

MERCURY I (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy I)

A statinok cardiovascularis betegségek megelőzésében való alkalmazása mára bevonult a mindennapok orvosi gyakorlatába. Még az is lehetséges, hogy az emberiség történetében beszélhetünk egy statin előtti és egy statin utáni szakaszcsoportról... Jól nyomon követhető, hogy az újabb és újabb molekulák egyre erőteljesebben csökkentik a szérum koleszterinszintjét, és reményeink szerint ezzel párhuzamosan antiatheroscleroticus hatásuk is növekszik.

Galaxis a Földön

Egy új gyógyszermolekula bevezetéséhez és elterjesztéséhez nem elegendő a szintézist végző vegyészek esküje arról, hogy egyedülállót és hasznosat alkottak, hanem – természetesen ez előbbi tudatában – ezt bizonyítékokkal alá is kell támasztani, ami kitaró és következetes munkát igényel. A GALAXY program keretein belül éppen azt vizsgálják, hogy a legifjabb statin, a rosuvastatin a többi statinhoz képest mennyire erőteljesen csökkenti az atherogen lipidprofil, milyen befolyást gyakorol az atherosclerosis gyulladásos markereire, valamint a cardiovascularis morbiditásra és mortalitásra (1, 2). Ahogyan a galaxisban jól megférnek egymás mellett a bolygók és a kutatásukat végző műholdak, úgy nevezték el a GALAXY program különféle tanulmányait.

A rosuvastatin atherogen lipidprofilra kifejtett hatását a COMETS, DISCOVERY, ECLIPSE, EXPLORER, LUNAR, MERCURY I és II, ORBITAL, PLUTO, POLARIS, PULSAR, STELLAR vizsgálja, ezen belül a COMETS és LUNAR tanulmányokban a gyulladásos markerek változását is tisztázzák. Az ASTEROID, METEOR és ORION az atheroscleroticus plakkok regresszióját, illetve a progresszió lassulását ellenőrzi. Az AURORA, CORONA és JUPITER pedig a cardiovascularis morbiditás és mortalitás változását tanulmányozza. A GALAXY programban a Föld 50 országának mintegy 48 000 beteget vesz részt. Hat tanulmányba most toborozzák még a betegeket, tíz vizsgálat randomizációja már befejeződött, sőt, többnek – például a STELLAR és a MERCURY I vizsgálatnak – már a végeredménye is ismert.

A MERCURY I vizsgálat

Célkitűzés

A tanulmányban azt vizsgálták, hogy a kis dózisban adott rosuvastatin és az átlagos napi dóziszú egyéb statinok alkalmazása mellett a nagy rizikójú betegek hány százaléka éri el az alacsony denzitású (LDL) koleszterin célértékét (3, 4).

Vizsgálati terv

Két szakaszból álló, prospektív, randomizált, multicentrikus, nyitott, öt karon futó párhuzamos csoportokat hasonlítottak össze.

Európában, Kanadában és Ausztráliában összesen 224 vizsgálóközpont vett részt. Csak azokat a betegeket vonhatták be a vizsgálatba, akiket az Európai Prevenációs Ajánlás alapján egyébként is lipidcsökkentő kezelésben kellett volna részesíteni.

Beválasztási feltételek

Életkor ≥ 18 év, az anamnézisben ischaemiás szívbetegség vagy egyéb olyan betegség, amelynek alapja az atherosclerosis, 2-es típusú diabetes mellitus, illetve az ischaemiás szívbetegség kialakulásának tíz éven belül várható kockázata $>20\%$. A betegek éhomi szérum-LDL-koleszterin-szintje $\geq 2,99$ mmol/l, szérumtriglicerid-szintje $<4,52$ mmol/l.

Kizárási feltételek

A vizsgálatból kizárták a terhes vagy szoptató nőt, fogamzóképes és antikoncipienst nem szedő nőt, a homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedőket vagy az ismert III. típusú hyperlipoproteinaemiás betegeket. E fő kizárási kritériumokhoz még a következők tartoztak: az artériákat érintő aktív betegségek (két hónapon belüli instabil angina pectoris, szívizominfarktus, tranzitorikus cerebrális ischaemia).

Kivonat ismertetés. A teljes közlemény: Schuster H, Barter PJ, Stender S, Cheung RC, Bonnet J, Morrell JM, et al. Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy I study group. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J* 2004;147:705-13.

miás attack, egyéb cerebrovascularis keringészavar, koszorúér-revascularisatio), rosszul beállított hypertonia, a transzaminázok vagy a szérumbilirubin patológias emelkedésével – a normális felső határérték legalább másfélszeres meghaladásával – jellemzett aktív májbetegség, illetve májműködészavar, a szérum-kreatininszint normális felső értékének háromszorosa, valamint a szérumkreatinin $220 \mu\text{mol/l}$ fölötti értéke.

Kezelés

A megelőző antilipaemiás kezelés elhagyása után olyan hathetes, nem gyógyszeres bevezető kezelés következett, amely során a betegek a National Cholesterol Education Programban (NCEP) előírt diéta szerint étkeztek. Ezt 2×8 hetes kezelési szakasz követte. Az első szakaszban a betegek vagy 10 mg rosuvastatint (1. kar), vagy 10 mg atorvastatint (2. kar), vagy 20 mg atorvastatint (3. kar), vagy 20 mg simvastatint (4. kar), vagy 40 mg pravastatint (5. kar) szedtek. A második szakaszban a rosuvastatincsoport gyógyszerelésén nem változtattak, a többi csoportban a kezelés vagy nem változott, vagy az alkalmazott statint 10 mg rosuvastatinra cserélték, a 20 mg atorvastatint kapó betegcsoportban pedig szélesebb dóziszválasztásként 10 vagy 20 mg rosuvastatint kaphattak a betegek. A tanulmányban eredetileg cerivastatint kapó csoportot is elkülönítettek, de a gyógyszer visszavonása után ez utóbbi csoportot törölték.

A vizsgálati idő 16 hét volt, plusz hat hét diétás bevezetéssel.

Vizsgálati végpontok

A végpontok vizsgálatát a teljes betegpopulációban elvégezték, továbbá ezen belül a metabolikus szindrómában szenvedők alcsoportjában:

– *elsődleges hatékonysági mutató:* a betegek azon része, akiknél a szérum LDL-koleszterin-szintje 3 mmol/l alá csökkent a 16. hét után;

– *másodlagos hatékonysági mutató:* a betegek azon része, akiknél az LDL-koleszterinnel együtt az összes koleszterin szérumszintje is a célérték alá csökkent (utóbbi $<5 \text{ mmol/l}$ volt), illetve az összkoleszterin-, a HDL-koleszterin- és a trigliceridszintek változása külön-külön. Az egyes lipidszinteket összesen két helyen, egy belga laboratóriumban – európai résztvevőknek – és egy, az USA-ban található laboratóriumban – kanadai és ausztrál résztvevőknek – tesztelték.

Betegek

A tanulmány diétás szakaszába 6508 beteg került, közülük választottak be 3140 beteget. Az NCEP ATP III kritériumok szerint 1342-en (43%) metabolikus szindrómában is szenvedtek; 55,4%-uknak volt valamilyen atheroscleroticus megbetegedése; a diabetes mellitus gyakorisága 27,2%-nak bizonyult; 71,1% volt hyper-

toniás. Az öt betegcsoportban az életkor 61,8–62,7 év volt, a férfiak aránya: 54,5–60,1%. Átlagos testtömeg-indexük $28,2\text{--}28,9 \text{ ttkg/m}^2$ között változott.

Eredmények

A nyolcadik hét végére – a 20 mg atorvastatint szedő betegcsoportot leszámítva (azonos eredmény a rosuvastatincsoporttal) – a napi 10 mg rosuvastatinkezelés mellett szignifikánsan több beteg érte el az LDL-koleszterin-célértéket, mint a 10 mg atorvastatint, 20 mg simvastatint vagy 40 mg pravastatint kapók csoportjában. A kombinációs célérték (LDL-koleszterin+összkoleszterin) elérése a következőképpen alakult: napi 10 mg rosuvastatin szedése mellett 83%, a 10 mg atorvastatint kapók csoportjában 69% ($p < 0,0001$), a 20 mg atorvastatint szedők csoportjában 77% ($p < 0,125$), a 20 mg simvastatint szedők csoportjában 60% ($p < 0,0001$), a napi 40 mg pravastatint kapók csoportjában 49% ($p < 0,0001$). A 16. hét végére az LDL-koleszterin-célértéket a 10 mg rosuvastatint szedő csoportokban szignifikáns mértékben többen érték el, mint az összes többi csoportban, kivéve a 20 mg atorvastatint kapó csoportot, ahol a különbséget nem találták szignifikánsnak, azonban a 20 mg rosuvastatint kapó kar betegei esetében ez a különbség már szignifikáns lett. A 16. héten az eredmény a kombinációs végpont esetében is gyakorlatilag megegyezett ezzel. Az LDL-koleszterin-, összkoleszterin- és triglicerid-szérumszintek erőteljes csökkenését észlelték, miközben emelkedett a HDL-koleszterin-szint. A 10 mg rosuvastatinkaron az LDL-koleszterin-szint erőteljesebb csökkenését regisztrálták, mint a nem rosuvastatint szedő betegcsoportokban ($p < 0,0001$); az összes koleszterin szérumszintjének csökkenését vizsgálva az eredmény hasonló volt ($p < 0,0001$, kivéve a 20 mg atorvastatinkaron, ahol a $p < 0,01$).

A különböző statinkezelési csoportokban a metabolikus szindróma jelenléte – mint előre meghatározott alcsoport – nem befolyásolta az LDL-koleszterin-szint célértékét elérők arányát, az LDL-koleszterin, összes koleszterin és nem HDL-koleszterin szintjének csökkenése mértékét. Metabolikus szindrómában a trigliceridszint csökkenése és a HDL-koleszterin-szint emelkedése nagyobb mértékűnek bizonyult, mint a metabolikus szindróma jegyeit nem hordozó betegcsoportban.

Biztonságosság

A vizsgálat során nyolc beteg hunyt el, négyen cardiovascularis esemény következtében, két beteg malignoma, egy-egy pedig pneumonia, illetve subdurális haematoma miatt. Egyik halálokot sem tudták összefüggésbe hozni az alkalmazott statinterápiával. A myalgia ritka előfordulása (1,9% a nyolcadik, 0,9% a 16. hét végén) megegyezett az egyes kezelési csoportokban. Myopathia nem lépett fel. A normális felső határát tízszeresen meghaladó kreatináz-emelkedés két tünet-

mentes betegen jelent meg, s perzisztált a vizsgálat teljes ideje alatt; egyikük a 20 mg atorvastatint, másikuk a 10 mg rosuvastatint szedők közé tartozott. A transzaminázszintek nem emelkedtek szignifikánsan.

Következtetések

A szerzők véleménye szerint a nagy cardiovascularis rizikójú betegcsoportban a statinkezeléssel hatéko-

nyan biztosítható az LDL-koleszterin, illetve a kombinációs koleszterin (LDL-koleszterin+összes koleszterin) célértéke, és jól javítható általában a lipidprofil. A változások a metabolikus szindróma jelenlététől függetlenül észlelhetők. A szokásos dózisú statinokhoz képest a kis dózisnak tekinthető napi 10 mg rosuvastatin szignifikánsan előnyösebbnek bizonyult az előre meghatározott célértékek elérése és számos esetben az egyes lipidösszetevők csökkentése során egyaránt.

Kommentár

Rosuvastatin a Földön

Azóta, hogy megtervezték a MERCURY I tanulmányt, alaposan módosultak a lipidcélértékek, hiszen a nagy rizikójú csoportban az 1,8 mmol/l LDL-koleszterin-szint elérését javasolják (5). A célértékek elérése azonban nagy nehézségbe ütközik; egy hazai felmérés szerint 2004-ben csupán a betegek negyedénél érték el a vérzsírok terápiás célértékeit (6). A rosuvastatin egy olyan újonnan bevezett molekula, amely speciálisan és szelektíven kötődik a 3-hidroxi-3-metilglutaril koenzim A reduktáz (HMG-CoA) enzimhez, s talán éppen ezért a többi statinhoz képest erőteljesebben gátolja annak működését (7). Ebből adódhat az a tapasztalás, hogy miközben hasonló a mellékhatásprofiljuk, a statinok közül kiemelkedik az LDL-koleszterin-szintet csökkentő és a HDL-koleszterin-szintet emelő hatása. A GALAXY program részeként több tanulmány már befejeződött, ezek közül

a MERCURY I értékes adatokkal szolgál az antilipidkezelés megtervezéséhez, hiszen a rosuvastatin adása során a metabolikus szindróma jelenléte nem befolyásolja az elérendő célértékeket, s más statinokkal összevetve azonos mellékhatásprofil mellett nagyobb hatékonyságot észleltek.

Egy 16 hetesre tervezett tanulmány eredményei nyilván nehezen vehetők össze a több éven keresztül vezetett, kemény végpontú morbiditás- és mortalitásvizsgálatokkal. A rosuvastatin terápiás arzenálba való pontos elhelyezését illetően tehát meg kell várnunk az AURORA, CORONA és JUPITER adatainak feldolgozását. Addig sem kétséges viszont az, hogy a cardiovascularis betegségek fékezésében és megelőzésében a statinok kötelezően rendelt gyógyszerek.

dr. Nagy Viktor

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
II. Számú Belgyógyászati Klinika

IRODALOM

1. Cheng TO. A galaxy of acronyms and GALAXY as an acronym. *Cardiology* 2003;100:156.
2. Schuster H, Fox JC. Investigating cardiovascular risk reduction – the Rosuvastatin GALAXY Programme. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:1187-200.
3. Schuster H, Barter PJ, Stender S, Cheung RC, Bonnet J, Morrell JM, et al. Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy I study group. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J* 2004;147:705-13.
4. Stender S, Schuster H, Barter P, Watkins C, Kallend D; MERCURY I Study Group. Comparison of rosuvastatin with atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving cholesterol goals and improving plasma lipids in hypercholesterolaemic patients with or without the metabolic syndrome in the MERCURY I trial. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:430-8.
5. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. 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.
6. Márk L, Zámolyi K, Pados Gy, Paragh Gy, Ófner P. Célértékek elérése lipidcsökkentő kezelés során – Magyarország 2004. *Orvosi Hetilap* 2005;146:147-52.
7. Kerpel-Fronius S. A statinok biztonságos alkalmazásának klinikai farmakológiai alapjai. *LAM* 2005;15:433-42.