



AZ OXFORDI EGYETEM ÁLTAL VÉGZETT HEART PROTECTION STUDY (HPS) ZOCOR-RAL ÖSSZEFOGLALÓ A LEGNAGYOBB SZTATINVIZSGÁLATRÓL

DR. SORONCZ-SZABÓ TAMÁS, Orvostudományi szolgáltatások vezetője

A brit Medical Research Council (MRC) és a British Heart Foundation (BHF) által szponzorált, és az Oxfordi Egyetem Clinical Trial Service Unit-ja (CTSU) által tervezett és levezényelt HPS vizsgálat eredményeit – az American Heart Association (AHA) 2001 novemberi tudományos ülésén elhangzott előzetes bejelentés után – a *Lancet* folyóirat 2002. július 6-i számában tették közzé.¹

A vizsgálati protokoll részletei, az eredmények és egyéb információk olvashatók a CTSU honlapján is.² További adatokat a fő alappublikációból³, a cukorbeteg alcsoport alappublikációjából⁴, továbbá a vizsgálat klinikai koordinátora, Jane Armitage által tavaly az European Society of Cardiology XXIII. kongresszusán, Stockholmban tartott előadásból⁵ nyerhetünk (ez utóbbi háromban természetesen nincs még szó az eredményekről).

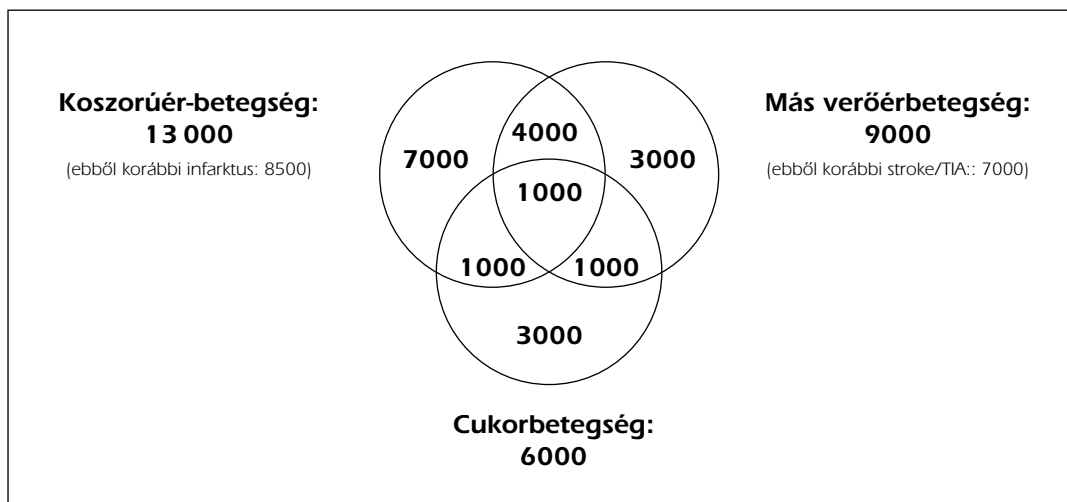
A HPS felépítésének és eredményeinek összefoglalása

A vizsgálatba bevont 20 536 beteg mintanagyságát tekintve hozzávetőleg megfelel Balatonfüred vagy Kőszeg városok és környékük teljes lakosságának. A résztvevők megoszlását az alapbetegség (beválasztási diagnózis) szerint a következő ábra szemlélteti (kerekített számok):⁶

Az 1x40 mg ZOCOR-t azért választották az 1x20 mg ZOCOR helyett, mert egy előkészítő tanulmányban (Oxford Cholesterol Study, a HPS „pilot study”-ja), mely-

ben 3 éven át kezeltek 621 beteget, az LDL-koleszterinszint csökkentésében a 40 mg szignifikánsan hatásosabbnak és ugyanolyan biztonságosnak bizonyult.⁷

A HPS vizsgálat az ún. pragmatikus tanulmányok közé tartozik, ami azt jelenti, hogy a példátlanul nagy betegszám és költségek miatt minimálisra próbálták csökkenteni a bevételi kritériumokat és az adminisztrációt, és a betegeket a szokásos kezelőorvosuk gondozta teljes döntési szabadsággal (bár az erre kiképzett vizsgálati nővérek, illetve egy éjjel-nappal hívható vizsgálati koordinátor orvos volt a segítségükre).



CSOPORTOK KÖZÖTTI ÁTKERESZTEZŐDÉS

Igen széles rizikóprofilú betegpopuláció

A kezelőorvos szabadsága, valamint a Skandináv Szimvasztatin Túlélési Tanulmány (4S) időközben napvilágra kerül eredményei⁸ miatt a HPS alatt folyamatosan egyre több placebóra randomizált beteg szedett vizsgálaton kívüli sztatint, mely a követés utolsó éveiben kb. 1/3-ot tett ki (a vizsgálat 5,3 éve alatt átlagosan 17%-uk). A vizsgálaton kívül sztatindra állított betegek is többségében ZOCOR-t szedtek.¹ A korábban már infarktuson átesett betegek (a HPS-populáció 41%-át kitevő, 8510 beteg) az átlagosnál is nagyobb arányban szedtek vizsgálaton kívüli sztatint a placebo csoportban,¹ sőt kisebb részben a ZOCOR-csoportban is,^{1, 4} hiszen időközben (a 4S vizsgálatban^{8, 9}) igazolódott a ZOCOR mortalitáscsökkentő hatása, amiről minden kezelőorvost és beteget értesítettek. A vizsgálat titkosított (kettős vak) volta miatt nem derült ki, hogy melyik beteg kap a vizsgálati besorolásnak megfelelően ZOCOR-t, ezért az orvos nekik is felírhatta vizsgálaton kívül.

A ZOCOR-csoportban az 5,3 éves kezelés alatt átlagosan 85%-os volt a sztatinszedés (vagyis a betegek 85%-a szedte be az előírt gyógyszer legalább 80%-át),^{1, 4} ami a pragmatikus szervezés ellenére jó compliance-re utal.

A két csoportban tehát a sztatint szedők aránya (a vizsgálat alatt átlagosan kb. 85% a ZOCOR-csoportban, kb. 17% a placebo csoportban) között 67% volt a különbség.¹ A nem ilyen pragmatikus, szorosabban kontrollált vizsgálatokban (mint amilyen a 4S volt) megközelíthető a teljes beteggyüttműködés (ZOCOR-csoportban 100%, placebo csoportban 0% sztatinszedés). Így a HPS-ben a csoportok ún. „átkereszteződése” miatt az eredeti besorolás szerinti elemzés eredménye a tisztán elérhető hatás 67%-át (kb. 2/3-át) mutatja.¹ Magya-

rán, az átkereszteződés beszámításával a ZOCOR tiszta hatásossága mintegy másfélszer nagyobbak adódna.¹ Természetesen a betegeket átkereszteződéstől függetlenül, az eredeti besorolás alapján („intention-to-treat”) elemezték (vagyis a placebo csoportba randomizáltak akkor is placebo szedőnek számítottak az elemzéskor, ha szedtek sztatint is, míg a ZOCOR-csoportba randomizáltak akkor is ZOCOR-szedőnek számítottak az elemzéskor, ha abbahagyták a ZOCOR szedését).¹ A bemutatott eredmények tehát a valós hatást meglehetősen konzervatívan közelítik (alulbecslik).^{1, 2}

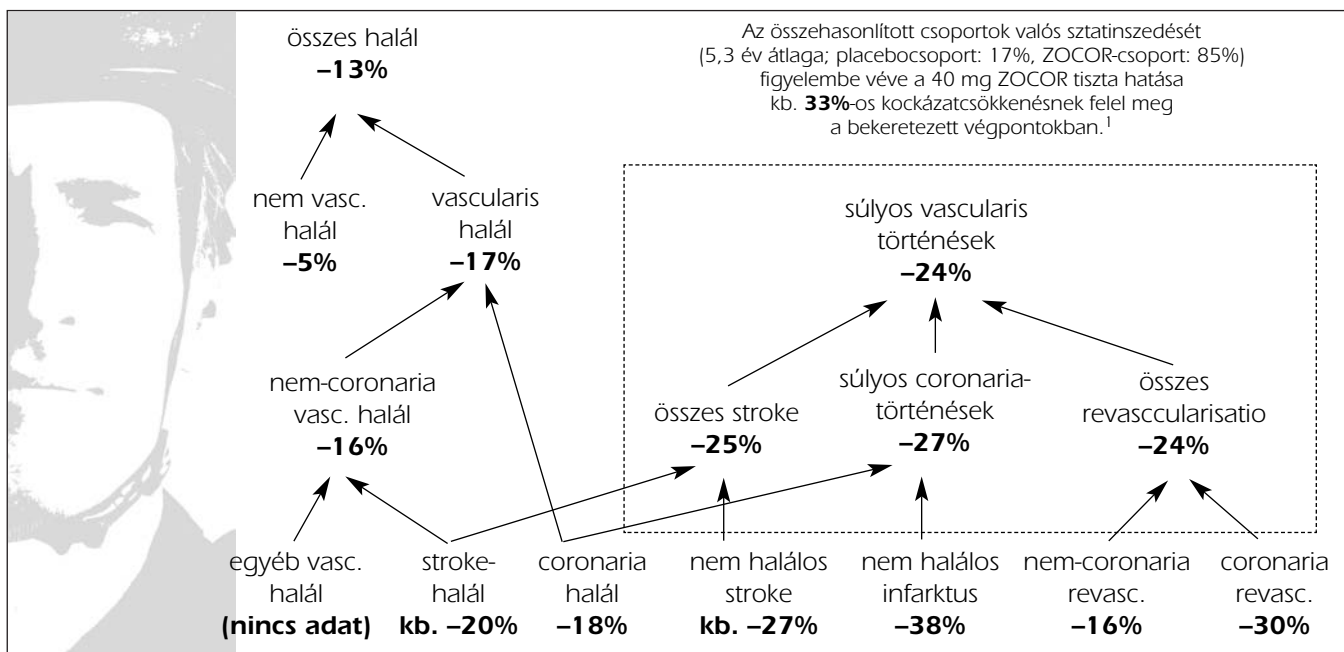
EREDMÉNYEK

A ZOCOR kardiovaszkuláris rizikócsökkentő hatása független a kiindulási koleszterinszinttől

A ZOCOR a placebohoz (és a vizsgálaton kívül szedett sztatinokhoz) képest az alábbi kockázatcsökkenéseket okozta (az ábra egyben mutatja a kombinált végpontok összetevőit is):¹

Ezek a számadatok koleszterinszinttől, nemtől, kortól és egyéb kezelésektől függetlenül érvényeseknek bizonyultak (formális heterogenitási elemzéssel is alátámasztva).¹

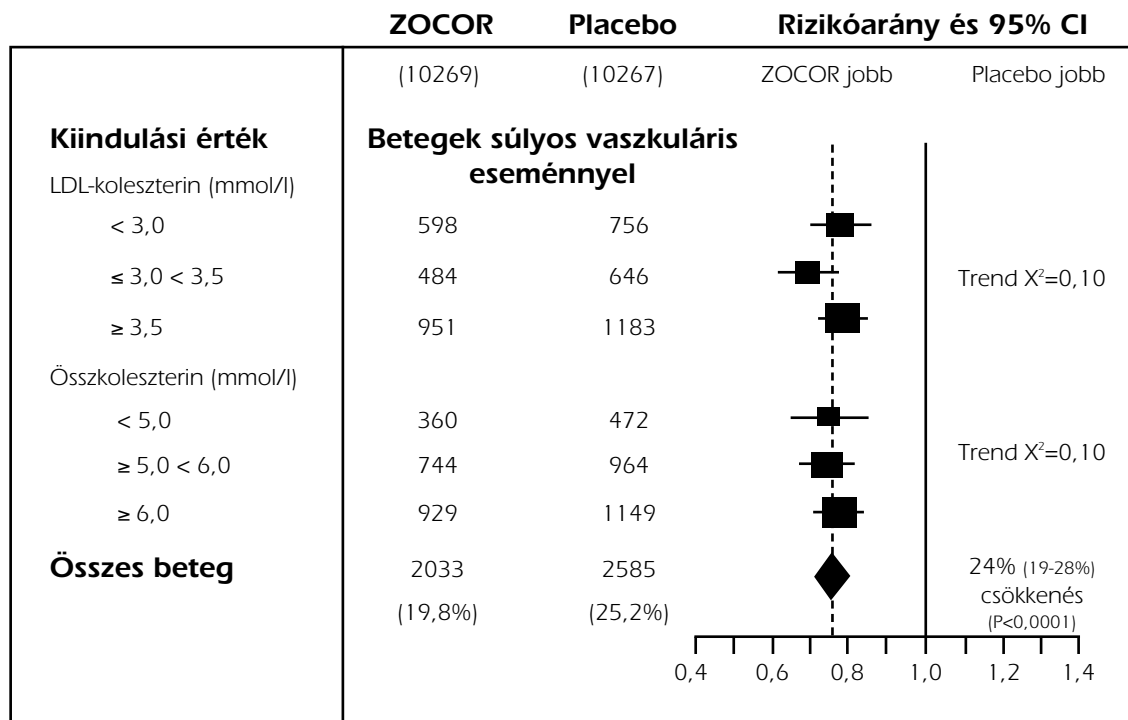
Figyelemre méltó, hogy az **alap-koleszterinszinttől nem függ** ez a megelőző hatás, így még a vizsgálat befejezéséig normális koleszterinszintűnek tartott (Európai irányelvek¹⁰ szerint LDL-C <3,0 mmol/l, össz-Chol <5,0 mmol/l) betegeknek is a ZOCOR „hozza” a 24% körüli (a csoportok átkereszteződését figyelembe véve kb. 33%-os) kockázatcsökkenést a súlyos vaszkuláris eseményekben, heterogenitás nélkül. Ilyen normális koleszterinszintű populációban korábban nem álltak rendelkezésre adatok.



A ZOCOR alacsony LDL-C-szint (<3,0 mmol/l) esetén is csökkentette a rizikót

A <3,0 mmol/l-es kiindulási LDL-koleszterinszintű betegek (n≈6800) mellett ugyanez a kockázatcsökkenés

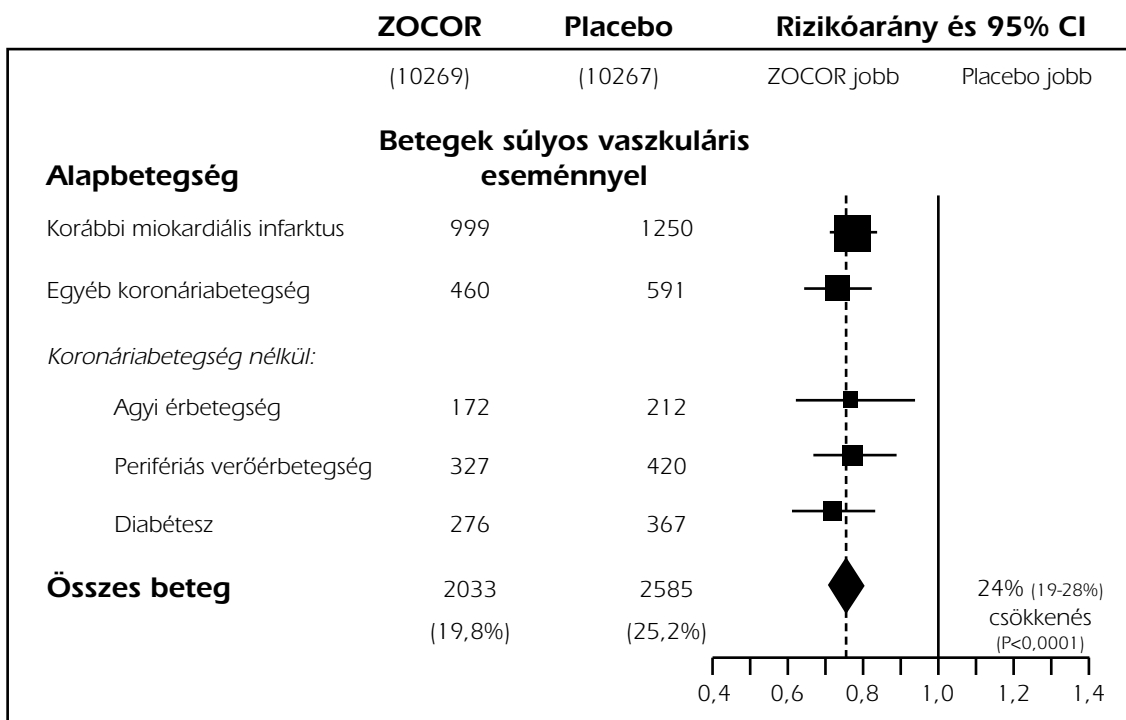
volt tapasztalható (súlyos vaszkuláris eseményekben) az amerikai irányelv¹ szerint szekunder prevencióban normális koleszterinszintűnek számító, <2,6 mmol/l-es LDL-koleszterinszinttel rendelkező betegek esetén is (n≈3400).¹



A ZOCOR hatása az alapbetegségtől függetlenül érvényesült

A ZOCOR hatása az **alapbetegségtől függetlenül** érvényesült. Vagyis az atherosclerosis lokalizációjától

(coronaria, carotis, femoralis) függetlenül, sőt a coronaria-atherosclerosis nélküli cukorbeteg esetében is ugyanazt a 24% körüli (az átkereszteződés beszámításával kb. 33%-os) kockázatcsökkenést okozza a súlyos vaszkuláris eseményekben.^{1, 3}



ZOCOR-kezeléssel elkerülhetők a súlyos vaszkuláris események

A ZOCOR-kezelés kockázatcsökkentő hatásának abszolút számértékei: 1,3

	20 000 beteg 5 éves ZOCOR-kezelése alatt elkerülhető súlyos vaszkuláris események* száma:
Infarktuson átesett betegek	2000
Egyéb koszorúérbetegek	1600
Cukorbeteg	1400
Stroke-on átesett betegek	1400
Egyéb perifériás érbetegek	1400

* halálos és nem halálos infarktus vagy stroke, vagy revaszkularizáció

Ugyancsak először van megbízható eredményünk a **cukorbeteg** (n≈6000), a **nők** (n≈5000), továbbá a **65 éven felüliek** (n≈9500) és a **70 éven felüliek** (n≈5800) kockázatának hasonló mértékű, kb. egyharmadával történő csökkentéséről.

A ZOCOR szignifikánsan ($p \leq 0,0003$) lassította a **vesefunkciók** romlását is (a kreatininszint emelkedését és a számított GFR romlását).



A **mellékhatásokban** nem volt lényeges különbség:^{1, 3}

	ZOCOR 40 mg (n=10269)	Placebo (n=10267)
GPT-emelkedés (felső határérték 4-szerese fölé)	0,42%	0,31%
CK-emelkedés (felső határérték 10-szerese fölé)	0,11%	0,06%
Izompanaszok, a betegek jelentése alapján*	33%	33%
Rhabdomyolysis	0,05%	0,03%

* A betegek figyelmét felhívták a lehetséges izompanaszok bejelentésének fontosságára. Izompanaszok miatt mindkét csoportban a betegek 0,5%-a hagyta abba a kezelést.³

Amint Salim Yusuf (számos nagy kardiológiai tanulmány – pl. SOLVD, OASIS, HOPE, CURE – fő vizsgálója) a HPS-hez fűzött kommentárjában¹² megjegyzi: a

40 mg ZOCOR biztonságossága „jobb, mint az aspirin, ami jelenleg vény nélkül kapható.”

EREDMÉNYEK CUKORBETEGEKNÉL

A ZOCOR a cukorbeteg kardiovaszkuláris anamnézisétől függetlenül csökkentette a súlyos vaszkuláris események kockázatát

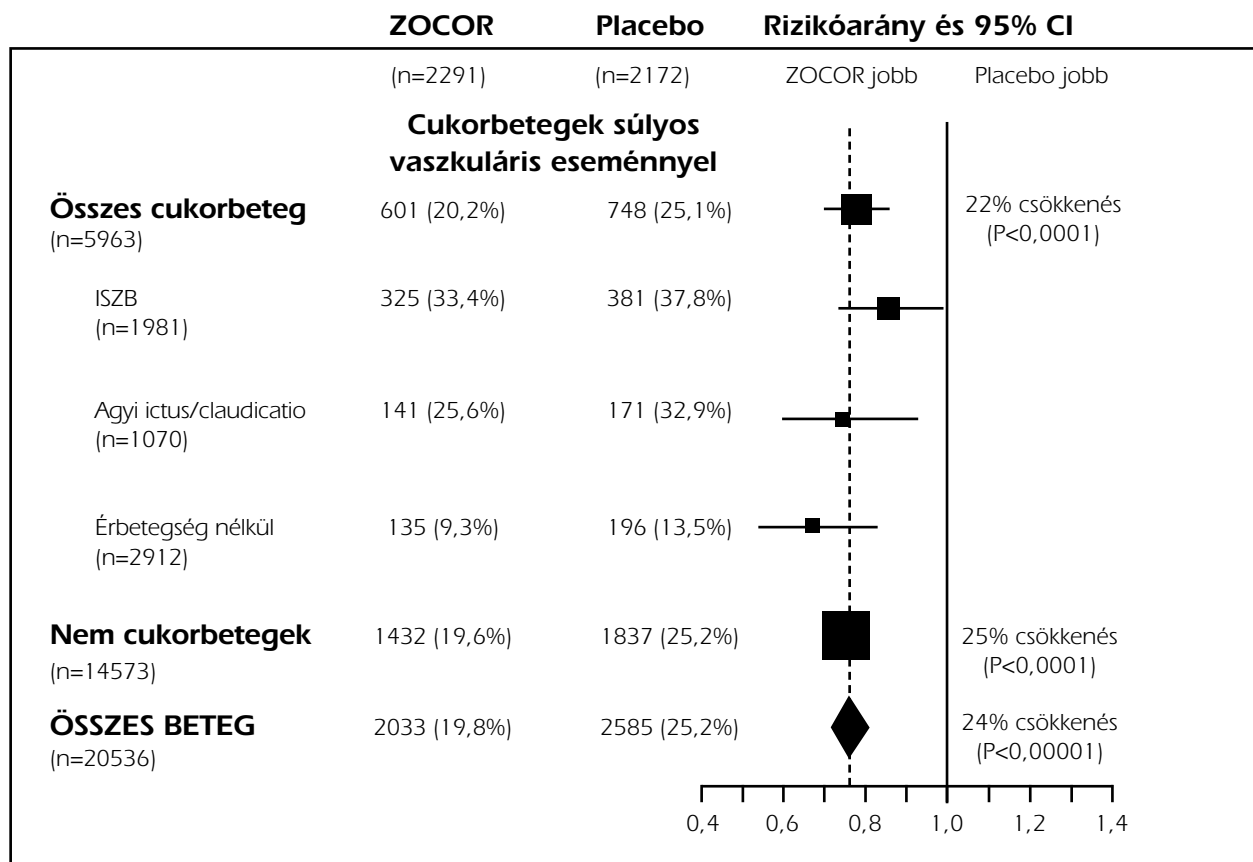
A HPS-ben a közel 6000 (n=5963) cukorbeteg megoszlása az alábbiak szerint alakult:

- Manifeszt atherosclerosis: ~3000, ebből
 - koszorúérbetegséggel: ~2000

- coronarián kívüli (carotis, femoralis) atherosclerosis: ~1000

Manifeszt atherosclerosis nélkül: ~3000 (Ez a csoport teljesen negatív kardiovaszkuláris anamnézisével)

A nem koszorúérbeteg diabéteszesek morbiditási/mortalitási kockázatának csökkentéséről a HPS előtt nem volt adat semmiféle lipidcsökkentővel. Ebben a speciális populációban először a HPS igazolta, hogy a ZOCOR csökkenti a súlyos vaszkuláris történések kockázatát:²



ZOCOR-kezeléssel a cukorbeteg élete meghosszabítható

Látható, hogy a ZOCOR a cukorbeteg kardiovaszkuláris anamnézisétől függetlenül produkálta a súlyos vaszkuláris események kockázatának 25% körüli (az átkereszteződés beszámításával kb. 33%-os) csökkenését, hasonlóan a nem cukorbeteg populációhoz. Az eredmények a kisebb eseményszámok miatt nagyobb szórást mutatnak, de statisztikailag homogénnek bizonyultak a nem cukorbeteg eredményeivel.² A HPS először szolgáltat adatokat arra is, hogy a cukorbeteg túlélése meghosszabbítható a ZOCOR-ral végzett komplex lipidmódosító kezeléssel. A mortalitás csökkenése a vaszkuláris halálokok csökkenésének volt köszönhető (a nem vaszkuláris halálokok kockázatát a kezelés nem befolyásolta).¹³

A ZOCOR hatása független volt a vércukorkontrolltól

(a HbA_{1c}-szintektől), a cukorbeteg fennállásának idejétől, kortól, nemtől, testtömegindextől, illetve a hipertónia fennállásától is.² A cukorbeteg körében homogén kockázatcsökkenés mutatkozott, függetlenül a különböző kiindulási vérzsírparaméterektől (LDL, HDL, LDL/HDL, non-HDL, TG, ApoB/ApoA₁).² Ezen adatok alapján diabéteszeseknél a ZOCOR normokoleszterinémia és negatív atheroscleroticus anamnézis esetén is indikált.

A HPS-ben először sikerült a lipidszintekre (és számtalan más paraméterre) ható gyógyszer súlyos vaszkuláris eseményeket megelőző hatását igazolni az alábbi betegpopulációkban és kimeneteleken:²

- Közel 3000, **érbetegség nélküli** (teljesen negatív kardiovaszkuláris anamnézisével) cukorbeteg körében elért 33%-os (az átkereszteződés beszámításával kb. 44%-os) kockázatcsökkenés.¹⁴

- Több mint 1000, **coronaria-érbetegség nélküli atheroscleroticus** (stroke-on vagy TIÁ-n átesett, vagy más okkluzív verőérbetegségben szenvedő) cukorbeteg – a fenti ábráról leolvasva – kb. 25%-os (az átkeresztződés beszámításával kb. 34%-os) kockázatcsökkenés.
- A közel 6000 **cukorbeteg** körében az **alsó végtagi makrovaszkuláris szövődmények** (revaszkularizációk, lábszárfekélyek és amputációk) kockázatát (kb. 20%-os csökkenés az átkeresztződés beszámítása nélkül). Ez a ZOCOR egyik egyedülálló új indikációja.

A ZOCOR vesefunkciók romlását lassító hatása a cukorbeteg körében is jelentkezett.²

REFERENCIÁK

1. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9326): 7-22.
2. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
3. <http://www.ctsu.ox.ac.uk/~hps/> Az eredmények diágorai: http://www.ctsu.ox.ac.uk/~hps/hps_slides.shtml és http://www.ctsu.ox.ac.uk/~hps/hps_diabetes_slides.shtml
4. MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: early safety and efficacy experience. *Eur Heart J* 1999; 20(10): 725-741.
5. Armitage J, Collins R. Need for large scale randomised evidence about lowering LDL cholesterol in people with diabetes mellitus: MRC/BHF heart protection study and other major trials. *Heart* 2000; 84(4): 357-60.
6. Armitage J. Előadás az Európai Kardiológiai Társaság XXIII. kongresszusán, Stockholm, 2001. szept. 1-5.
7. Keech A, Collins R, MacMahon S, Armitage J, et al. Three-year follow-up of the Oxford Cholesterol Study: assessment of the efficacy and safety of simvastatin in preparation for a large mortality study. *Eur Heart J* 1994; 15(2): 255-69.
8. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344(8934): 1383-1389.
9. Pedersen T R, Wilhelmsen L, Faergeman O, Strandberg TE, et al. on behalf of the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Follow-up study of patients randomised in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) of cholesterol lowering. *Am J Cardiol* 2000; 86(3): 257-262.
10. European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, European Society of Hypertension, International Society of Behavioural Medicine, European Society of General Practice/Family Medicine, European Heart Network. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-1503.
11. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-97.
12. Yusuf S. Comment to „The MRC/BHF Heart Protection Study: preliminary results.“ Conference report by Owen OG. *Int J Clin Pract* 2002; 56(1): 53-56.
13. Corresponding authors. Comments on the MRC/BHF Heart Protection Study. *Lancet* 2003; 362: 744-746.
14. Corresponding authors. MRC/BHF Heart Protection Study. *Lancet* 2002; 360: 1780-1784.

ERŐTEJES HATÁS, BIZONYÍTOTT TÚLÉLÉS



DAGANATOS BETEGSÉGEK EPIDEMIOLÓGIÁJA
ÉS EPIDEMIOLÓGIAI MEGHATÁROZÓINAK
VIZSGÁLATA

DR. CSÁKI CSILLA-DR. BORSI JÓZSEF

