

Paradigmaváltás a koleszterinszint csökkentésében

Dr. Császár Albert,

HM Állami Egészségügyi Központ II. Belgyógyászati Osztály, Budapest

A hazai kardiovaszkuláris mortalitási adatok javuló tendenciája szoros kapcsolatban van a sztatinok egyre elterjedtebb használatával. A kezelés hatékonyságának javítása érdekében fontos hangsúlyozni a célértékek elérésének szükségességét, amely csak a betegek 1/3-ában történik meg. Miután a kombinációs kezelések esetében nincs evidencia, így egyértelmű, hogy a sztatin monoterápiát kell előnyben részesítenünk, amelyet részben az alkalmazott sztatin dózisának emelésével, vagy hatékonyabb sztatin alkalmazásával érhetünk el. A legerőteljesebb LDL-koleszterin csökkentő és HDL-koleszterin emelő hatással a 3. generációs sztatin, a rosuvastatin rendelkezik. Biztonságossága hasonló a többi sztatinhoz, így a kockázat/előny arányát tekintve a legelőnyösebb választást jelenti.

Az intrakoronáriás ultrahanggal végzett analízisek révén elsőként 40 mg rosuvastatint alkalmazó ASTEROID vizsgálat mutatta ki az atheromás plakk regresszió létrejöttét. A korábban döntően csak progressziógátlást jelentő hatások után a regresszió, avagy a kisebb plakkok eltűnése egy új dimenziót hozott az antilipidémias kezelés során, azaz paradigmaváltást figyelhetünk meg a kardiovaszkuláris prevenció területén.

The tendency of improving cardiovascular mortality rate in Hungary is in a strong association with the increasing use of statins. Because only 1/3 of the patient reached target values of lipid guidelines, it is necessary to emphasize the fortification of antilipidemic therapy. The combination therapy is not evidence based the reason why we need either to uptitrate the dosage of statins or to change for a more effective form of statins. Nowadays rosuvastatin, the new 3rd generation form of statins represents the most impressive capacity for LDL-cholesterol lowering and HDL-cholesterol increase. The safety profile of rosuvastatin is not different from other statins, therefore it is the first choice drug regarding the risk/benefit ratio.

Similarly, rosuvastatin (40 mg) treatment was the first which diminished atheroma plaque volume detected by intracoronary ultrasound technique (ASTEROID trial). Earlier results effected only inhibition of plaque progression, but the reached regression or disappearing of small lesions constitutes new dimension and paradigm in the field of cardiovascular prevention with the help of antilipidemic therapy.

A hazai morbiditási és mortalitási adatok áttekintésekor lényeges tudnunk arról, hogy az 1980-as évek közepétől Magyarországon is csökkent a halálozási arány mind a férfiak, mind a nők tekintetében [1]. A lényeges fordulat mellett azonban szembesülnünk kell azzal, hogy mindezeken ellenére – a többi országban található hasonló, avagy még erőteljesebb mérséklődés mellett – így is meglehetősen hátrányos pozícióban vagyunk mind az EU-átlag, mind pedig a környező országok (pl. Ausztria, Csehország) helyzetéhez viszonyítva. A változásoknak megfelelően a születéskor várható élettartam is növekedett, és a 2006-os adatok szerint a férfiaknál ez éppen meghaladja a 68 évet, míg a nők esetében pedig majdnem eléri a 77 évet, ami azonban még mindig elmarad az európai átlagtól. A halálhálók fűzője is hasonló a többi országokéhoz, azaz mind a férfiak, mind a nők esetében a keringési rendszer betegségei jelentik a leggyakoribb halálokat. A szív- és érrendszeri halálozás grafikonját nézve hazánkban és a többi országban is jellegzetes módon meredek csökkenési periódusok figyelhetők meg mind a férfiak, mind a nők esetében, amely valószínűleg részben bizonyos nagyhatású gyógyszercsoportok bevezetésével függ össze. Ezek közül az elmúlt közel évtized során a szív- és érrendszeri betegségek prevenciójában meghatározó bétablokkoló, trombocita aggregáció gátló, ACE-gátló mellett a sztatinok alkalmazása jelentett egy újabb fordulópontot. Az egyes grafikonoknál jól követhető, hogy az 1995 utáni pár éves periódusban kifejezettebben csökkent a vezető halálokat jelentő kórképekkel összefüggésekben lévő mortalitási tendencia. Természetesen a kérdés ennél bonyolultabb, hiszen az életszínvonal összetett javulása ill. a hazai koszorúér sürgősségi ellátó helyek felállítására és kiemelkedő szervezettsége ugyancsak fontos tényezője volt a javulási folyamatoknak.

A sztatinok hatékonysága kiemelkedik a többi 3 terápiás fűzőcsoport eredményességét tekintve. 30-40% közötti kardiovaszkuláris mortalitás csökkenést eredményez mind a primer, mind a szekunder prevenciók vizsgálatok során [2]. Az eddigi sztatin vizsgálatok alapján megállapítható volt, hogy minél nagyobb mértékben csökkentjük az LDL-koleszterin szintjét, annál nagyobb mértékben mérséklődik a kardiovaszkuláris események száma, ennek mortalitása, sőt az esetek többségében az összhálózás mértéke is. A mai napig rendelkezésre álló adatok szerint egyértelműen nem állapítható meg, hogy melyik az a legalacsonyabb LDL-koleszterin szint, amelynél további csökkentés révén ne jutnánk újabb szív- és érrendszeri morbiditási előnyökhöz. A 2. generációs sztatinokkal elért 30-35%-os LDL-koleszterin csökkentés továbbfokozására való törekvés vezetett a 3. generációs sztatinok kifejlesztéséhez, amelynek legfiata-

labb tagja a rosuvastatin. Nagy várakozás előzte meg, hogy a valamelyest eltérő szerkezetű, és így a koleszterin szintézisének kulcsenzimét, a HMG CoA redukáz enzim működését legnagyobb mértékben gátolni képes rosuvastatin vajon milyen LDL-koleszterin csökkentő kapacitással rendelkezik és mekkora kardiovaszkuláris eseményszám csökkenést von maga után?

Az első összehasonlító vizsgálatok eredményei alapján (STELLAR tanulmány) kiderült, hogy bármilyen ekvivalencia dózist veszünk alapul (10, 20, 40 mg), a rosuvastatin erőteljesebb LDL-koleszterin szint csökkentésre képes, és a maximális 40 mg esetén akár 55%-os redukciót hoz létre [3]. Nem kevésbé volt fontos, hogy vajon ilyen erőteljes hatékonyság az irányelvekben megfogalmazott LDL-koleszterin szint célértékek elérésében is előnyt jelent-e, amelyre további vizsgálatok adtak választ. Kiderült, hogy a betegek legnagyobb százalékban a rosuvastatin kezelés során érték el az ATP-III célértéket (76-80%) [4]. Az LDL-koleszterin mellett a másik fontos lipidfrakció, a HDL-koleszterin szint esetében a minél nagyobb koncentráció elérése a cél, hiszen a HDL lipidpartikulum, mint koleszterin akceptor a plakkokból történő koleszterin eltávolítást segíti elő. Ebből a szempontból is lényeges volt, hogy a STELLAR tanulmány szerint a rosuvastatin minden dózistartományban felülmúlta az atorvastatin, a simvastatin és a pravastatin HDL-koleszterin szintet emelő kapacitását [2].

A kiemelkedő mértékű hatékonyság mellett mindig figyelembe kell vennünk, hogy miképpen változik a gyógyszer mellékhatás profilja, hiszen nagyon sokszor egy hasonló tendenciájú fokozódás észlelhető ezen a területen is. A rosuvastatin esetében azonban azt tapasztalták, hogy az előbb említett sztatinokhoz képest a kezelés megszakításához vezető mellékhatások aránya azonos mértékű, azaz 2,9% volt (a többi sztatin esetében is 2,5-3,2% közötti van a mellékhatások előfordulási aránya) igen nagyszámú felmérés alapján [5]. A gyógyszer interakciók mértéke is megfelelt a többi sztatinnál észleltekkkel.

A rosuvastatinnal elért lipid paraméterekre vonatkozó hatásokat összefoglalva megállapítható, hogy a jelenleg leghatékonyabb sztatinról van szó, és az ekvivalencia dózisban kifejtett jóval kedvezőbb LDL-koleszterin csökkentő hatása mellett legerőteljesebb a maximális dózisa (40 mg). Lényeges további előnyeként mutatkozott az ugyancsak kiemelkedő HDL-koleszterinszint emelő hatás, amely különösképpen az atorvastatinnal szemben volt kifejezett. A tolerabilitás és a biztonsági profil a forgalomban lévő sztatinokhoz képest hasonló mértékű százalékos nagysága arra engedett következtetni, hogy – a nagyobb hatékonyságot alapul véve – egy relatíve biztonságosabb sztatin kezelési formát jelent.

A nagyobb hatékonyságú és relatív biztonságosabb 3. generációs új sztatinvegyület antilipidémiás palettán való helyének meghatározásához ismernünk kell, hogy milyen az elfogadott lipid célérték megvalósítása napjainkban? Az ATP-III USA-beli állásfoglalást alapul véve lényegében már közel 5 éve megfogalmazásra került, hogy a primer prevenció területén a szérum koleszterinértéknek 5 mmol/l, míg az

LDL-koleszterinnek 3 mmol/l alatti értéke a kívánatos [6]. A szekunder prevenció, tehát a kardiovaszkuláris eseményeken átesettek vonatkozásában az összkoleszterinnek 4,5 mmol/l, míg az LDL-koleszterinnek 2,5 mmol/l alatti értéke lenne hasznos, ill. az eseménnyel rendelkező, de kifejezetten nagy kockázatúak (elsősorban a cukorbeteg és a dohányos esetében) még alacsonyabb, azaz 3,5 mmol/l összkoleszterin- és az 1,8 mmol/l LDL-koleszterinszint, vagy ez alatti érték ajánlott.

A kezelési megfontolások áttekintő értékeléséhez hozzátartozik, hogy vajon hány százalékban érjük el ezeket a célértékeket, és ebben a vonatkozásban mérvadóak az EUROSPIRE vizsgálatsorozat adatai [7]. A legutolsó, 2007-es 3. felmérése szerint hazánkban a szekunder prevencióhoz sorolandó betegek közel 60%-ánál nem érjük el a 4,5 mmol/l-es összkoleszterin célértéket. Több hazai felmérés is megerősítette ezeket a kedvezőtlen arányokat. Európa több országát érintő analízis szerint a jelenség általános, de a magyarországi helyzet a legkedvezőtlenebb. Az elemzések hasonlóképpen érdekes fejezete, hogy a koleszterin csökkentése szempontjából a sztatinok – jöllehet hatékonyságuk egyértelműen bizonyított – alkalmazási aránya sem közelíti meg a száz százalékot.

A hétköznapi gyakorlat jellemzői alapján tehát az erőteljesebb koleszterin csökkentés, azaz a célértékek minél nagyobb százalékban való elérése szükséges. A kezelési szokásokat tekintve ugyancsak mindennapos jelenség, hogy kis dózissal történik a kezelés indítása, majd a dózis emelése, titrálása elmarad. Ezt a hiányos orvosi „compliance”-t súlyosbítja természetesen a betegek rossz gyógyszereszedési szokása (hazai adatok szerint – Molnár Márk, OEP – a betegek mintegy 20-30%-a különböző okok miatt nem szedi a felírt gyógyszert, amely a hatékony kezelés jelenlegi legnagyobb gátját jelenti). A továbblépést tehát a dózis emelése, avagy hatékonyabb sztatin vegyület alkalmazása jelentheti. Ebből a szempontból a rosuvastatin terápia előtérbe helyezése lehet napjaink egyik új választása különösképpen akkor, ha relatív megbízhatóságát is figyelembe vesszük. A mellékhatások csekélyebb előfordulása miatt a kombinációs terápia (sztatin+ezetimib, sztatin+fibrát, sztatin+egyéb vegyületek) előtérbe helyezése is felvetődött és sajnálatos módon igen nagy teret is kapott a hazai kezelési struktúrában, jöllehet sem az etetimib, sem a fibrát kombináció esetében semmiféle bizonyíték nincs ezek mortalitás csökkentő hatékonyságáról. Az etetimib esetében még jó pár évig nem is várhatunk kemény végpontú adatokra, míg a simvastatin + fenofibrát kombinációról kiderült, hogy nem jelent további előnyt a sztatin monoterápiához képest [8].

Maradjunk azonban a megfelelő evidenciákkal bíró sztatin kezelés előnyben részesítésénél, és itt is a már említett hatékonyabb és biztonságosabb forma, a rosuvastatin használata jelenthet megoldást!

A rosuvastatin, mint egy új sztatin vegyület esetében nem az osztályhatást szükséges ismételt bizonyítani, hanem új kérdések megválaszolását kell az ezzel történő vizsgálatoknak megcélozniuk! Ennek egyik példája az intrako-

ronáriás ultrahanggal (ICUS) végzett atheroma változás követése. Az invazív katéterezést jelentő ICUS technika lehetővé teszi, hogy a koronária erek adott szakaszára vonatkoztatottan az érfalban lévő plakkok méretét számítógéppel meghatározzuk. Az ASTEROID vizsgálat [9] kapcsán 40 mg rosuvastatin hatását elemezték ISZB-ben szenvedő betegeknél, és a két éves kezelés után mérföldkövet jelentő eredményesség volt észlelhető, azaz az atheroma mérete regrediált. A jelentős fokú, az esetek nagy részében 50%-ot meghaladó LDL-koleszterin szint csökkentés mellett jelentkező atheroma megkisebbedés azért kiemelkedő, mert a korábbi vizsgálatok során döntő mértékben a progresszió különböző fokozatú hátráltatása volt csak elérhető. A regresszió, a plakkok méretének csökkenése, ill. adott kisebb méretű plakkok esetleges eltűnése már az ateroszklerózis gyógyításának új dimenzióját célozza, azaz paradigmaváltást jelent.

A rosuvastatin terápiás eredményességének megítélése kapcsán a másik új megközelítés az ateroszklerózis folyamatában szerepet játszó gyulladás aktivitásának befolyásolhatóságával van összefüggésben. Ismert, hogy az érlemezés kialakulásában és fenntartásában a koleszterinnek döntő szerepe van, azaz a koleszterin lerakódás kapcsán kiváltott gyulladásos reakció szempontjából a koleszterinszint meghatározó tényező. A „kis aktivitású”, folyamatos gyulladásos folyamat súlyossága (azaz fennállási ideje, kiterjedése és a progressziója) egyéb rizikófaktorok jellegétől is függ (pl. dohányzás, cukorbetegség, magas vérnyomás betegség, obezitás, genetikai terheltség). Tehát adott koleszterinszint esetén a kiváltott gyulladás mértéke és így az ateroszklerózis veszélyessége eltérő lehet. Régóta léteznek törekvések olyan paraméter megtalálására, amely jelezheti a kérdéses gyulladás állapotát. Az elmúlt 10 év megfigyelései alapján a szérum CRP szint mérsékelt emelkedése bizonyítottan összefüggésbe hozható az érfali gyulladás előrehaladtával, így az ateroszklerotikus plakkok instabilitásával és ruptura hajlamával, azaz az infarktus veszélyeztetettségével. Nem véletlenül merült fel, hogy magas CRP szintű egyéneknél nemcsak epidemiológiai összefüggések, hanem a sztatín kezelés kapcsán is történjenek megfigyelések. Ennek oka, hogy nemcsak az LDL-koleszterin csökkentésében, hanem az ettől részben független gyulladásos folyamatok visszaszorításában is szerepet játszó, igen erőteljes

gyulladáscsökkentő tulajdonsággal bíró sztatínok vonatkozásában is szükséges lenne tapasztalatokat szerezni. A JUPITER vizsgálat a 60 éven felüli, közel normális LDL-koleszterin szintű (3 mmol/l átlagértékű), egy vagy két rizikófaktorral rendelkező, tehát kevésbé veszélyeztetett, kardiovaszkuláris eseménymentes, azonban emelkedett CRP szintű egyéneknél elemezte 20 mg rosuvastatin hatékonyságát a kardiovaszkuláris események és mortalitás vonatkozásában [10]. Megdöbbentő módon a 2. év letelte előtt már olyan kifejezett mortalitás csökkenés (44%-os) jött létre a rosuvastatinnal kezelt körében, hogy a vizsgálatot fel is függesztették. Természetesen a rosuvastatin erőteljesen csökkentette az LDL-koleszterin és a CRP szintet is. Miután a vizsgálatnak nem volt több ága, így összegezve az állapítható meg, hogy normális koleszterinszintű, 60 év feletti, csekély rizikójú egyéneknél (ún. „JUPITER beteg”) a 20 mg rosuvastatin kezelés kifejezetten előnyös, amelyet 2010 februárjában az FDA indikáció bővítésként el is fogadott az új sztatín esetében. Érthető módon megfogalmazódik a kérdés, hogy a CRP, vagy az LDL-koleszterin veendő-e figyelembe? A válasz csak egyféleképpen adható meg, azaz a primer prevenció területén normálisnak vélt (5 mmol/l) összkoleszterin szint mellett az emelkedett CRP szint egy olyan rizikóstatuszt jelent, amelynél a rosuvastatin kezelés mindenféleképpen előnyös. Feltételezhető, hogy hasonló kiindulási koleszterinszint esetén a létrehozott ilyen nagymértékű LDL-koleszterin csökkentés normális CRP szint esetén nem okoz ilyen mértékű hasznot. Egyértelműnek látszik viszont az a következtetés, hogy minden egyes LDL-szint esetén a párhuzamosan emelkedett CRP szint rizikófaktoros jelét és mielőbbi, valamint kifejezettebb sztatín kezelést sürget. Továbbra is nyitott marad az a kérdés, hogy milyen alacsony LDL-koleszterin értéknél veszi mindez érvényét?

Összefoglalva tehát megállapítható, hogy a 3. generációs sztatínok új tagja a legerőteljesebb LDL-koleszterin csökkentő és HDL-koleszterin emelő hatékonysággal bír, megőrzött biztonságossággal. A rosuvastatin egyedülálló az ateroszklerotikus plakk visszaszorítása, megkisebbitése szempontjából, és jelenleg egyedül ennek a sztatinnak bizonyított a hatékonysága a normális koleszterinszintű, de emelkedett CRP szinttel bíró, viszonylag kevés kockázattal rendelkező egyének primer prevenciójában.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Józán P.: Fordulat a halandóságban és az életkilátásokban; epidemiológiai korszakváltás, *Orv Hetil.* 2003;144(10):451-60.
- [2] McClure DL, Valuck RJ, Glanz M, Hokanson JE: Systematic review and meta-analysis of clinically relevant adverse events from HMG CoA reductase inhibitor trials worldwide from 1982 to present, *Pharmacoeconom Drug Sat.* 2007;16(2):132-43.
- [3] Jones PH, Davidson MH, Stein EA, MO, Bays HE, MO, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW for the STELLAR Study Group: Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses (STELLAR Trial), *Am J Cardiol* 2003;92:152-160.
- [4] Shepherd J, Hunninghake DB, Barter P, McKenney JM, Hutchinson HG.: Guidelines for Lowering Lipids to

- Reduce Coronary Artery Disease Risk: A Comparison of Rosuvastatin with Atorvastatin, Pravastatin, and Simvastatin for Achieving Lipid Lowering Goals, *Am J Cardiol* 2003;91(suppl):11C-19C
- [5] Brewer HB Jr.: Benefit-Risk Assessment of Rosuvastatin 10 to 40 Milligrams, *Am J Cardiol* 2003; 92(suppl):23K-29K
- [6] Grundy SM, Cleeman JI, Merz C, Noel B, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program: Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines, *Circulation*. 2004;110(2):227-239.
- [7] Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. EUROASPIRE Study Group: Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries, *Lancet*. 2009;373(9667):929-40.
- [8] The ACCORD Study Group, Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus, *N Engl J Med* 2010, 10.1056/NEJMoa1001282 NEJM.org
- [9] Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM.: Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial, *JAMA* 295 (2006), pp. 1556-1565.
- [10] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group: Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein, *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195-207.

A SZERZŐ BEMUTATÁSA



Dr. Császár Albert, egyetemi tanár, az MTA doktora. Szakképesítést szerzett kórbonctan, kórszövettan, belgyógyászat, diabetológia, geriátria, lipidológia, klinikofarmakológia szakmákban. Korábban az Országos Gyógyintézeti Központ Belgyógyászati Osztályán volt

osztályvezető főorvos, jelenleg az Állami Egészségügyi Központ II. Belgyógyászati Osztályának osztályvezető főorvosa. Tudományos munkáiban az érlemezésedés szempontjából alapvető diszlipidemiák genetikai okainak feltérképezésével foglalkozik. A Magyar Kardiológusok Társasága Metabolikus Munkacsoportjának vezetője.

Speciális neuroendoszkópos műtétek élőben

Koponyán belüli neuroendoszkópos, úgynevezett minimál invazív technológiával végrehajtott műtétet követhettek végig élőben az érdeklődők a Debreceni Egyetem Idegsebészeti Klinikáján. A speciális eljárás során a hagyományosnál kisebb metszést ejtenek a koponyán, és az endoszkópos kamera segítségével tárják fel az operálni kívánt területet. Az így végrehajtott műtétek esetében jelentősen lerövidülhet a műteti idő, és a betegek is sokkal kisebb terhelésnek vannak kitéve.

A Debreceni Egyetem Neuroendoszkópos Idegsebészet Nemzetközi Alapkurzusa keretében élőben, kivetítőn keresztül speciális neuroendoszkópos műtétet nézhettek végig az orvostanhallgatók és az érdeklődők 2010. április 13-án. A látványos beavatkozást a két világhírű szakember – Prof. Robert Reisch (Head of the Center Endoscopic and Minimally Invasive Neurosurgery, Zurich) és Prof. Bognár László (igazgató, Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Idegsebészeti Klinika) – minimál invazív beavatkozással végezte, ami azt jelenti, hogy a speciális eljárás során a hagyományosnál kisebb metszést ejtettek a koponyán, és egy endoszkópos kamera segítségével vizualizálták a gyógyítani kívánt területet.

Az ilyen neuroendoszkópos műtétek esetében jelentősen lerövidül a műteti idő, és a betegek is sokkal kisebb terhelésnek vannak kitéve, magyarázta Prof. Bognár László, a DE OEC Idegsebészeti Klinika igazgatója. A neuroendoszkópiával minimálisra csökkenthető a szövődmények kockázata, ezért olyan rendkívül súlyos betegségeknek alkalmazzuk, mint az elzáródásos kamratágulat, a fejlődési rendellenességből származó agykamratágulat, a koponyalapi tumorok, de az agyalapi mirigyek jóindulatú daganatai és az agyalapi verőértágulat is operálható ezzel a módszerrel, tette hozzá a szakember. A DE OEC Idegsebészeti Klinikáján az elmúlt 5 évben megszerzett jelentős szakmai tapasztalat tette lehetővé, hogy az Aesculap Akadémia által meghirdetett kurzusra a világ minden tájáról érkezzen a tanulni vágyó nemzetközi hallgatóság.