

Crestor-szimpózium a budai várban

Március végén az AstraZeneca gyógyszergyár ünnepélyesen is „átadta” a rosuvastatint a szakmának. A minden jel szerint szép karrier előtt álló statin körül nem véletlen a nagy hírverés: hatása és tulajdonságai nemcsak a gyártók, hanem a szív- és érrendszeri, valamint az anyagcsere-betegségekkel világszerte foglalkozó szakemberek szerint is rendkívül előnyösek.

A mind külsőségeiben, mind szakmai tartalmában, mind pedig az előadógárdát tekintve nagyszabású, tudományos rendezvény és fogadás a Magyar Nemzeti Galéria emeleti foyer-jában és dísztermében zajlott.

A tudományos program *Romics László* (Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika), *Pados Gyula* (Szent Imre Kórház, Obezitológia-Lipidológia Profil), majd *Préda István* (Országos Gyógyintézeti Központ, Kardiológiai Tanszék), *Édes István* (Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Kardiológiai Klinika), illetve *Paragh György* (Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. Belgyógyászati Klinika) és *Karádi István* (Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika) üléselnökök vezetésével zajlott, és három fő téma köré csoportosult: Atherosclerosis és statinterápia – minden kérdés megoldott?; A statinterápia egyik új célpontja: a vulnérabilis plakk; Társ a lipidcélértékek elérésében.

Megnyitóbeszédében *Romics László* arra emlékeztetett, hogy az 1970-es években a statinokkal még csak állatkísérleteket folytattak, és amerikai kutatók lehangoló véleményüknek adtak hangot, amely szerint a statinokból sohasem lesz gyógyszer. Pesszimizmusuk abból fakadt, hogy úgy érezték, szinte hályogkovács módjára, a hatásmechanizmusokról alig valamit ismerve, rendkívül mélyen bolygatják meg a zsíryanagcserét, és emellett a sok mellékhatással sem tudtak mit kezdeni. Harminc év múltán jogos az öröm, már kívánalmakat fogalmazhatunk meg az optimális, sőt, már elvárható statintulajdonságokról: kis dózis, 24 órás hatás, határozott koleszterinszint-csökkentés, ezen belül nagyobb HDL-szint-növekedés, minél több pleiotrop hatás és természetesen kevés mellékhatás, biztonságos alkalmazás. Nos, a kívánságlista nem irreális, amint erről meggyőződhetett a hallgatóság az előadások során.

Paragh György az atherosclerosis elleni küzdelemlről szólva feltette a kérdést: miért van szükség az eddiginél hatékonyabb lipidszintcsökkentő terápiára? 1988-ban az ATP I ajánlás még a hosszú távú, primer prevencióra irányult. Pár évvel később az ATP II ajánlás a

cardiovascularis események ismétlődésének megelőzésére helyezte a hangsúlyt. A 90-es évek nagy klinikai tanulmányai nyomán a rizikó megítélése a hatékony lipidszintcsökkentő kezelés sarokkövévé vált. Az LDL-koleszterin célértékeit a nagy, a közepes és a kis kockázatú kategóriák szerint jelölték ki (2,6, 3,4 és 4,1 mmol/l) a SCORE projektben és az ATP III ajánlásban. A HPS, a PROVE-IT és a TIMI 22 tanulmányokban még alacsonyabb értékeket céloztak meg, és bebizonyosodott, hogy az egyre erőteljesebb lipidszintcsökkentéshez egyértelmű klinikai haszon társult. A REVERSAL vizsgálat arra is felhívta a figyelmet, hogy az atheroscleroticus plakk regressziójára akkor számíthatunk, ha az LDL-szint csökkenése legalább 50%-os. A legkedvezőbb eredmények eléréséhez azonban nagy gyógyszerdózisokat kellett alkalmazni, a TNT vizsgálatban például a szokványos napi dózis nyolcszorosára volt szükség. Ezt figyelembe véve az ATP III ajánlást kiegészítették egy újabb kategóriával, a nagyon nagy rizikójú betegekével. Az idesorolt betegek esetében az LDL-koleszterin-szint célértéke 1,8 mmol/l, amellyel van esély a plakk regressziójára, ezáltal a beteg rizikóstatusának csökkentésére, azaz életkilátásainak javítására.

Természetes az az aggály, hogy a monoterápiában alkalmazott dózisok csak egy bizonyos határig emelhetők. A kutatások fő iránya emiatt az egyre hatékonyabb statinok létrehozása lett. A legutolsóként kifejlesztett rosuvastatinnal szembeni várakozás igen nagy, ám a próbát nem kevesebb mint 22 vizsgálatban kell kiállnia a nagyívű GALAXY program keretében, amelyet *Zámolyi Károly* (Bajcsy-Zsilinszky Kórház, IV. Belgyógyászat – Kardiológiai Osztály) ismertetett. Az eddig befejezett vizsgálatok szerint a rosuvastatin kis adagjai is eredményesnek bizonyultak, és az adatok azt a hipotézist támasztják alá, hogy minél nagyobb mértékű az LDL-koleszterin-szint csökkenése, annál nagyobb a kezelés haszna a cardiovascularis események szempontjából.

Az atheroscleroticus plakk regressziójára akkor számíthatunk, ha az LDL-szint csökkenése legalább 50%-os.

Minél nagyobb mértékű az LDL-koleszterin-szint csökkenése, annál nagyobb a kezelés haszna a cardiovascularis események szempontjából.

A hosszú távú GALAXY program középpontjában tehát a „jövő csillaga” metaforával illetett rosuvastatin áll, amelyet egyrészt összemérnek a többi statinnal, de emellett a vizsgálatsorozattól a statinkutatás ma még megválaszolatlan kérdéseire is feleletet várnak. A program három kiemelt kérdéskört foglal magába: 1. az atherogen lipidprofilra és a gyulladáshoz köthető markerre irányuló vizsgálatok; 2. az atherosclerosisra gyakorolt hatások vizsgálata; 3. a cardiovascularis morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatások vizsgálata.

A korán elkezdett, nagy dózisu statinkezelés az akut coronariaszindrómát elszenvedett betegeknél hasznosabb, mint a késői, hagyományos dózisokkal végzett terápia.

Tíz tanulmányt már befejeztek: Asteroid, Explorer, Eclipse, Pulsar, Comets, Polaris, Mercury I és II, Stellar, Orion. Három vizsgálat még zajlik: Meteor, Corona, Aurora. Nyolc vizsgálatba most folyik a betegek beálogatása: Orbital, Discovery, Lunar, Jupiter, Centaurus, Cosmos, Planet I és II. A huszonketedik, a Pluto, még tervezési szakaszban van. A program globalitását jellemzi, hogy több mint 51 ország vesz részt benne, 50 ezret meghaladó betegszámmal.

A vulnérabilis plakk, az akut coronariaszindróma, a percutan coronariaintervenció és a statinterápia összefüggéseiről *Merkely Béla* (Semmelweis Egyetem, Ér- és Szívsebészeti Klinika) beszélt. Az angiográfiával nem mindig kimutatható, ám annál veszélyesebb, rupturára hajlamos, lágy, illetve az érfalon belül növekvő plakkot intravasculáris ultrahangvizsgálattal el lehet különíteni a stabil, stenosiszt okozó plakktól, ezért ez a módszer előtérbe került a PCI eredményességének lemerésében és a további intervenció szükségességének megítélésében. A LIPS, a MIRACL, a PROVE-IT-TIMI 22 és REVERSAL vizsgálatok azt bizonyították, hogy a statinterápia alkalmas az ischaemiás szívbetegségek szövődésének, illetve a PCI utáni coronariaesemények kockázatának csökkentésére. Igazolást nyert az is, hogy a korán elkezdett, nagy dózisu statinkezelés az akut coronariaszindrómát elszenvedett betegeknél hasznosabb, mint a késői, hagyományos dózisokkal végzett terápia. Ugyancsak tapasztalták a plakkok regresszióját és a C-reaktív protein szintjének jelentős csökkenését. Mindez az intenzív antilipaemiás kezelés szükségességét hangsúlyozza a vizsgált betegcsoportokban.

Thury Attila (Szegedi Tudományegyetem, II. Belgyógyászati Klinika) elmondta, hogy az akut coronariaszindróma hátterében mintegy 70-80%-ban a vulnérabilis plakk rupturája áll. Az ezzel összefüggő kockázat becslésére az intravasculáris ultrahangvizsgálat pontosabb lehetőséget ad, mint a konvencionális rizikótényezők felmérése. Nem eléggé magas prediktív értéke az úgynevezett virtuális hisztológiával – az ultrahangjelek rádiófrekvenciás tartalmának elemzésével – fokozható. A plakkok biomechanikai tulajdonságairól, ezáltal a ruptura veszélyének nagyságáról informál az intravasculáris palpográfia. Az invazív ultrahangvizsgálat eredményeivel jól korrelál a kalciumscore, azaz a teljes coronariarendszer mésztartalmának mérése, amelyet többszeletes CT-vel, MSCT-coronariaangiográfia

alkalmával végeznek. Ez a nem invazív eljárás ugyancsak hasznos a coronariaesemény bekövetkeztének predikciójára. Az MSCT-technológia rohamos fejlődéséből megjósolható, hogy nagy szerepe lesz a vulnérabilis, lágy plakkot hordozó betegek kiszűrésében, valamint a lágy plakkok gyógyszeres stabilizálását célzó statinkezelés hatásának ellenőrzésében.

Ajánlások és realitások a lipidszintcsökkentő kezelésben – ez volt a témája *Pados Gyula* előadásának. Emlékeztetett azokra a célértékekre, amelyeket az amerikai és európai közös ajánlások, majd az I. és a II. Magyar Terápiás Konszenzuskonferencia megjelölt a nagy kockázatú betegek számára: összkoleszterinszint <4,5, LDL-koleszterin-szint <2,5, trigliceridszint <1,7 mmol/l, illetve HDL-koleszterin-szint nők esetében >1,3, férfiaknál >1 mmol/l. Sajnálatos, hogy a primer terápiás célként megadott LDL-koleszterin-érték a magyar adatok szerint csupán a betegek 20-25%-ánál teljesül. A célértékek és a plakkregresszió elérésének négy alternatívája van: a statin dózisának „titrálása”, váltás erősebb statinra, statin-ezetimib kombinációs kezelés, továbbá egy kezdő dózisban is erős hatású statin alkalmazása.

Kerpel-Fronius Sándor (Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet) klinikai farmakológiai szempontból elemezte, miben különböznek egymástól a statinok. Az első generációs, természetes alapú és a második és harmadik generációs, szintetikus vegyületek közötti hatáserősség-különbségek a kémiai szerkezetből levezethetők. A klinikai gyakorlatban ma alkalmazott leghatásosabb lipidcsökkentők, az úgynevezett „szuperstatinok” a koleszterinszintézis folyamatának első lépését katalizáló HMG-CoA-reduktáz legerősebb gátlói. Közülük a rosuvastatin kiemelkedően széles terápiás ablakkal rendelkezik, de a máj- és vesefunkciós vizsgálatok, továbbá eleinte a CPK ellenőrzése ennél a szernél sem hagyható el. A gyakorlati felhasználás számára kedvező, hogy citokróm P-450-szinten kevés a toxikus gyógyszerkölsönhatások lehetősége. Hidrofil jellege miatt az alkalmazott dózisnak csak kis hányada lép be passzív diffúzióval az izomszövetbe, ezért feltételezhető, hogy részben ennek köszönhető az izomkárosodás alacsony előfordulása, hasonlóan a többi statinszármazékhoz. Ugyanakkor a rosuvastatint sem tanácsos gemfibrozillal és ciklosporinnal együtt adni.

Karádi István az elmúlt másfél évtizedet az antilipaemiás terápia sikertörténetének nevezte, amely a statinok feltalálásának és széles körű alkalmazásának köszönhető. A rosuvastatin a jelenleg ismert leghatásosabb statin: már a kezdeti, 10 mg-os adagban is csaknem 50%-kal csökkenti az LDL-koleszterin-szintet emellett, hogy mellékhatásspektruma sem gyakoriságban, sem intenzitásában nem tér el a korábbi készítményektől. Előnyös tulajdonságainak egyike, hogy napi egyszeri adagolás esetén is egyenletes hatást biztosít.

Az előadások után feltett kérdéseket nem kétely, hanem kíváncsiság jellemezte, az elhangzottak érzékelhetően meggyőzték a szakmai hallgatóságot. Jó indítás a sikertörténet újabb állomásához.

N. É.