

A rosuvastatin hatása a szérumszterin-szint csökkentésére

MERCURY II vizsgálat

Miközben a statinok bizonyítottan a leghatékonyabb LDL-koleszterin-szintet csökkentő gyógyszereink, a nagy tanulmányok után a mindennapi élet is azt igazolja, hogy meglehetősen eltérő az egyes szerek hatásereje és mellékhatásprofilja is. A GALAXY program – bár a gyártó cég által szponzorált kutatási kezdeményezés – egyes vizsgálatai eléget tesznek az úgynevezett Cochrane adatbázis legszigorúbb kutatásaitikai és a kezelési protokollt illető követelményeinek.

A rosuvastatin atherogen lipidprofilra kifejtett hatását a már befejezett COMETS, ECLIPSE, EXPLORER, MERCURY I és II, POLARIS, PULSAR, STELLAR tanulmányokban tisztázták. A DISCOVERY, LUNAR, ORBITAL, PLUTO még nem fejeződött be. A GALAXY programban ezen túlmenően az atherosclerosisban vélhetően szerepet játszó gyulladásos markerek változását, a plakk nagyságának fejlődését, valamint a cardiovascularis morbiditás és mortalitás alakulását is ellenőrzik (1).

A csecsemők, az elvétve még fellelhető halászó-vadászó közösségek és a főemlősök tanulmányozása alapján valószínűleg igaz az a feltételezés, hogy az ember genetikailag 3,1 mmol/l körüli összkoleszterin- és valamivel 0,5 mmol/l alatti LDL-koleszterin-szintre „kódolódott”. Bár manapság még nagyon bizonytalan az, hogy mennyi például az LDL-koleszterin-szint célértéke, azt mégis tudjuk, hogy annál kisebb, mennél nagyobb a várható cardiovascularis kockázat.

A MERCURY II tanulmány háttere az a sajnálatos tény volt, hogy az NCEP ATP-III (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel-III) szerint megadott koleszterinszint-célértékeket általában kevesen érik el, s ez különösen azoknál figyelhető meg, akiknél nagy a koszorúér-betegség várható kockázata (2).

A MERCURY II felépítése

Célkitűzés

A tanulmány szerzői elsődleges célként azt kívánták tisztázni, hogy az ATP-III szerint meghatározott nagy koszorúér-rizikójú betegekben az LDL-koleszterin-szint-célértéket milyen arányban lehet elérni rosuvastatinnal, atorvastatinnal és simvastatinnal, és eközben hogyan változnak meg más lipidparaméterek.

Módszerek

Vizsgálati terv: Két szakaszból álló, III/B fázisú, prospektív, randomizált, multicentrikus, nyitott, öt induló karon futó párhuzamos csoportok összehasonlítása.

Szervezés: A vizsgálatot százötvenkét vizsgálóközpontban végezték az Amerikai Egyesült Államokban, Kánadában, Argentínában, Brazíliában és Mexikóban.

Vizsgálati idő: 16 hét+6 hét diétás bevezetés.

Vizsgálati végpontok:

Elsődleges hatékonysági mutató: a betegek azon része, akikben a szérumszterin-szintje 2,6 mmol/l alá csökkent a 16. hét után.

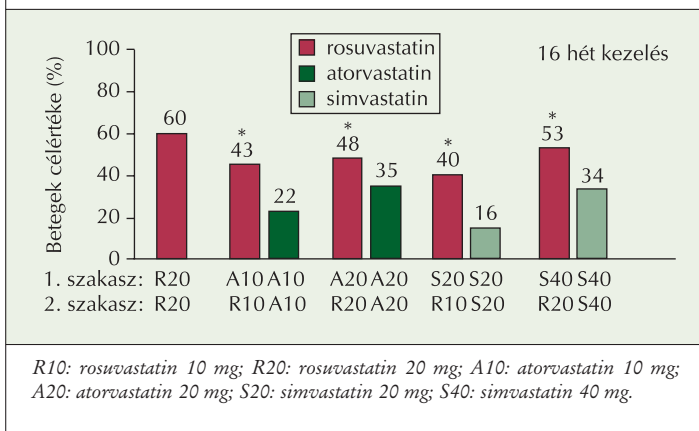
Másodlagos hatékonysági mutató: a betegek azon része, akikben a szérumszterin-szintje 2,6 mmol/l alá csökkent a nyolcadik hétre és megváltozott az egyéb lipidek, lipoproteinek (triglicerid, nem HDL-koleszterin, apo-B) szintje is a nyolcadik és a 16. hétre, valamint a célér-

A rosuvastatinkezelés segíti a nagy és igen nagy kockázatú betegek koleszterin-szint-célértékének elérését.

Kivonatos ismertetés. A teljes közlemény: Ballantyne CM, Bertolami M, Hernandez Garcia HR, Nul D, Stein EA, Theroux P, et al. Achieving LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B target levels in high-risk patients: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (MERCURY) II. Am Heart J 2006;151:975.e1-9.

1. ÁBRA

A MERCURY II tanulmányban az NCEP ATP-III ajánlás szerinti célértéket (nagy kockázat: LDL-koleszterin <2,6 mmol/l, igen nagy kockázat: LDL-koleszterin <1,8 mmol/l) elérő betegek aránya



téket elérő, ATP-III szerint igen nagy kockázatú betegek azon csoportja, akik elérték az LDL-koleszterin-célértéket (<1,8 mmol/l). A lipidszinteket egyetlen központi laboratóriumban tesztelték.

Betegek

A tanulmányba összesen 1993 beteget soroltak be. Az átlagéletkor 62 év, 56%-uk férfi, átlagos testtömeg-indexük 30,64 kg/m² volt. A betegek 62%-a ischaemiás szívbetegnek vagy ezzel megegyező kockázatúnak, 45,2%-a cukorbetegnek bizonyult.

Beválasztási feltételek: Életkor ≥18 év. 1. a koszorúér-betegséghez kapcsolható esemény kockázata nagy (anamnézisben dokumentált ischaemiás szívbetegség, illetve egyéb dokumentáltan atherosclerosis okozta betegség), vagy diabetes mellitus, vagy ATP-III szerint meghatározva az ischaemiás szívbetegség kialakulásának 10 éven belüli várható kockázata >20%; 2. az éhomi szérum LDL-koleszterin-szintje ≥3,36, de <6,46 mmol/l és a szérum trigliceridszintje <4,52 mmol/l.

Kizárási feltételek: Terhesség vagy szoptatás, homozigota familiáris hypercholesterinaemia vagy ismert I., III-V. típusú hyperlipoproteinaemia, instabil artéria betegség három hónapon belül, rosszul beállított hypertonia, 10 mmol/l feletti éhomi vércukorszint, aktív májbetegség vagy májműködési zavar (a transzaminázok vagy a szérumbilirubin patológiás emelkedésével kísérve, vagyis a normális felső határérték legalább másfélszeres meghaladása), szérumkreatinin >177 μmol/l, ismeretlen eredetű, a normálisat háromszorosan meghaladó szérum-kreatinfoszfokináz- (CPK-) szint.

Kezelés

A megelőző antilipidkezelés elhagyása után olyan hat- hetes bevezető, nem gyógyszeres kezelés következett,

amikor a betegek az NCEP-ben előírt diétát fogyasztották. Ezt 2×8 hetes kezelési szakasz követte. Az első szakaszban a betegek 20 mg rosuvastatint (első kar), 10 mg atorvastatint (második kar), 20 mg atorvastatint (harmadik kar), 20 mg simvastatint (negyedik kar) vagy 40 mg simvastatint szedtek (ötödik kar). A második szakaszban a rosuvastatincsoport gyógyszerelésén nem változtattak, a többi csoportot úgy felezték meg, hogy a kezelés vagy nem változott, vagy az alkalmazott statint rosuvastatinra cserélték, a második és negyedik karon 10, a harmadik és ötödik karon 20 mg-ra.

Eredmények

A 16. hét végére a változatlan gyógyszerelést kapó betegek a célértéket (elsődleges hatékonysági mutató, LDL-koleszterin <2,6 mmol/l) a következő arányban érték el:

- 20 mg rosuvastatin 83% (első kar),
- 10 mg atorvastatin 42% (második kar),
- 20 mg atorvastatin 64% (harmadik kar),
- 20 mg simvastatin 32% (negyedik kar),
- 40 mg simvastatin 56% (ötödik kar).

A második-ötödik kar betegeinek felében rosuvastatinra cserélték ki az eredetileg szedett gyógyszert. A primer változó minden esetben erőteljesen, szignifikáns mértékben (p <0,001) tért el a változatlan kezeléstől:

- második kar: 10 mg rosuvastatin 66%,
- harmadik kar: 20 mg rosuvastatin 79%,
- negyedik kar: 10 mg rosuvastatin 73%,
- ötödik kar: 20 mg rosuvastatin 84%.

Ezertizenegy beteg tartozott az igen nagy kockázatú csoportba, esetükben az LDL-koleszterin-célérték alacsonyabb. Az 1. ábra összesítve tartalmazza mindazok arányát, akik elérték a primer változót, és amennyiben szükséges volt, akkor az alacsonyabb LDL-koleszterin-célértéket is (<1,8 mmol/l).

A tanulmány eredményei szerint a rosuvastatinkezelés erőteljesen csökkenti az LDL-koleszterin szintjét és a bemutatott dózisok mellett a többi vizsgált statinhoz képest szignifikánsan több beteg érte el az LDL-koleszterin-célértéket.

Biztonságosság

A tanulmányban alkalmazott kezelést a betegek jól tolerálták. Kétszáznyolc beteg (10,4%) nem fejezte be a vizsgálatot, közülük a gyógyszereszedéssel összefüggő mellékhatás miatt az első szakaszt 52-en, a másodikat pedig 32-en. Rhabdomyolysis nem fordult elő, öt beteg (három változó dózisban rosuvastatint kaptak, ketten atorvastatint) CPK-szintje emelkedett meg a kiindulási szint tízszeresére. A szérumkreatinin-szint 27 betegnél növekedett 30%-kal. Protein 19 beteg vizeletében jelent meg. A laboratóriumi eltérések a kezelés félbeszakítása után megszűntek.

Következtetések

A vizsgálók véleménye szerint a nagy cardiovascularis kockázatú betegekben az LDL-koleszterin-szint csökkentése az egyik leghasznosabb módja a morbiditás és a korai halálozás elkerülésének. A rosuvastatinnal megkezdett, illetve más statinról a rosuvastatinra kicserélt kezelés kedvezően segíti elő a nagy és igen nagy kockázatú betegek koleszterinszint-célértékének elérését. Végül a MERCURY II tanulmány is megerősítette a statinkezelés biztonságosságát.

Nem „galaktikus” kommentár

Egy, a közelmúltban befejeződött nagy nemzetközi felmérés szerint a két legfontosabb kockázati tényező hazánkban a dohányzás és a vérzsírok rendellenes szintje (3). Laboratóriumi vizsgálatokkal a felnőttek legalább kétharmadában igazolható valamilyen típusú vérzsír-rendellenesség. Ezen belül a koleszterinszint normalizálása bizonyítottan csökkenti a szív- és érrendszeri morbiditást, továbbá e betegségekhez kapcsolható

mortalitást. Csak a kóros vérzsír-szintek tartós rendezése legalább öt évvel meghosszabbítja az életet. Figyelem! Ehhez nem kell sem szívbetegnek, sem agyér-betegnek lenni! Mondhatjuk, hogy minden 1%-nyi koleszterinszint-csökkenés 2%-kal mérsékeli a szívinfarktus előfordulásának kockázatát. Másként ez azt jelenti, hogy a kiindulási (LDL-)koleszterinszint 50%-os csökkentése a modern képalkotó vizsgálatok szerint hosszú évekre megállítja az érlemezésedés folyamatát. A kezelés ma statin adását jelenti. Elkésérrítő magyar adatok szerint azonban a betegek túlnyomó többsége meg sem közelíti a koleszterin-célértékeket (4). A tennivaló tehát az adott beteg számára a gyógyszer megfelelő dózisának kivitálása, ha pedig az valamely szakmai ok miatt nem tehető meg, akkor bátran váltani kell másik készítményre. Ugyanis az a gazdaságos, ha hatékony és kevés mellékhatással járó gyógyszert rendelünk, ezzel ugyanis csökkenthető a fölösleges vizitszám, a legbecsebb dolog, az élet pedig megóvható.

dr. Nagy Viktor

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

IRODALOM

1. Cheng TO. A galaxy of acronyms and GALAXY as an acronym. *Cardiology* 2003;100:156.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunnigake 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;110:227-39.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al.; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
4. Márk L, Zámolyi K, Pados Gy, Paragh Gy, Ófner P. Célértékek elérése lipidszökkentő kezelés során – Magyarország 2004. *Orvosi Hetilap* 2005;146:147-52.



HÍR

MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA XXVII. JUBILEUMI KONGRESSZUSA

Időpont: 2007. november 8–10.

Helyszín: Budapest, Kongresszusi Központ.

Tudományos program: Daganatepidemiológia, prevenció, rákellenes programok; Molekulárisan célzott terápiák az onkológiában; Multidiszciplináris megközelítések emlőrákban, tüdőrákban, colorectalis és fej-nyaki daganatokban.

Fórumok: Gyermekek- és fiatalkori daganatok; Mozgásszervi daganatok; Uroonkológia; Aktuális bioetikai és jogi kérdések az onkológiában; Pszichoszociális tényezők és daganatos megbetegedések.

Továbbképző előadások: Vírusfertőzéssel társult daganatok klinikai menedzselése; Gyógyszerérzékenység és gyógyszer-rezisztencia.

Szervezés: dr. Landherr László, Fővárosi Önkormányzat Uzsoki Utcai Kórháza; 1145 Budapest, Uzsoki u. 29. Telefon: (1) 467-3776. E-mail: landherr@uzsoki.hu

Tudományos információ: dr. Oláh Edit, Országos Onkológiai Intézet; 1122 Budapest, Ráth György u. 7–9. Telefon: (1) 224-8788. Fax: (1) 224-8708. E-mail: e.olah@oncol.hu, evaillyes@oncol.hu