

Dr. Palik Éva

# A lipidcélértékek elérésének nehézségei – mi lehet a célravezető kezelés?

## A lipidcélértékek

A statinok megjelenése óta a lipidekkel kapcsolatos ismereteink egyre bővülnek. Ezek alapján az egyre újabb ajánlások egyre alacsonyabb LDL-koleszterin- és trigliceridszintet, illetve egyre magasabb HDL-koleszterinszintet jelölnek meg célul, miközben betegeink nem elhanyagolható részében már korábbi célértékek elérése is gondot okozott. A 2001-es EUROASPIRE II vizsgálat alapján a magas rizikójú betegek több mint egyharmada nem részesül lipidcsökkentő kezelésben Európa-szerte. Ez az arány remélhetőleg azóta javult, de a 2004-ben végzett REALITY vizsgálat<sup>7</sup> során, Magyarországon azt találták, hogy a legalább egy éve koleszterincsökkentőt szedők közül is csak 21% (minden 5. beteg) van célértéken. Ennek oka részben az, hogy nem minden beteg kerül feltitrlásra azok közül, akik nem érik el a célértéket kezdődőzissal. Hogy ez miért van így? Egyrészt a magas koleszterinszint közvetlenül nem (vagy csak extrém esetekben) okoz panaszt. Ezért, ha egy magát egészségesnek érző embernél véletlen szűrés során kiderül a magasabb érték, nem biztos, hogy jelentkezik kontroll vizsgálatra. Másrészt sajnos a folyamatosan változó célértékek világában az orvosok sem mindig naprakészek abban, hogy az adott betegnél milyen értéket is kellene elérni. A másik probléma az, hogy a betegek gyakran még dózis-emeléssel sem érik el a célértéket, mert a jelenleg rendelkezésre álló statinoknál a hatás nagyobb része már a kezdődőzissal kialakul (LDL csökkenés 24 – 50%), az adag minden további duplázásával csak kb. 6%-kal nagyobb LDL csökkenésre számíthatunk, és ez nem mindig elegendő.

De milyen célértéket is kell elérni? 2005 novemberében zajlott Budapesten a 2. Magyar Terápiás Konszenzus Konferencia. Itt a korábban már ismert rizikócsoporthoz mellett bevezették a nagyon magas rizikójú csoport fogalmát. Ide azok a betegek tartoznak, akiknél már kialakult szív- és érrendszeri betegség, és emellett még egy súlyos rizikótényező (pl. diabetes mellitus) is jelen van.

Ebben a csoportban a célértékek: össz-koleszterin 3.5 mmol/l, LDL: 1.8 mmol/l.

A többi rizikócsoporthoz az LDL célértékek nem változtak:

magas rizikójú csoport: LDL-koleszterin < 2.5 mmol/l

közepes rizikójú csoport: LDL-koleszterin < 3.4 mmol/l

alacsony rizikójú csoport: LDL-koleszterin < 4.1 mmol/l

## Kezelési lehetőségek

Milyen lehetőségeink vannak arra, hogy betegeink elérhessék a célértéket? A legelső ilyen kezelést az epesavkötő gyanták jelentették, de mostanra szerepük a felnőttgyógyászatban visszaszorult az alacsony compliance, valamint az egyéb gyógyszerek felszívódását befolyásoló hatásuk miatt. A probucol a HDL-t befolyásolja kedvezőtlenül, és szintén interferálhat egyéb gyógyszerek felszívódásával. A nikotinsav jelentős mértékben emeli a HDL szintet, de LDL csökkentő hatása elmarad a statinokétól. A gyorsan felszívódó készítményeknek számos kellemetlen mellékhatásuk van (pl. flush), elhúzódó hatású készítmény megjelenése a közeljövőben várható. A fibrátok alkalmazása elsősorban magas trigliceridszintek esetén javasolható. Magas koleszterinszint, különösen a magas LDL-koleszterinszint esetén az elsőként választandó gyógyszerek a statinok. Alkalmazásukat a szív- és érrendszeri betegségek prevenciójában számtalan nagy vizsgálat támasztja alá. Gondot jelent viszont, hogy a célértékeket sok

esetben még a maximális dózissal sem lehet elérni, ezért van szükség még hatékonyabb gyógyszerek kifejlesztésére.

## A rosuvastatin szerepe a lipidcsökkentésben

A rosuvastatin a statinok családjának legújabban forgalomba került tagja. Alkalmazása javasolt primer hiperkoleszterinémiában (IIa típus, beleértve a heterozigóta familiáris hiperkoleszterinémiát) szenvedő betegeknél, valamint kevert dyslipidaemia (IIb típus) esetén is. A rosuvastatin alkalmazása javasolt továbbá homozigóta familiáris hiperkoleszterinémiában szenvedő betegek kezelésére diéta és egyéb lipid-csökkentő terápia kiegészítéseként (pl. LDL-apheresis). A rosuvastatin a többi statinhoz hasonlóan a hidroximetilglutaril (HMG) – redukáz aktív helyének HMG kötő részéhez kapcsolódik, de több kötéssel, mint a többi statin<sup>1</sup>. Hatékonysága is kiemelkedő. A STELLAR vizsgálat<sup>2</sup> egy dózis-összehasonlító vizsgálat volt, melynek során a rosuvastatin minden dózisa hatékonyabbnak bizonyult, mint a komparátor statinok (atorvastatin, simvastatin, pravastatin) azonos adagja. A rosuvastatin kezdődőzisa (10 mg) hatékonyabb volt, mint 20 mg atorvastatin, 40 mg simvastatin vagy 40 mg pravastatin, a kezdődőzissal 10-ből 8 ember elérte az LDL-C célértéket. Mivel a mindennapi tapasztalat azt mutatja, hogy a betegek egy része nem kerül dózistitrlásra, különösen fontos, hogy minél többen érhék el kezdődőzissal a célértéket. A vizsgálatból az is kiderült, hogy a rosuvastatin szignifikánsan emeli a HDL-szintet, és ez a hatás a teljes dózistartományban megfigyelhető. A gyógyszer trigliceridszint csökkentő hatása sem elhanyagolható, megfelel az atorvastatinénak, és szignifikánsan jobb, mint a simvastatiné vagy a pravastatiné. A kiváló hatékonyságot a későbbi vizsgálatok is megerősítették.

Dr. Palik Éva  
Semmelweis Egyetem  
III. Belgyógyászati Klinika  
1125 Budapest, Kútvölgyi út 4.

A rosuvastatint az átlagos betegpopuláció mellett vizsgálták olyan betegcsoportokban is, ahol az alacsony LDL célérték elérése hagyományosan nehéz. Ilyenek azok a betegek, akiknél már kialakult szív- és érrendszeri betegség, vagy ennek rizikóekvivalenseként 2-es típusú diabetes mellitus. Ilyen betegcsoportokban végzett vizsgálatok során szignifikánsan több beteg érte el kezdő dózissal (10 mg) rosuvastatinnal a célértéket, mint 10 mg atorvastatinnal.<sup>3</sup> Az URANUS célértéktől kezdve titráló vizsgálat 2-es típusú diabetesesekben minden dózis mellett igazolta a rosuvastatin LDL-re gyakorolt kedvezőbb hatását az atorvastatinhoz képest, míg a HDL-re és a trigliceridszintre gyakorolt hatás hasonló volt.<sup>6</sup>

Egy másik nehezen kezelhető betegcsoport a familiáris hiperkoleszterinémiasok csoportja. A homozigótaforma általában már gyermekkorban felismerésre kerül, és gyakran van szükség lipid aferezisre, gyógyszeres kezeléssel önmagában ritkán kezelhető. Ilyen esetekben is szóba jöhet a rosuvastatin alkalmazása. A betegség ritka volta miatt nagy vizsgálatok nem történtek, de esetbemutatók alapján rosuvastatin kezelés mellett az aferezis gyakorisága csökkenthető, a lipidszintek normalizálódhatnak, a betegségre esetenként jellemző xanthomák eltűnhetnek.<sup>4</sup> A betegség heterozigóta formája sokkal gyakoribb, rendszerint felnőttkorban kerül felismerésre. Ezek a betegek gyakran beleolvadnak a nem familiáris primer hiperkoleszterinémiasok tömegébe. Azonosításuk azért fontos, mert egy magasabb rizikójú csoportot képviselnek (rendszerint nem csak a magas koleszterinszint, de a korai szív- és érrendszeri halálozás is családi halmozódást mutat), ezért a célértékük is alacsonyabb lehet, mint amit egyszerű rizikófaktor számolás alapján gondolnánk. Másik fontos jellemzője ennek a betegcsoportnak, hogy diétával nem, vagy csak igen csekély mértékben befolyásolható, mivel a betegség nem a túlsúllyal vagy az életmóddal függ össze. Gyógyszeres kezelésre tehát várhatóan mindenképpen szükség van. A kihívás nagy, mivel rendszerint a kiindulási érték is magasabb, mint egy átlagos dyslipidaemiásé. Egy nemzetközi klinikai vizsgálat során<sup>5</sup> 623 ilyen beteg került ran-

domizálásra. A kötelezően titráló vizsgálatban minden dózis esetében több beteg érte el az LDL célértéket rosuvastatinnal, mint atorvastatinnal. A trigliceridszintre gyakorolt hatás tekintetében nem volt különbség a két szer között, de minden más vizsgált lipidparaméterre a rosuvastatin gyakorolt kedvezőbb hatást.

Visszafordítható-e az atherosclerosis – kérdezik gyakorta betegeink. Korábban azt gondoltuk, hogy a már kialakult elváltozások nem szüntethetők meg, legfeljebb a progresszió lassítható. Ahogy egyre jobb intravaszkuláris vizsgálómódszerek állnak rendelkezésre, úgy derült ki, hogy az atherosclerotikus plakkok regrediálni is képesek, de ehhez legalább 50%-os LDL csökkenésre van szükség. A rosuvastatin klinikai vizsgálati programja alapján erre gyakran már a kezdődózissal képes, dózistitrálás után pedig akár 63%-os LDL csökkenés is elérhető.

### **Pleiotrop hatások**

A statinok nemcsak a lipidszinteket változtatják, számos egyéb kedvező hatásuk is van. Azokat a hatásokat, amelyek nem a lipidcsökkentés útján befolyásolják az atherosclerost, pleiotrop hatásoknak nevezzük. Bebizonyosodott, hogy az akut vaszkuláris események nem az érszűkület mértékével, hanem a plakk stabilitásával vannak összefüggésben. Instabilnak vagy vulnérabilisnak nevezünk egy plakkot, ha a fibrózis sapkája elvékonyodott, alatta gyulladásos sejtek találhatók, lipidmagva viszont nagyméretű. Ezek a plakkok kisebb külső behatásra is képesek megrepedni, bennük a vérrel kapcsolatba kerülve thrombotikus reakciót indukál. Ezért a heveny szív- és érrendszeri betegségek megelőzésében fontos a plakkok stabilitásának fokozása. A statinok csökkentik a sejtadhéziós molekulák és a gyulladásos citokinek szintjét, ezáltal mérséklék a plakk környezetében a gyulladásos aktivitást. A gyulladásos aktivitás legkönnyebben vizsgálható paramétere a C-reaktív protein (CRP), melynek emelkedett szintje jól korrelál a jövőbeni kardiovaszkuláris események rizikójával. A statinok a fibrózis sapkát esetleg elvékonyító mátrix metalloproteázok expresszióját is csökkentik. A thrombocyták aggregációs képessége csökken,

mert az ADP bontó aktivitás nő, és a metabolikus szindrómában oly gyakran tapasztalt véralvadási eltérések (thrombotikus irányba történő eltolódás) csökkennek.

A rosuvastatin klinikai vizsgálati programjában a pleiotrop hatásokat is vizsgálják, még folyamatban van egy 15000 beteg bevonásával indult vizsgálat, a JUPITER. Ebben a placebo-kontrollos vizsgálatban olyan személyek kapnak rosuvastatint, akiknél az LDL szint alapján nem lenne még szükség statinkezelésre, a magasabb kardiovaszkuláris rizikót náluk az emelkedett CRP szint jelenti. A vizsgálat elsődleges végpontja a szív- és érrendszeri események primer prevenciója. Ha a vizsgálat véget ér, választ kapunk arra, hogy a CRP szint csökkentésével mért antiinflammatorikus hatásnak mekkora a szerepe a kardiovaszkuláris események megelőzésében.

### **Mellékhatások**

A cerivastatin forgalomból történő kivonása óta fokozott figyelem övezi a statinok mellékhatásait. A rosuvastatin az első olyan statin, amelyet a cerivastatin visszavonása óta forgalomba hoztak, ezért különös érdeklődés kísérte. A klinikai vizsgálati programban a mellékhatások gyakorisága nem különbözött a többi statintól, és a forgalomba hozatal óta eltelt idő is ezt támasztja alá. A mellékhatások rendszerint enyhék, spontán szűnnek, általában nem szükséges a kezelés abbahagyása. A gyakoribb mellékhatások: a hepatikus, a vázizom és a vesehatások. A transzamináz szintek szignifikáns emelkedése ritkán fordul elő. A mellékhatás gyakorisága csökkenthető, ha a statinkezelés bevezetése előtt májfunkciós vizsgálatok történnek, illetve ha rendszeres alkoholfogyasztóknál és aktív májbetegség esetén nem alkalmazunk statint, vagy csak a kockázat – haszon gondos mérlegelése után. A májbetegségek között külön kategóriát képez a nem alkoholos steatosis hepatis. Ez az eltérés gyakran fordul elő a metabolikus szindróma részeként, az elhízás szövődeményeként. A májenzim eltérésre jellemző az alkalikus foszfatáz és a gamma-glutamil transzferáz emelkedése. A betegeknél rendszerint dyslipidaemia is fennáll, de a társuló májenzimemelkedés miatt sokan

tartanak a statinkezeléstől. Ebben a körképben a statinok, köztük a rosuvastatin alkalmazása nem ellenjavallt. Egy vizsgálat során rosuvastatin kezelés mellett nemcsak a lipideltérések csökkentek, hanem a májenzimemelkedés is mérséklődött, mellékhatást nem észleltek<sup>8</sup>.

A vázizom eredetű mellékhatások gyakorisága is hasonló volt rosuvastatin mellett, mint a többi statin esetében. A myalgia (CPK emelkedés nélküli izomfájdalom) a leggyakoribb izom-mellékhatás. Ez rendszerint spontán, a kezelés megszakítása nélkül megszűnik. Myopathia (CPK emelkedéssel járó izomtűnetek) < 0.1%-ban fordul elő, rhabdomyolysis még ennél is ritkábban. A myopathia gyakorisága csökkenthető, ha a kezelés megkezdése előtt kiszűrjük a veszélyeztetett személyeket. A leggyakoribb myopathiára hajlamosító eltérés a hypothyreosis. Ez a betegség a koleszterinszintet is emeli, így hiperkoleszterinémias betegeinknél mindenképpen érdemes megnézni, nem szekunder eltérésről van-e szó. Ha igazolódik a pajzsmirigy alulműködés, először a megfelelő szubsztitúciót kell beállítani. Ha a koleszterinszint a jól szubsztituált betegben továbbra is magas, akkor a statinkezelés megkezdhető. A vázizom eredetű mellékhatások minimalizálására fontos a hajlamosító tényezők kizárása mellett a rendszeres ellenőrzés. A CPK azonban nagyobb izommunka (izomláz) esetén is megemelkedhet, ezért hívjuk fel betegeink figyelmét arra, hogy a laborkontroll előtti napon ne végezzenek megerőltető fizikai munkát.

Minden statin, így a rosuvastatin mellett is előfordul átmeneti, tubuláris eredetű proteinuria. Ez a

tubuláris sejtekben található HMG-CoA reduktáz gátlásával kapcsolatos, rendszerint spontán megszűnik, nem szükséges a kezelés megszakítása és nem függ össze vesebetegséggel. A klinikai vizsgálatok során a kezelt betegek vesefunkciója a megfigyelési időszak alatt inkább javult.

### A GALAXY program

A GALAXY Program egy olyan klinikai vizsgálati program, ami a rosuvastatin hatását vizsgálja az atherogén dyslipidaemiára, az atherosclerosis progressziójára és a kardiovaszkuláris morbiditásra és mortalitásra. Jelenleg 7 vizsgálat fejeződött be, és 12 vizsgálat van folyamatban. A lipidprofilra gyakorolt hatás szempontjából a befejeződött vizsgálatok alapján a rosuvastatin hatékonyabb, mint az azonos, és esetenként magasabb adagú atorvastatin (és egyéb statinok), és több ember éri el vele a célértéket. A rosuvastatin hatékonyságát többféle betegpopulációban vizsgálták, többek között metabolikus szindrómás betegekben, szekunder prevencióss betegekben és 2-es típusú diabeteses betegekben is. A kedvező hatás mindegyik betegcsoportban igazolódott.

A klinikai végpontú vizsgálatok közé tartozik a már korábban említett JUPITER. Más vizsgálatok olyan betegcsoportokban nézik a rosuvastatin hatékonyságát, amelyekről kevesebb adattal rendelkezünk. Ilyenek a végstádiumú veseelégtelenségben szenvedők vagy a krónikus szívelégtelenségben szenvedők.

A rosuvastatin egy hatékony, új gyógyszer az atherogén dyslipidaemia kezelésében. Lehetősé-

get ad arra, hogy az atherosclerosis regressziójához szükséges 50%-os LDL csökkenést már a kezdődőzissal elérhessük. Ezzel az adaggal 10 betegből 8 elérheti a célértéket. A HDL-t és a trigliceridszintet is kedvezően befolyásolja, így az atherogén dyslipidaemia több paraméterére egyszerre gyakorol pozitív hatást. Hatékonysága a hagyományosan nehezen kezelhető betegcsoportokban: 2-es típusú diabetesesekben, familiáris hiperkoleszterinémiásokban is bizonyított. Klinikai vizsgálati programja folyamatosan bővül.

### Irodalomjegyzék:

1. ES Istvan, J Deisenhofer: *Structural Mechanism for Statin Inhibition of HMG-CoA Reductase*. Science 2001, 292:1160-4
2. Jones PH, et al. *Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses (STELLAR Trial)* Am J Cardiol 2003;93:152-160
3. Kritharides L. *Reducing low-density lipoprotein cholesterol – treating to target and meeting new European goals*. Eur Heart J Suppl 2004;6(Suppl A):A12-A18
4. Lind S et al. *Autosomal recessive hypercholesterolaemia: normalization of plasma LDL cholesterol by ezetimibe in combination with statin treatment*. J Intern Med 2004; 256:406
5. EA Stein et al *Comparison of Rosuvastatin Versus Atorvastatin in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia*. Am J Card 2003, 92: 1287-1293
6. C Berne et al *Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study*. Cardiovascular Diabetology 2005, 4:7
7. Márk L és mtsai. *Célértékek elérése lipidcsökkentő kezelés során – Magyarország 2004*. Orv Hetil 2005;146:147-52
8. Antonopoulos S et al: *Rosuvastatin as a novel treatment of non-alcoholic fatty liver disease in hyperlipidemic patients* Atherosclerosis 184 (2006) 233-234.