

A rosuvastatin hatása az atherosclerosis progressziójára tünetmentes betegeken

A METEOR vizsgálat

Az atherosclerosis a verőerek falának progresszív göccös degenerációja, ennek következtében az érfal egyenetlenül megvastagszik, rajta plakk képződik. A betegség akár több évtizeden keresztül progrediálhat anélkül, hogy klinikai tüneteket okozna. A ma alkalmazott korszerű képalkotó vizsgálatokkal már korai stádiumban kimutatható lehet az elváltozás. Az egyik diagnosztikus lehetőség az arteria carotisok ultrahangvizsgálata, az intima-media falvastagság (intima-media thickness, IMT) megnagyobbodásának mérése. Az IMT növekedéséért felelős egyik rizikófaktor az LDL-koleszterin, amelynek az atherogenesisben játszott szerepe már több mint három évtizede ismert. A direkt endothelkárosító hatáson túl a subendothelialis térbe került és ott oxidálódott LDL-koleszterin kemotaktikus hatást fejt ki a macrophagokra és monocytákra. Az odavándorolt macrophagok scavenger receptorokon keresztül felveszik az oxidált LDL-koleszterint és habos sejteké alakulnak. A termelődő citokinek tovább fokozzák az endothelialis diszfunkciót, amelyet a vasodilatator ingerekre adott csökkent reakció és prothromboticus állapot kialakulása jellemez.

Mindezek alapján érthető, hogy miért olyan fontos az LDL-koleszterin-szint csökkentése statinokkal, vagyis a 3-hidroxi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) → mevalonsav átalakítást végző HMG-CoA-reduktáz enzim gátlóival. A statinok közül a rosuvastatinnak van a legerősebb enzimgátló képessége. Ennek megfelelően már 10 mg rosuvastatin csaknem felére csökkenti a kiindulási LDL-koleszterin-szintet; emellett a legmarkánsabban emeli a HDL-koleszterin-értéket. A STELLAR vizsgálatban a rosuvastatin LDL-koleszterin-szint-csökkentő hatása 8,2%-kal haladta meg az atorvastatin, 15%-kal a simvastatin és 26%-kal a pravastatin 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.

A statinok klinikai hatékonyságának vizsgálatok azt is érdemes megnézni, hogy a lipidszintek kedvező változása gátolja-e az atherosclerosis progresszióját. A progresszió gátlása ugyanis növeli az esélyét annak, hogy sikerül megelőzni a betegség szimptomássá válását. Ezzel csökkenhetne a stroke, a szívinfarktusz és a perifériás obliteratív artériás betegségek száma.

A fenti tények ismeretében már érthető, miért kísérte óriási érdeklődés a METEOR (Measuring Effects on intima-media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin) vizsgálatot, amelyben a rosuvastatin antiatherogen hatá-

sát vizsgálták IMT-mérésekkel kis rizikójú, középkorú egyéneken, akiknek tünetmentes atherosclerosisuk volt. A tanulmányt a JAMA 2007. március 28-án megjelent számában publikálták.

Betegek, módszer

A METEOR tanulmány multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálat volt, 2002 augusztusa és 2006 májusa között végezték az Amerikai Egyesült Államok és hét európai ország 61 vizsgálóhelyén, 984 személy bevonásával.

Bevonási és kizárási kritériumok

A vizsgált személyek 45–70 év közötti férfiak vagy 55–70 év közötti nők voltak. A csoport átlagéletkora 57 év volt. A kiindulási LDL-koleszterin-érték $3,1 < 4,9$ mmol/l lehetett azok esetében, akiknek az életkorukon kívül más cardiovascularis rizikófaktoruk nem volt, és $3,1 < 4,1$ mmol/l azok esetében, akiknek legalább két cardiovascularis rizikófaktoruk volt, de a tíz éven belüli szimptomás szívbetegség bekövetkezési valószínűsége nem érte el a 10%-ot. A kiindulási HDL-koleszterin $\leq 1,6$ mmol/l, triglicerid $< 5,7$ mmol/l lehetett.

Nem vehettek részt a vizsgálatban azok, akik

- a megelőző 12 hónapban lipidszintcsökkentő kezelésben részesültek,
- akiket korábban szimptomás coronariabetegség vagy perifériás artériás betegség miatt kezeltek,
- endovascularis kezelésben részesültek,
- akiknél a tíz éven belüli szimptomás szívbetegség bekövetkezési valószínűsége meghaladta a 10%-ot,
- cukorbetegségben szenvedtek,
- nem kezelt hypertoniás betegek voltak,
- familiáris hypercholesterolaemiában szenvedtek,
- szérumkreatinin-értékük > 177 μ mol/l volt.

B-mode ultrahangvizsgálat, IMT-mérés

A randomizáció előtt standardizált protokoll szerint B-mode ultrahanggal megmérték az IMT-t mindkét oldali arteria carotis internában, bulbusban és a carotis communisban a szondaközeli és szondatávolsági érfalszakaszon a Meijer-féle eszköz által meghatározott szondaszögállásokban, összesen 12 szegmentumban. A vizsgálatot két különböző alkalommal végezték el és az eredményeket összehasonlították. A B-mode ultrahangképeket digitális adathordozón juttatták el a vizsgálóhelyek

Kivonatos ismertetés. A teljes közlemény: Crouse III JR, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, Grobbee DE, Bots ML, for the METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis. The METEOR Trial. JAMA 2007;297(12):1344-53.

két központi laboratóriumába (egy-egy működött az Amerikai Egyesült Államokban és Európában), ahol az analízist egy speciális szoftver (Image Pro) segítségével végezték el. Azokat a személyeket vonták be, akiknek a maximális IMT-értéke a két vizsgálat eredménye alapján 1,2–3,5 mm közötti volt.

Vizsgálati gyógyszerek

Az előzetesen elvégzett statisztikai erő kalkuláció során arra a megállapításra jutottak, hogy az aktív kezelési ágon legalább két és félszer annyi személyt kell bevonni, mint a placeboágon. Ezért a vizsgálatban résztvevőket 5:2 arányban választották be véletlenszerűen napi 40 mg rosuvastatinnal vagy placebóval folytatott kezelésre.

Vizsgálati végpontok

A vizsgálat elsődleges végpontjának a maximális IMT változását tekintették a 24 hónapos kezelést követően, a 12 érszegmentumban végzett mérés összesítése szerint. Másodlagos végpontként az egyes érszakaszokban (a. carotis communis, bulbos, a. carotis interna) mért maximális IMT-változást, valamint az a. carotis communisban az IMT-átlag változását is összehasonlították a két kezelési ágban.

A betegek követése

A 24 hónapos követési időszak alatt háromhavonta végeztek fizikális vizsgálatot, vérnyomás- és pulzusmérést, valamint kontrollálták a májfunkciót, CK-t, kreatinint, elektrolitokat, éhgyomri vércukorszintet, vérértéket és vizeletet. Ezenkívül a glomerularis filtrációs rátát is meghatározták. Az IMT-mérést a randomizációt követően hat, 12 és 18 hónap után megismételték, majd a 24 hónapos követési időszak végén két egymástól különböző időpontban újra elvégezték. Valamennyi mérés esetén ugyanazt a standardizált mérési protokollt használták, mint amit a randomizáció előtt is alkalmaztak.

Eredmények

A rosuvastatin 49%-kal csökkentette az LDL-koleszterin- és 34%-kal az összkoleszterinszintet, 16%-kal mérsékelte a trigliceridértéket, ugyanakkor 8%-kal emelte a HDL-koleszterin-szintet. A változás a placebocsoporthoz képest valamennyi paraméter esetében szignifikánsnak bizonyult ($p < 0,001$, egyenként).

A rosuvastatin szignifikánsan mérsékelte az atherosclerosis progresszióját valamennyi vizsgált érszakaszon. A kezelt csoportban a 12 szegmentumban mért maximális IMT-értékeket figyelembe véve $-0,0014$ mm/év változást tapasztaltak, szemben a placeboágon mért $0,0131$ mm/év értékkel ($p < 0,001$). Az egyes érszegmentumokat külön-külön hasonlítva össze a kezelt és a placebocsoport között, a szignifikancia mértéke változatlan, kivéve a carotis internát, ahol $p = 0,02$. A carotis communisban az atherosclerosis regresszióját is megfigyelték a rosuvastatinnal kezelt személyeken, mert a $-0,0038$ mm/év változás a kiindulási értékhez képest szignifikáns csökkenést eredményezett ($p = 0,004$). A placebocsoportban az atherosclerosis szignifikáns progresszióját észlelték.

A mellékhatások előfordulásában a rosuvastatin és placebo csoport között nem mutatkozott szignifikáns különbség. A résztvevők leggyakrabban myalgiaát panaszoltak, ez a rosuvastatin csoportban 12,7%-ban, a placeboágon 12,1%-ban fordult elő.

Összegzés

A METEOR tanulmány multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálat; eredményei alapján megállapították, hogy napi 40 mg rosuvastatin két éven keresztül alkalmazva gátolja az atherosclerosis progresszióját olyan személyek esetében, akiknek tüneteket okozó artériás megbetegedésük még sohasem volt. Az arteria carotis communisban az atherosclerosis regresszióját is sikerült kimutatni a rosuvastatinnal kezelt csoportjában. A placebo csoportban viszont az atherosclerosis progresszióját állapították meg valamennyi vizsgált érszakaszon. Tekintettel arra, hogy az atherosclerosis a leggyakoribb oka a világszerte népbetegségnek számító artériás keringészavaroknak, a mostani vizsgálat eredményének a klinikai gyakorlatban való alkalmazásával lehetőség nyílna a primer vascularis prevenció hatékonyságának javítására. A korábbi vizsgálatok elsősorban már cardiovascularis eseményen átesett vagy nagy cardiovascularis rizikójú betegekre fókuszáltak és körükben mutatták ki a statinok atherosclerosis-progressziót lassító hatását. A METEOR vizsgálat elsőként igazolta, hogy a rosuvastatin már az atherosclerosis korai, még tünetmentes stádiumában is képes lassítani a folyamat előrehaladását, sőt, az érfal szerkezeti degeneráció bizonyos érszakaszon még regrediál is. A METEOR study nem vizsgált klinikai végpontokat, mert az érfal szerkezeti változásokra volt súlyozva. Egy hosszabb követési idejű, nagyobb esetszámú vizsgálat adhat majd választ arra a kérdésre, hogy a tartós rosuvastatinkezeléssel mennyi cardiovascularis esemény előzhető meg. A METEOR vizsgálat ismét bizonyította, hogy a rosuvastatin kiválóan csökkenti a szérum HDL-koleszterin- és trigliceridszintjét, és emeli a HDL-koleszterin-szintet. Az is igazolódott, hogy a viszonylag nagy dózisnak számító 40 mg rosuvastatin tartós használata biztonságos.

Hazánkban ma még nem fordítunk elegendő figyelmet a kis cardiovascularis rizikójúnak számító, de már kimutatható atherosclerosisú betegeknek. A primer vascularis prevenció hatékonyságának fokozása érdekében szélesebb körben, szervezettebben kellene erre a célra is használni és finanszírozni a már itthon is rendelkezésre álló ultrahang-, CT- és MR-berendezéseket, mert ezek segítségével már aszimptomás stádiumban kimutatható lehet az atherosclerosis. A METEOR vizsgálat bebizonyította, hogy az atherosclerosis korai diagnózisának terápiás konzekvenciája van, hiszen a tartós rosuvastatinkezeléssel gátolható az érfal szerkezeti degeneráció súlyosabbá válása, és ezáltal talán csökkenthető a hazánkban is népbetegségnek számító szimptomás vascularis betegségek száma.

dr. Káposzta Zoltán
Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház,
Neurológiai Osztály