíme se zkontaktovat pacienta, abychom získali skutečný čas výskytu ischemické příhody (pokud se vyskytla); a pokud nebudeme úspěšní, bude doba přežívání časovým obdobím od randomizace do doby posledního kontaktu; a
- Pokud se ischemická příhoda nevyskytne během období studie, bude poté doba přežívání určena časovým obdobím od randomizace do konce studie.

Navíc budou v klinické studii vyšetřovány lékové interakce.

Za použití PL (Produkt-Limit) odhadů podle Kaplana a Meiera provedeme odhady křivek přežívání s 95% konfidenčními intervaly celkově a pro každé centrum. Navíc poskytneme grafy odhadnutých křivek přežívání pro 2 léčby.

Změna výchozí třídy v klasifikaci anginy pectoris, procentuální změna výchozí hodnoty lipidových parametrů popsaných výše vůči těmto hodnotám na konci léčby, a QOL parametr budou analyzovány za použití následujícího modelu:

$$Y = Y_B I_1 I_2 \text{ Trial Therapie}$$

kde: I_1 a I_2 jsou definovány výše; a Y_B odpovídá výchozí hodnotě Y .

Budou vypočteny 95% konfidenční intervaly pro rozdíl v procentní změně pro každý z parametrů, celkově a v každé studii. Opět budeme zkoumat lékové interakce.

Abychom porovnali celkovou mortalitu mezi dvěma léčenými skupinami, použijeme Cochran-Mantel-Haenszel Test zmíněný výše v diskusi o parametru primární účinnosti. Opět budou vypočteny náhodné poměry s 95% konfidenčními intervaly.

Další parametry, které jsou předmětem zájmu, zahrnují:

- Incidence ischemických příhod bude porovnána mezi pacienty v atorvastatinové skupině, kteří podstoupí PTCA nebo jiný rekanalizační postup, a pacienty ve skupině s rekanalizačním postupem/obvyklou péčí (všichni pacienti v této skupině mají rekanalizační postup);

- Vyhodnocení počtu PTCA nebo jiných rekanalizačních postupů vyžadovaných v atorvastatinové skupině ve srovnání se Skupinou 2;
- Korelační analýza mezi incidencí ischemických příhod a hladinami LDL cholesterolu a triglyceridů.

Také bude provedena další analýza parametru primární účinnosti, která vyloučí všechny srdeční bypassy a rekanalizační postupy, které se vyskytly v každé z léčených skupin a nebyly indikovány na základě kritérií pro intervenci uvedených v části Otevřená léčba.

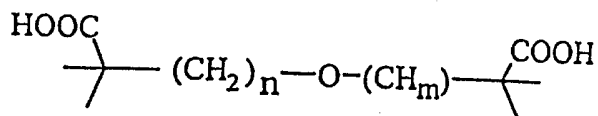
Výsledky uvedené studie ukazují, že agresivní snížení hladin LDL cholesterolu pomocí látek snižujících hladiny cholesterolu je účinné k zabránění nebo oddálení potřeby revaskularizace pomocí katétru. V klinické studii na 341 pacientech se vyskytla v průběhu dalších 18 měsíců závažná srdeční příhoda pouze u 13% pacientů léčených vysokými dávkami atorvastatinu (80 mg), zatímco podobná srdeční příhoda se vyskytla u 21% pacientů, jejichž blokáda srdečních tepen byla léčena angioplastikou. U pacientů léčených atorvastatinem došlo ke snížení LDL cholesterolu v průměru na 77 mg/dL ze 140 mg/dL před léčbou. To je výrazně níže než je 130 mg/dL považovaných jako cílová hodnota pro jedince bez onemocnění srdce, a než je 100 mg/dL pro pacienty s příznaky srdečního onemocnění. LDL cholesterol u pacientů léčených angioplastikou se během studie snížil na zhruba 119 mg/dL. Tato studie jasně ukazuje, že hodnoty LDL cholesterolu výrazně pod 100 mg/dL jsou neočekávaně lepší a preferované. Výsledky ukazují, že agresivní snížení LDL cholesterolu podáním účinného množství látky snižující hladiny cholesterolu umožňuje pacientům předejít nákladné angioplastice bez obavy zvýšeného rizika srdeční příhody. Údaje ukazují, že 87% pacientů randomizovaných do atorvastatinové skupiny, kteří byli původně

kandidáty pro angioplastiku, byli schopni zůstat na medikamentózní léčbě samotné po dobu 18 měsíců klinické studie, bez rozvoje jakékoli kardiovaskulární příhody.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Látka snižující cholesterol v množství účinném k vyvolání agresivního snížení LDL cholesterolu pro použití pro prevenci nebo oddálení revaskularizace pomocí katetru u pacientů postižených chorobou koronární artérie, kteří potřebují takovou léčbu.
2. Látka snižující cholesterol, kterou je inhibitor HMG-CoA reduktázy v množství účinném k vyvolání agresivního snížení LDL cholesterolu pro použití uvedené v nároku 1.
3. Látka snižující cholesterol, kterou je inhibitor HMG-CoA reduktázy zvolený ze souboru sestávajícího z atorvastatinu, mevastatinu, cerivastatinu, simvastatinu, fluvastatinu, dalvastatinu, pravastatinu a lovastatinu a jejich farmaceuticky přijatelných solí v množství účinném k vyvolání agresivního snížení LDL cholesterolu pro použití uvedené v nároku 1.
4. Látka snižující cholesterol, kterou je inhibitor HMG-CoA reduktázy zvolený ze souboru sestávajícího z atorvastatinu a jeho farmaceuticky přijatelných solí v množství účinném k vyvolání agresivního snížení LDL cholesterolu pro použití uvedené v nároku 1.
5. Látka snižující cholesterol, kterou je atorvastatin v množství asi 50 až asi 150 mg/den pro použití uvedené v nároku 1.
6. Látka snižující cholesterol, kterou je atorvastatin v množství asi 80 mg/den mg pro použití uvedené v nároku 1.

7. Látka snižující cholesterol, kterou je karboxyalkyléter vzorce



nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl v množství účinném k vyvolání agresivního snížení LDL cholesterolu pro použití uvedené v nároku 1.

8. Látka snižující cholesterol, kterou je 6,6'-oxybis(2,2-dimethylhexanová kyselina) nebo její farmaceuticky přijatelná sůl v množství účinném k vyvolání agresivního snížení LDL cholesterolu pro použití uvedené v nároku 1.

9. Látka snižující cholesterol zvolená z fibrátů v množství účinném k vyvolání agresivního snížení LDL cholesterolu pro použití uvedené v nároku 1.

10. Látka snižující cholesterol, kterou je fibrát zvolený z klofibrátu, gemfibrozilu, fenofibrátu, ciprofibrátu a benafibrátu v množství účinném k vyvolání agresivního snížení LDL cholesterolu pro použití uvedené v nároku 1.

11. Použití látky snižující cholesterol v množství účinném pro vyvolání agresivního snížení LDL cholesterolu pro výrobu léčiva pro prevenci nebo oddálení revaskularizace pomocí katetru u pacientů postižených chorobou koronární artérie, kteří potřebují takovou léčbu.

12. Použití látky snižující cholesterol, kterou je inhibitor HMG-CoA reduktázy v množství účinném k vyvolání agresivního snížení LDL cholesterolu pro účel uvedený v nároku 11.

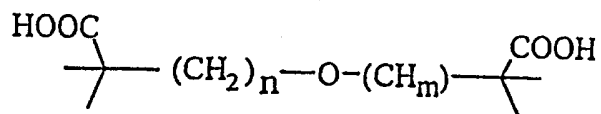
13. Použití látky snižující cholesterol, kterou je inhibitor HMG-CoA reduktázy zvolený ze souboru sestávajícího z atorvastatinu, mevastatinu, cerivastatinu, simvastatinu, fluvastatinu, dalvastatinu, pravastatinu a lovastatinu a jejich farmaceuticky přijatelných solí v množství účinném k vyvolání agresivního snížení LDL cholesterolu pro účel uvedený v nároku 11.

14. Použití látky snižující cholesterol, kterou je inhibitor HMG-CoA reduktázy zvolený ze souboru sestávajícího z atorvastatinu a jeho farmaceuticky přijatelných solí v množství účinném k vyvolání agresivního snížení LDL cholesterolu pro účel uvedený v nároku 11.

15. Použití látky snižující cholesterol, kterou je atorvastatin v množství asi 50 až asi 150 mg/den pro účel uvedený v nároku 11.

16. Použití látky snižující cholesterol, kterou je atorvastatin v množství asi 80 mg/den mg pro účel uvedený v nároku 11.

17. Použití látky snižující cholesterol, kterou je karboxyalkyléter vzorce



nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl v množství účinném k vyvolání agresivního snížení LDL cholesterolu pro účel uvedený v nároku 11.

18. Použití látky snižující cholesterol, kterou je 6,6'-oxybis(2,2-dimethylhexanová kyselina) nebo její farmaceuticky přijatelná sůl v množství účinném k vyvolání

agresivního snížení LDL cholesterolu pro účel uvedený v nároku 11.

19. Použití látky snižující cholesterol zvolená z fibrátů v množství účinném k vyvolání agresivního snížení LDL cholesterolu pro účel uvedený v nároku 11.

20. Použití látky snižující cholesterol, kterou je fibrát zvolený z klofibrátu, gemfibrozilu, fenofibrátu, ciprofibrátu a benafibrátu v množství účinném k vyvolání agresivního snížení LDL cholesterolu pro účel uvedený v nároku 11.

01-965-01-Če