

A koleszterinszint célértékre csökkentésének lehetőségei statinokkal

Karádi István

A statinok alkalmazása az atherosclerosis elleni terápiában új távlatokat nyitott meg. A klinikai tanulmányok egyértelmű bizonyítékokat szolgáltatottak arra, hogy a lipidszint célértékeinek elérése az atherosclerosis progressziójának megállításához, kedvező esetben regresszióhoz vezet. Ez az eredmény a koleszterinszint-csökkentő hatás mellett egy komplex érvédő, úgynevezett pleiotrop hatásnak is köszönhető. Az elmúlt két évben számos intervenciós vizsgálat igazolta azt a tényt, hogy minél jobban csökkentjük a kis denzitású lipoprotein koleszterin szintjét a cardiovascularis betegségben szenvedőkön, cardiovascularis rizikójuk annál jobban csökken. A legsúlyosabb, igen nagy rizikójú betegcsoport esetében a kis denzitású lipoprotein koleszterin szintjének célértékét a nemzetközi vizsgálatok alapján 1,8 mmol/l-ben határozták meg. Az eddig alkalmazott statinkészítmények csak a betegek egy részénél biztosították ezt az alacsony szintet. Egy újonnan kifejlesztett, statin típusú készítmény, a rosuvastatin, a betegek zömében monoterápiában is eredménnyel alkalmazható a kis denzitású lipoprotein koleszterin célértékének elérésére. A közeljövőben a Galaxy program keretében a rosuvastatin gyulladásgátló és érelmeszesedés elleni hatásának széles körű tanulmányozására kerül sor.

kis denzitású lipoprotein koleszterin, cardiovascularis rizikó, célérték

LOWERING THE CHOLESTEROL LEVEL TO THE TARGET VALUE BY STATINS

The clinical application of statins has opened new perspectives in the therapy of atherosclerosis. Clinical studies have provided firm evidence that the achievement of the recommended lipid values in cardiovascular patients stops, or even reverses, the progression of atherosclerosis. Beside the cholesterol lowering effect this result is due to a complex vasoprotective, so-called pleiotropic mechanism. In the past two years a number of interventional trials confirmed that the lower the low density lipoprotein cholesterol level is reduced to, the lower the patient's cardiovascular risk. Based on international epidemiological trials the target value of the low density lipoprotein cholesterol of the most seriously ill, very high risk patients was defined as 1.8 mmol/l. The available statin preparations have only been able to achieve this low level of low density lipoprotein cholesterol in a portion of patients. Rosuvastatin, a recently developed statin derivative, however, can be successfully used even in monotherapy to achieve the target low density lipoprotein cholesterol value in the majority of patients with high cardiovascular risk. As part of the Galaxy program, a large study on the antiinflammatory and antiatherosclerotic properties of rosuvastatin will be conducted in the near future.

low density lipoprotein cholesterol, cardiovascular risk, target value

dr. Karádi István (levelezési cím/correspondence): Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Sz. Belgyógyászati Klinika/Semmelweis University, Faculty of Medicine, 3rd Department of Internal Medicine; H-1125 Budapest, Kútvölgyi út 4. E-mail: karist@kut.sote.hu

Érkezett: 2005. december 31. Elfogadva: 2006. január 24.

Az elmúlt két évtized az atherosclerosis elleni küzdelemben a koleszterinszint-csökkentők sikertörténete. Nagy esetszámú, utánkövetéses vizsgálatok több oldalról igazolták a szérumkoleszterin-szint és az artériák – elsősorban a koszorúerek – atheroscleroticus elváltozásai közti szoros összefüggést (1–4). Már az életmódváltozás által indukált koleszterinszint-csökkenés is mérsékelte az érlemezés progresszióját, és a klinikai események ritkulását eredményezte (5). A robbanásszerű áttörést egy hatásos gyógyszer csoport, a statinok klinikai alkalmazása okozott.

A statinok hatásmechanizmusa, koleszterinszint-csökkentő és pleiotrop hatása

A szérumkoleszterin-szint gyógyszeres csökkentése már ioncserélő gyanta alkalmazása során is igazolta az előzetes várakozásokat. A szérumkoleszterin-szint 1%-nyi mérséklése a coronariabetegség esélyét 2%-kal csökkentette az LRC (Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial, 1984) program keretében (6).

Primer hypercholesterinaemiában szenvedő férfiak hat évig tartó cholestyraminkezelése szignifikánsan csökkentette a coronariabetegség esélyét a placebóval kezelt kontrollcsoporttal szemben. Bár az ischaemiás szívbetegség fellépése csökkent az ioncserélő gyantával kezelt körében, azonban a két csoport között nem alakult ki különbség az összmortalitás vonatkozásában. Ez elsősorban a nem cardiovascularis eredetű betegségcsoportok nem szignifikáns számbeli növekedésével függött össze.

Bár a koleszterinszint-csökkentés és az atheroscleroticus elváltozások mérséklődése közötti összefüggés egyértelművé vált, az addig alkalmazott koleszterin-csökkentők esetleges egyéb mellékhatásainak összhálózást kiegyenlítő szerepe változatlanul kétségeket ébresztett.

A statinok megjelenése felgyorsította a terápiás lehetőségek fejlődését. A statinok, illetve hidroximetilglutaril-koenzim-A reduktáz (HMG-CoA) inhibitorok a koleszterinszintézis meghatározó lépését, a hidroximetil-glutaril-CoA mevalonáttá és CoA-vá alakulását gátolják. Az első vegyületek igen toxikusnak bizonyultak, klinikai alkalmazásukra nem kerülhetett sor.

Endo és munkatársai 1976-ban penicillium citrinumból több különböző metabolitot állítottak elő, amelyek hatásosan gátolták a koleszterinszintézis mértékét leginkább meghatározó enzimet, a 3-hidroxi-3-metilglutaril-koenzim- (HMG-CoA) reduktázt (7). Ez az enzim katalizálja az HMG-CoA-mevalonsav átalakulást, és a gátlás során felszaporodó prekursorok nem toxikusak. Az egyik gátló metabolitot *compactinnak* nevezték el. Nem sokkal később állították elő aspergillus terreusból a *mevinolint* (*lovastatin*), amely egy metilcsoporttal tért el a *compactintól*, és az affinitása a

HMG-CoA-reduktázhoz az előbbi kétszerese volt. Bár a *compactint* soha nem alkalmazták a klinikumban (ennek oka nem ismeretes), a *lovastatin*nal egy nagyon hatásos, nem toxikus, koleszterinszintézist gátló gyógyszer indult el diadalútján.

Hatásmechanizmusukat illetően a statinok a koleszterinszintézist gátló hatásuknál fogva csökkentik a májsejtek intracelluláris koleszterintartalmát. Ennek következtében a kis denzitású lipoprotein (LDL) receptorainak expressziója jelentősen növekszik, az LDL fokozottan eliminálódik a vérből és az LDL-szint csökken. Az LDL-receptorok fokozott aktivitása a VLDL és az IDL (nagyon kis, illetve közepes denzitású lipoprotein) eliminációjának növekedéséhez is vezet, amely másodlagosan csökkenti az LDL-szintet és a szérumtriglicerid-szintet is.

Már az első, klinikailag széleskörűen alkalmazott statin, a *lovastatin* hatékonyságát igazolta a MARS (Monitored Atherosclerosis Regression Study) program (8), amelynek során koronarográfia alkalmazásával követték a statinterápia hatását a koszorúerekre, és az atheroscleroticus elváltozások progressziójának lassulását, illetve egyes érterületeken a plakkok regresszióját figyelték meg. Más, a morfológiai változásokat precízen követő vizsgálat is bizonyította az egyértelmű antiatheroscleroticus hatást, és egyben azt az érdekes megfigyelést is tették, hogy a morfológiai változásokat jelentősen megelőzően a klinikai események szignifikáns csökkenése következik be.

Széles körű vizsgálatok igazolták, hogy a koleszterinszint-csökkentő hatás csak egy az egyéb, a statinok széles spektrumot felölelő, pleiotropnak elnevezett hatásai mellett (9, 10). A pleiotrop hatás statisztikai számítások szerint független a lipidcsökkentő hatástól, és komplex hatásmechanizmuson keresztül jelentős érveldelmet biztosít, illetve különböző etiológiájú és patomechanizmusú betegségek kimenetelét kedvezően befolyásolhatja (1. táblázat).

1. TÁBLÁZAT

A statinok pleiotrop hatásai és a betegségcsoportok, amelyekben alkalmazásukkor kedvező hatás észlelhető

A pleiotrop hatások:

- endothelfunkció javítása,
- gyulladáscsökkentő hatás,
- thrombusképződés gátlása,
- plakkstabilitást elősegítő hatás,
- oxidatív stressz csökkentése.

Betegségcsoportok, amelyeket a statinhatás kedvezően befolyásol:

- atheroscleroticus eredetű vascularis betegségek,
- Alzheimer-betegség,
- egyes malignus betegségek,
- sclerosis multiplex,
- osteoporosis,
- krónikus vesebetegségek,
- transzplantáció,
- maculadegeneráció,
- autoimmun betegségek.

A statinok egyértelmű hatékonyságának legfontosabb bizonyítéka a cardiovascularis betegségben szenvedők ösztörtalitásának szignifikáns mérséklése.

A statinok egyértelmű hatékonyságának legfontosabb bizonyítéka a cardiovascularis betegségben szenvedők ösztörtalitásának szignifikáns mérséklése. Az első átütő eredményhez vezető vizsgálat a 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) volt, amelyben a naponta 20–40 mg simvastatint kapó betegeknek mintegy egyharmaddal csökkent a cardiovascularis betegségek esélye a placebóval kezelt kontrollcsoporthoz viszonyítva (11). Mindezek mellett a simvastatinnal kezelt csoportban 30%-os mortalitás-csökkenés volt igazolható, amely kiemelkedő jelentőségűnek bizonyult, hiszen ez volt az első tanulmány, amely lipidszintcsökkentő alkalmazása mellett az ösztörtalitás szignifikáns csökkenését eredményezte.

A statinhatás további igazolását jelentette a Heart Protection Study eredményessége, amely 40 mg standard simvastatin adagjának alkalmazása mellett, a napjainkig normocholesterinaemiásnak gondolt cardiovascularis betegségben szenvedők esetében is a rizikó szignifikáns csökkenését igazolta. Ez a tanulmány a statinok pleiotrop hatására irányította a figyelmet, illetve jelezte, hogy a több mint egy évtizeden keresztül fiziológiásnak tartott 5,0 mmol/l-es szérumszint ez irányú megítélése revízióra szorult (12).

A hatás fokozása a dózis növelésével

A különböző statinokat alkalmazó intervenciós vizsgálatok felvetették azt a kérdést, hogy vajon meddig csökkenthető az LDL-koleszterin-szint, illetve az eddigieknél kisebb koncentrációk elérése elvezet-e a cardiovascularis rizikó további mérséklődéséhez. Emellett az is gyakran felvetődő dilemma, hogy az LDL-koleszterin-szint eddigiektől eltérő, extrémnek is nevezhető mérséklése okoz-e káros jelenségeket. A választ több, nagyszámú betegcsoporton végzett tanulmány adta meg.

A PROVE IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) vizsgálat akut coronaria-szindrómában szenvedők azonnali (az események kezdetétől számítva legalább 10 napon belül elkezdett) statinterápiájának eredményességét vizsgálták (12). Közel 2000 beteget kezeltek 40 mg pravastatinnal – ami egy viszonylag mérsékelt statinhatásnak felel meg –, és összehasonlították a terápia eredményességét 2000, 80 mg atorvastatinnal – tehát agresszívnek mondható statinhatással – kezelt beteg klinikai adataival. A tanulmány átlagosan két éven keresztül követte a fenti terápia mellett a betegeket. A 40 mg pravastatinnal kezelt betegcsoportban az átlagosan elért LDL-koleszterin-szint 2,46 mmol/l volt, míg a maximális atorvastatint alkalmazó csoportban 1,6 mmol/l-re csökkent a szintje. Mindezek mellett a súlyos cardiovascularis esemé-

nyek az atorvastatinnal kezelt csoportban szignifikánsan kisebb számban fordultak elő, a relatív cardiovascularis rizikó 16%-os csökkenése mellett.

A klinikai kimenetel kedvezőbb eredményei mellett az atheroscleroticus folyamat kedvező morfológiai változását igazolja agresszív statinkezelés mellett a REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) vizsgálat (13). Másfél éven keresztül követtek koronarográfiával igazoltan coronariaatheromás betegeket, akik randomizáltan 40 mg pravastatint vagy 80 mg atorvastatint szedtek folyamatosan. A vizsgálat elején és végén 502 beteg esetében intravasculáris ultrahangvizsgálatot végeztek, és speciális számítási módszerrel megítélték a plakkok térfogatát.

A betegcsoport átlagos kiindulási LDL-koleszterin-értéke 3,9 mmol/l volt, amely a napi 40 mg pravastatin hatására 2,9 mmol/l-re csökkent, míg a 80 mg atorvastatin hatásosabban, 2,0 mmol/l-re mérsékelte az LDL-koleszterin koncentrációját. Mindemellett a számított plakkterfogat a pravastatin-csoportban 2,7%-kal növekedett, míg az atorvastatinnal kezeltékben átlagos regresszió indukálódott, 0,4%-os átlagos plakkterfogat-csökkenéssel. A teljes betegcsoport átlagos plakkterfogat-változását figyelembe véve, a kezelés módjától függetlenül, az LDL-koleszterin-szint 50%-os csökkentése mellett volt megfigyelhető a plakkok növekedésének leállítását. Ez a morfológiai vizsgálat ugyancsak igazolta az erélyes statinhatás előnyeit.

Új lipoproteinlipid-célértékek

A nagy intervenciós vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy az LDL-koleszterin-szint 2,0 mmol/l alá csökkentése az előző célértékhez (az NCEP ATP III/National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. szerint 2,6 mmol/l, az I. Magyar Terápiás Konszenzuskonferencia szerint 2,5 mmol/l) képest a cardiovascularis rizikó további jelentős csökkentéséhez, tehát klinikailag is egyértelmű előnyökhöz vezetett. Ez a tény az egyesült államokbeli programbizottságot arra a döntésre készítette, hogy a 2001-ben publikált irányelvekben szereplő LDL-koleszterin-célértéket módosítsa. Grundy és munkatársai az eddigi epidemiológiai és terápiás tapasztalatok alapján egy új, úgynevezett „igen nagy cardiovascularis rizikójú” betegcsoportot definiáltak (14). Ezt a csoportot egyrésztől igazolt atheroscleroticus érbetegség (ischaemiás szívbetegség, cerebrovasculáris szindróma, perifériás érbetegség) jellemzi, másrésztől súlyos rizikóstatus igazolható, amely vagy 2-es típusú diabetes mellitus vagy súlyos, nem kontrollált rizikóhelyzet, mint a dohányzás vagy a metabolikus szindróma multiplex rizikófaktorainak jelenléte, illetve maga az akut coronariaszindróma fennállása. Amennyiben egy beteg esetében a fenti rizikóhelyzet igazolható, az LDL-koleszterin 1,8 mmol/l-es szintjének elérését javasolja a bizottság. A javaslat opcionális, tehát az orvos a beteg összes megbetegedésével összefüggő körülményt mérlegelve dönt. A II.

Magyar Terápiás Konszenzuskonferencia (2005. november 3.) a súlyos, magyarországi cardiovascularis rizikóhelyzetet figyelembe véve, ugyancsak az 1,8 mmol/l-es LDL-koleszterin-célértéket javasolta opcionálisan a legsúlyosabb, igen nagy cardiovascularis rizikójú betegcsoport esetében (15).

Az alacsonyabb célértékek elérése a mellékhatások növekedése nélkül

Az elmúlt másfél évtized során a széles körű statin-kezelésnek köszönhetően a cardiovascularis betegségben szenvedők lipidszintjei jelentősen csökkentek. Sajnos a lipidcsökkentők alkalmazása nem terjedt el olyan mértékben, hogy előnyeinek elsöprő hatását érezhetjük volna. Ez részben annak tudható be, hogy azoknak a betegeknek, akiknek egyértelműen indikált lipidcsökkentőt szedni, még a fejlett országokban is csak mintegy 30%-a kapta meg a különben cardiovascularis rizikóhelyzete szempontjából nélkülözhetetlen gyógyszerrelést. A másik ok az elégtelen, nem célértékig történő kezelés. *Pearson* szerint a legsúlyosabb, tehát ischaemiás szívbetegségben szenvedő csoportban még a betegek 20%-a sem érte el a célérték LDL-koleszterin-szintet. Munkatársaival 1996-97-ben 619 egyesült államokbeli kardiológiai centrum 4888 betegét követték (16). Az eredménytelenség oka részben az alacsony kezdő lipidcsökkentő adaggal függött össze, illetve az esetek túlnyomó többségében nem következett be a statin típusú gyógyszerek titrálása a célérték elérése céljából. Az orvosok túlnyomó többsége a kombinált kezelést sem alkalmazta.

A magyarországi viszonyok még távolabb vannak az optimálistól. *Pados* és munkatársai a CÉL (Célok és Értékek a Lipid terápiaiban) program keretében háziorvosok által gondozott betegeken követték az I. Magyar Terápiás Konszenzuskonferencia irányelveinek megvalósulását (17). A vizsgált 15 404 beteg 90,8%-a tartozott a nagy kockázatú kategóriába, de ezeknek a betegeknek csak 12%-a érte el a szérumkoleszterin-célértéket, illetve a legsajnálatosabb tény az volt, hogy 54%-uk nem is kapott semmiféle antilipidaemiás terápiát. Három hónapos perióduson keresztül 6507 beteg sorát tovább követve, az irányelveket széleskörűen ismertető intervenció hatására, a koleszterin-célértéket elérők aránya a kezdeti 11,5%-ról (a teljes betegcsoportot figyelembe véve) 22,7%-ra növekedett, ami jelezte a hatékony edukáció előnyeit.

Ballantyne és munkatársai az ACCESS program keretében 54 héten keresztül követték az *atorvastatin*, a *fluvastatin*, a *lovastatin*, a *pravastatin* és a *simvastatin* hatását 3916 hypercholesterinaemiás beteg lipidparamétereire, és arra a következtetésre jutottak, hogy még a leghatásosabb atorvastatinalkalmazás mellett is csak a betegek 72%-a érte el az ajánlott LDL-koleszterin-célértéket, sőt, amennyiben a szerzők véleménye szerint a cardiovascularis rizikót jobban tükröző nem nagy denzitású lipoprotein (HDL) -koleszterin (LDL és VLDL-koleszterin) vették figyelembe, a célértékek

elérése még kisebb százalékban valósult meg (18). Mindezekből az adatokból azt a következtetést vonhatjuk le, hogy éppen a legsúlyosabb cardiovascularis rizikóhelyzetben lévők jó részében a széleskörűen alkalmazott statinok elégtelennek bizonyultak, ezért még hatásosabb készítmények bevezetésének, illetve kombinációs kezelésnek (például statin és ezetimib) az igénye fogalmazódik meg.

Rosuvastatin – egy erős hatású statin

A rosuvastatin a jelenleg alkalmazott legerősebb, HMG-CoA-reduktáz-gátló hatású statin. A cardiovascularis betegségek progressziójának mérsékléséhez, illetve megelőzéséhez az atherogen lipoproteinlipidek szintjének ajánlott értékei egyre csökkennek. Ahhoz, hogy a már fennálló, atheroscleroticus eredetű cardiovascularis betegségek mérsékléséhez ajánlott LDL-koleszterin-, illetve trigliceridértékeket a betegeknél elérjük, nagy lipidszintcsökkentő potenciálú statinok alkalmazására lesz szükség. Ezeknek a kívánalmaknak a rosuvastatin jelentős mértékben eleget tesz (19).

A rosuvastatin a különböző vizsgálatok alapján 5–40 mg/nap alkalmazott adagban az LDL-koleszterin szintjét 40–62%-kal, a trigliceridszintet 29–45%-kal csökkentette, a HDL-koleszterin-szintet pedig 9–14%-kal növelte. A STELLAR vizsgálat (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) a *rosuvastatin*, az *atorvastatin*, a *simvastatin* és a *pravastatin* ekvivalens adagjainak lipidcsökkentő hatását tanulmányozta (20). Az előbbi LDL-koleszterin-szint-csökkentő hatása 8,2%-kal haladta meg az atorvastatin, 15%-kal a simvastatin és 26%-kal a pravastatin hasonló hatását. A HDL-koleszterin-szint a rosuvastatinterápia során 7,7–9,6%-kal növekedett, míg a többi statin alkalmazásakor átlagosan csak 2,1–6,8%-kal emelkedett.

Farmakodinamika

A rosuvastatin szelektíven hidrofil tulajdonságú HMG-CoA-reduktáz-gátló. A többi statinhoz képest – hidrofil tulajdonságánál fogva – a hepatocyták szelektív transzport útján veszik fel, ezért ezekben nagyobb gátlóhatást fejt ki, mint a perifériás sejtekben. A koleszterinszintézis gátlásának eredményeképpen az LDL-receptorok expressziója növekszik a májsejtek felszínén. A trigliceridben gazdag lipoproteinek felvétele növekszik, csökken az apolipoprotein-B-ben gazdag lipoproteinek szintézise a májban, illetve csökken a VLDL-LDL átalakulás. Mindezek mellett az endotel-sejtek fiziológiai funkcióira is kedvező hatást fejt ki,

A II. Magyar Terápiás Konszenzuskonferencia az 1,8 mmol/l-es LDL-koleszterin-célértéket javasolta a legsúlyosabb, igen nagy cardiovascularis rizikójú betegcsoport esetében.

növekszik a nitrogén-monoxid termelődése, csökken a tumornekrózisfaktor-alfa, az amyloid A, illetve a fibrinogén szintézise.

Farmakokinetika

Felszívódást követően a rosuvastatin 88%-ban reverzibilisen és a plazma rosuvastatinkoncentrációjától függetlenül kötődik a fehérjékhez, elsősorban az albuminhoz. Csak 10%-a metabolizálódik a citokróm P450 2C9 izoenzimen keresztül N-dezmetil formává. A metabolitnak kevesebb mint 50%-os HMG-CoA-reduktáz-gátló aktivitása van a rosuvastatinhoz képest. A felezési ideje mintegy 19 óra, és 90%-ban a széklettel ürül. A biológiai hozzáférhetősége közel 20%-os. Enyhe-közepes májfunkció-csökkenés esetén a plazmaszintje 60–100%-kal növekszik. Mérsékelt veseelégtelenség nem befolyásolja a farmakokinetikai tulajdonságait. (Japán és kínai származásúakban azonos adagok alkalmazása esetén kétszeres plazmaszintek jelentkeznek a kaukázusi típusúakhoz viszonyítva, ám ennek oka még nem ismert.)

Gyógyszer-kölcsönhatások, mellékhatások

Mivel nem a citokróm P450 3A4 izoenzimen keresztül metabolizálódik, az ily módon eliminálódó gyógyszerekkel kevés interakciót mutat. Makrolid típusú antibiotikumokkal együtt alkalmazva nem jelentkezett a gyógyszerek plazmakoncentrációjában jelentős eltérés a monoterápiában történő alkalmazáshoz viszonyítva. Azol típusú antimycoticumok enyhén, mintegy 15%-kal emelik a rosuvastatin plazmaszintjét, nem befolyásolva az antilipidaemiás tulajdonságait.

A ciklosporin azonban hétszeresen emelte a rosuvastatin plazmakoncentrációját, feltehetően nem az eliminációját gátolva, hanem a hepatocytákba történő, P-glikoprotein-rendszeren keresztül végbemenő felvételét. Ciklosporint szedőkben az ajánlott adag 5 mg/nap, és csak szoros ellenőrzés mellett emelhető.

A fibrátok közül a gemfibrozil kétszeres plazmaszint-emelkedést váltott ki, míg a fenofibrát nem változtatta azt. Fibrátokkal való együttes alkalmazás esetén az ajánlott maximális adag 10 mg/nap. Digoxinnal való együttes alkalmazás nem fejt ki interakciót a gyógyszerek között, azonban kumarin-, illetve

warfarinszármazékok esetén az antikoaguláns hatást a rosuvastatin növeli, az INR monitorozása, illetve módosítása javallt.

A leggyakoribb mellékhatások gastrointestinalisak (például hányinger, obstipatio), ezek mellett myalgia, izomgyengeség, ritkán felső légúti infekciók, sinusitis, pharyngitis előfordul. A felsoroltak gyakorisága nem

különbözik az egyéb statinok okozta mellékhatásokétól. Kiválthat reverzibilis transzaminázszint-emelkedést, amely a gyógyszer elhagyására szűnik. Rhabdomyolysis ritka eseteit közölték, de ez a mellékhatás a régebben alkalmazott statinokhoz hasonlóan igen ritka (<0,01%).

A klinikai vizsgálatokban – elsősorban a 80 mg/nap adagot alkalmazók esetében – egy-egy alkalommal proteinuriát vagy mikroszkópos haematuriát észleltek. Ezekben az esetekben a vesefunkció nem károsodott, és a jelenségek a gyógyszer elhagyásával megszűntek. Két esetben, 80 mg/nap adag alkalmazásakor akut veseelégtelenség lépett fel, más egyéb betegségek fennállása és egyéb gyógyszerek szedése mellett, de a rosuvastatin oki szerepe biztosan nem volt kizárható, ezért a gyártó által is ajánlott maximális napi adag a 40 mg-ot nem haladhatja meg. A jelenség feltehetően a proximális tubulusok hámsejtjeiben kifejtett erős HMG-CoA-reduktáz-gátló hatás, amely a fehérjék fiziológiás reabszorpciójának gátlását eredményezi.

Akut máj-, illetve veseelégtelenségben alkalmazása kontraindikált. Terhességben, illetve laktáció alatt nem alkalmazható. Minden izompanasz gondosan kivizsgálendő, és a kreatin-kináz szintjének jelentős emelkedésekor (a felső határérték tízszerese felett) még panasz híján is elhagyandó a gyógyszer. Myopathiára hajlamos egyéneknél, idősek, veseelégtelenségben szenvedők esetében, illetve hypothyreosisban alkalmazása gondosan mérlegelendő. A transzamináz-, illetve kreatin-kináz-szintet ellenőrizni kell (legalább 12 héten belül az első alkalmazást követően, illetve tartós alkalmazásakor legalább kétszer egy évben). Ugyanígy szükséges a proteinuria, illetve a mikroszkópos haematuria esetleges jelentkezését figyelni.

A klinikai gyakorlatban az alkalmazott adag 5–40 mg/nap. A kezdő adag átlagosan 10 mg/nap, de a kisebb LDL-koleszterin-redukciót igénylőkben 5 mg/nap adaggal is megkísérelhető a kezdeti terápia.

Klinikai gyakorlat

2005 októberéig a világ 70 országában engedélyezték a rosuvastatin forgalmazását, körülbelül 30 millió receptfelírás történt, és mintegy ötmillió beteg kezelése folyt. A klinikai hatékonyságot és a biztonságosságot széleskörűen vizsgálták, és folyamatosan zajlanak azok a követéses, hosszú távú tanulmányok, amelyek részletesen elemzik a klinikai adatokat.

A vizsgálatssorozat kozmikus méretére utalva a GALAXY összefoglaló néven futó vizsgálatok három fő témakört ölelnek fel (21). Vizsgálják az atherogen dyslipidaemiára való hatékonyságot, és egy részük a pleiotrop tulajdonság gyulladáscsökkentő hatásait tanulmányozza. Az atherogen dyslipidaemia, illetve az ehhez kapcsolódó legfontosabb kórkép, a metabolikus szindróma proinflammatorikus jelenségeinek mérséklése előnyösen befolyásolhatja a cardiovascularis szövődmények kialakulását. Az atherosclerosis morfológiai változásait követi majd négy vizsgá-

Az LDL-koleszterin értékének legalább 50%-os csökkentésétől várhatjuk az érlemezésesedés folyamatának megállását, illetve a remélt regresszió megjelenését.

lat, míg a cardiovascularis betegségekre jellemző, két legfontosabb adatot, a morbiditást és a mortalitást, illetve ezek változását figyeli meg további három vizsgálat. (A klinikai tanulmányok a tejútrendszer bolygónak és csillagképeinek nevét viselik, ezzel is utalva e vizsgálat sorozat eddigiektől eltérő dimenziójára.)

A már előzőekben említett STELLAR vizsgálat egy másik analizisében Jones és munkatársai a statinok célértéket elérő hatékonyságát vizsgálták hypercholesterinaemiában szenvedő betegeken, összehasonlítva a *simvastatin* és az *atorvastatin* 10–80, valamint a *pravastatin* és a *rosuvastatin* 10–40 mg-os napi adagjával (22). A vizsgálatkor az NCEP ATP III. és az európai ajánlások célértékeit vették figyelembe.

Az amerikai ajánlásokat legnagyobb mértékben a 20–40 mg rosuvastatin alkalmazók teljesítették (89%-ban). Az európai ajánlást ilyen adagolás mellett a rosuvastatin alkalmazók 92%-a érte el. Külön kiemelték a rosuvastatin jelentős HDL-koleszterin-szintemelő hatását.

A DISCOVERY (Direct Statin Comparison of LDL-C Values: An Evaluation of Rosuvastatin Therapy Compared with Atorvastatin) tanulmányban 10 mg rosuvastatin és 10 mg atorvastatin hatását vizsgálták 12 hetes perióduson keresztül, 911 primer hypercholesterinaemiás betegen (23). Célértékként az 1998-ban publikált európai ajánlásokat vették figyelembe (24). A rosuvastatinnal kezelt csoportban szignifikánsan nagyobb LDL-koleszterin-szint-csökkenést és HDL-koleszterin-koncentráció-emelkedést észleltek. A rosuvastatinnal kezelt betegeknek 83,4%-a, míg az atorvastatinnal kezelt betegeknek csak 68,3%-a érte el az ajánlásban szereplő LDL-koleszterin-értéket.

A MERCURY I. vizsgálatban 3120 hypercholesterinaemiás vagy diabeteses, fokozott cardiovascularis rizikójú beteg kezeltek randomizáltan 10 mg rosuvastatinnal, 10–20 mg atorvastatinnal, 20 mg simvastatinnal, illetve 40 mg pravastatinnal nyolc héten keresztül (25). Ezt követően az egyéb statinokat szedők esetében további nyolc hétre 10–20 mg rosuvastatinra váltották át. A 16. heti eredmények alapján a rosuvastatinnal kezelt betegekben szignifikánsan nagyobb lipoprotein-lipid-értékcsökkenést lehetett detektálni. A 20 mg atorvastatin alkalmazóknál 10 mg rosuvastatinra való áttérés hatására szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent a koleszterin/HDL-koleszterin arány, illetve az apolipoprotein B/apolipoprotein A-I arány.

A rosuvastatin biztonságosságát vizsgálták *Shepherd* és munkatársai 12 400, 5–40 mg rosuvastatinnal kezelt beteg esetében. A kezelés megszakításához vezető okok aránya megfelelt a 10–80 mg atorvastatin, illetve simvastatin, valamint 10–40 mg pravastatin szedőkben észleltnek (26). A proteinuria megjelenésének aránya azonos volt az egyéb statinok alkalmazásakor tapasztaltakkal, és a proteinuria megjelenésének nem

KOLESZTERINSZINT-CSÖKKENTŐ HATÓANYAGOK ÉS HAZAI GYÁRI NEVŰK

Statinok

Atorvastatin	Atoris, Atorva, Liprimar, Sortis
Fluvastatin	Lescol, Lochol
Lovastatin	Mevacor, Stoplip
Pravastatin	Nikron, Prastin, Pravastar, Pravastatin
Rosuvastatin	Crestor
Simvastatin	Sicor, Simvacol, Simvagamma, Simvastatin, Simvor, Vasilip, Zocor, Simvep

Fibrátok

Bezafibrát	Bezafibrat, Bezalip
Ciprofibrát	Liponor
Fenofibrát	Fenobrat, Fenofibrat, Feno-micro, Lipanthyl, Lipidil, Lipidil Supra
Gemfibrozil	Innogem, Minilip, Gevilon

Koleszterinabszorpció-gátlók

Ezetimib	Ezetrol
----------	---------

A szerkesztőség összeállítása. Forrás: www.pharmindex.hu

volt prediktív értéke progresszív vesebetegség kifejlődésére nézve.

Érdekes új terápiás alkalmazás lehetőségét vetették fel *Calza* és munkatársai, akik HIV-fertőzöttek perzisztáló hypercholesterinaemiájának kontrollálására napi 10 mg rosuvastatin alkalmaztak. A 24 hetes kezelés végén a szérumban koleszterin-szint 22%-os, a triglicerid-szint 30%-os csökkenését észlelték szignifikáns klinikai és laboratóriumi káros jelenségek nélkül (27).

Összegzés

A mindennapi klinikai gyakorlatban az antilipidaemiás kezelés során eredményességet csak az ajánlásokban jelzett célértékek elérése során remélhetünk. Azoknak a betegeknek az esetében, akiknek igen nagy a cardiovascularis kockázatuk, különösen fontos a kezelés gondos megválasztása, mert – mint a fentiekből következik – az LDL-koleszterin értékének legalább 50%-os csökkentésétől várhatjuk az érlemezés folyamatának megállítását, illetve a remélt regresszió megjelenését. A korábbi statinok titrálása során az adag megkétszerezésekor mintegy 6%-kal növekszik az LDL-koleszterin-szint-csökkentő hatás. A rosuvastatin kezdő adagját, 10 mg-ot alkalmazva az LDL-koleszterin-szint-csökkentő hatás meghaladja az 50%-ot, tehát méltán remélhetjük az ehhez kapcsolódó klinikai előnyöket. Ezt az átlagos kezdő adagolást alkalmazva, betegeink több mint 80%-ánál várhatjuk a célértékek elérését, fokozott számban megjelenő mellékhatások nélkül.

IRODALOM

- Kahn HA, Dawber TR. The development of coronary heart disease in relation to sequential biennial measures of cholesterol in the Framingham study. *Journal of Chronic Diseases* 1966;19(5):611-20.
- Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *European Heart Journal* 1998;9(SupplA):A2-11.
- Hense HW, Schulte H, Lowel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany – results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *European Heart Journal* 2003;24(10):937-45.
- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256(20):2823-8.
- Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Physical activity and coronary heart disease in middle-aged and elderly men: the Honolulu Heart Program. *American Journal of Public Health* 1988;78(6):683-5.
- Anonymous. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984;251(3):365-74.
- Endo A, Hasumi K. Biochemical aspect of HMG CoA reductase inhibitors. *Advances in Enzyme Regulation* 1989;28:53-64.
- Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, Hodis HN, et al. MARS Research Group. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Annals of Internal Medicine* 1993;119(10):969-76.
- Liao JK. Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. *International Journal of Cardiology* 2002;86(1):5-18.
- Wolfowitz E. The pleiotropic effects of statins. *Harefuah* 2005;144(8):577-82.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine* 2004;350(15):1495-504.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(9):1071-80.
- Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. National Heart, Lung and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110(2):227-39.
- Karádi I. Megfontolások a lipidológiai célértékekben és kezelési irányelvekben. II. Magyar Terápiás Konzensuskonferencia a kardiovaszkuláris betegségek megelőzéséről és preventív kezeléséről. Budapest, 2005. november 3.
- Pearson TA. The undertreatment of LDL-cholesterol: addressing the challenge. *International Journal of Cardiology* 2000;74(Suppl1):S23-S28.
- Pados Gy, Karádi I, Paragh Gy, Zámolyi K. CÉL program a terápiás konzensus megvalósításáról. *Metabolizmus* 2005;3(SupplB):8-11.
- Christie M, Ballantyne TC, Andrews JA, Hsia JH, Kramer C. Shear and the ACCESS Study Group correlation of non-high-density lipoprotein cholesterol with apolipoprotein B: effect of 5 hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on non-high-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol* 2001;88:265-9.
- Cheng JW. Rosuvastatin in the management of hyperlipidemia. *Clinical Therapeutics* 2004;26(9):1368-87.
- McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA, Cain VA, Bryzinski BS, Blasetto JW. STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Current Medical Research & Opinion* 2003;19(8):689-98.
- Schuster H, Fox JC. Investigating cardiovascular risk reduction – the Rosuvastatin GALAXY Programme. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2005;5(5):1187-200.
- Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. MPH and STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-60.
- Strandberg TE, Feely J, Sigurdsson EL. Twelve-week, multicenter, randomized, open-label comparison of the effects of rosuvastatin 10 mg/d and atorvastatin 10 mg/d in high-risk adults: A DISCOVERY Study. *Clinical Therapeutics* 2004;26:11:1821-33.
- Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-503.
- Cheung RC, Morrell JM, Kallend D, Watkins C, Schuster H. Effects of switching statins on lipid and apolipoprotein ratios in the MERCURY I study. *International Journal of Cardiology* 2005;100(2):309-16.
- Shepherd J, Hunninghake DB, Stein EA, Kastelein JJP, Harris SW, Pears J, et al. Safety of rosuvastatin. *Am J Cardiol* 2004;94:882-8.
- Calza L, Colangeli V, Manfredi R, Legnani G, Tampellini L, Po-caterra D, et al. Rosuvastatin for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving protease inhibitors: a pilot study. *AIDS* 2005;19(10):1103-5.



HÍR

MARKETING, PUBLIC RELATIONS ÉS REKLÁM AZ EGÉSZSÉGÜGYBEN IX. Országos Konferencia

Helyszín: Hotel Platánus, Budapest

Időpont: 2006. február 23–24.

Főtémák: Egészségügy és egészségipar a választás(ok) évében; Egészségpolitika – prevenció – tömegkommunikáció – ATL; Belső PR; Esemény- (event) marketing; Esettanulmányok
Akkreditáció: a részvételért az 52/2003. (VIII. 22.) ESzCsM rendelet értelmében adható továbbképzési kreditpontok ügyintézésé folyamatban. A résztvevők a helyszínen igazolást kapnak.

További információ: <http://www.euuzlet.hu/kommunikacio/index.html>