

Na Americkom kardiologickom kongrese zažiaril ASTEROID

11. – 14. marec 2006, Atlanta, USA

Ateroskleróza je chronické progresívne ochorenie, ktoré charakterizuje kontinuálna akumulácia ateromatóznych plakov v arteriálnej stene. Za ostatných 20 rokov sa významne rozvinula antiaterosklerotická liečba, najmä liečba statínmi. Sú to účinné antiaterosklerotické látky, ktoré blokujú tvorbu cholesterolu (najmä LDL-CH častíc). Nepoznáme dnes optimálnu koncentráciu LDL-CH častíc v sére na „zabrzdzenie“ vývoja aterosklerózy a/alebo i pre „regresiu“ tohto deja, hoci pracujeme už dlhší čas s princípom (daným výsledkami mnohých klinických štúdií) „čím nižšie (s LDL-CH v sére), tým lepšie (tým menej kardiovaskulárnych príhod)“. Guideliny nám dnes odporúčajú dosiahnuť „intenzívnejšiu“ cieľovú hladinu LDL-CH v sére ($\leq 1,8$ mmol/l) vo veľmi vysoko rizikovej skupine chorých.

V súčasnosti sme aj svedkami zlepšenia „zobrazovacích metód“ v oblasti vyšetrovania účinnosti antiaterosklerotickej liečby. Iničiálne klinické štúdie siahali ku kvantitatívnej koronárnej angiografii alebo karotickému ultrazvukovému vyšetrovaniu stavu/progresie aterosklerotického deja. Nedávno tieto dve modalities vystriedal IVUS (intravaskulárny ultrazvuk), ktorý je dokonale vhodný na posudzovanie stavu koronárnej aterosklerózy. Ide o precíznu reprodukovateľnú metódu charakterizovania stavu aterosklerotického zaťaženia koronárneho systému, ktorou možno posúdiť i zmenu tohto zaťaženia, t. j. progresiu a regresiu. Doteraz najúčinnejšie antiaterosklerotické liečebné prístupy (užívajúce pri liečbe silné statíny) preukázali v najlepšom prípade spomalenie či pozastavenie progresie aterosklerózy. Žiadna veľká klinická štúdia nepreukázala jasne regresiu aterosklerózy v koronárnom systéme (s použitím IVUS vyšetrenia).

Hypotézou štúdie ASTEROID (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound – Derived Coronary Atheroma Burden) bolo, že vysoko účinná statínová liečba (preto rosuvastatín v dávke 40 mg denne), ktorá výrazne zníži sérovú koncentráciu LDL-CH (so súčasným výrazným zvýšením sérovej koncentrácie HDL-CH, čo rosuvastatín dokáže), môže viesť až k regresii koronárnej aterosklerózy, hodnotenej metódou IVUS.

Vstupné kritériá na zaradenie pacientov do štúdie: osoba ≥ 18 rokov, indikácia ku koronárnej angiografii (kvôli klinickým ťažkostiam) so zistením minimálne jednej obštrukcie (s aspoň ≥ 20 % zúžením lumenálneho diametru), cieľová koronárna artéria vybratá na vyšetrenie IVUS nebola predtým a ani teraz vystavená angioplastike a stenóza bola < 50 % lumenálneho diametru v segmente s minimálnou dĺžkou 40 mm. Išlo o statín-naivných pacientov (t. j. v poslednom roku neúžívali aspoň posledné tri mesiace statíny). Pretože všetky zaradené osoby trpeli prítomnosťou ICHS, nebolo etické randomizovať časť týchto pacientov k nízkodávkovému hypolipidemickému režimu. Čiže všetci pacienti boli rovnako liečení a zisťo-

val sa rozdiel v sérových hladinách lipidov pred liečbou a po dvoch rokoch liečby a súčasne sa analyzoval i stav koronárnej aterosklerózy podľa IVUS vyšetrenia.

Nábor pacientov v štúdiu prebiehal v období november 2002 – október 2003. Skrínovaných bolo 1 183 pacientov, z ktorých 507 spĺňalo všetky vstupné a vylučovacie kritériá. 158 pacientov nebolo zahrnutých do IVUS analýzy z rozličných dôvodov („strata“ pacientov v priebehu štúdie, prerušenie liečby zo strany pacienta alebo lekára, nežiaduci účinok lieku, nemožnosť kvalitného IVUS vyšetrenia, iné dôvody). Celkovo ukončilo štúdiu 349 pacientov. Liečba pacientov trvala dva roky. Pacienti mali tieto vstupné charakteristiky: priemerný vek (58,5 roka), 70 % muži, 97 % belosi, priemerná hmotnosť pacientov (85,5 kg), BMI (28,4), výskyt hypertenzie (96 %), diabetu (13,2 %), anamnéza akútneho koronárneho syndrómu (17,2 %) a prekonaného infarktu myokardu (24,6 %). Liečba pacientov: aspirín (83,7 %), ACE inhibítory (53,3 %), sartany (18,3 %), nitráty (85,1 %) a beta-blokátory (84,2 %). *Výsledky* boli veľmi prekvapivé a zaujímavé.

1. *Ovplyvnenie laboratórnych parametrov:* a) priemerná hodnota sérového LDL-CH počas liečby rosuvastatínom bola 1,6 mmol/l (pokles od vstupnej úrovne o 53,2 %, asi 75 % pacientov dosiahlo hladinu LDL-CH $< 1,8$ mmol/l, b) priemerná hladina sérového HDL-CH počas liečby rosuvastatínom bola 1,3 mmol/l (zvýšenie oproti vstupnej úrovni o 14,7 %), c) priemerný pomer LDL-CH/HDL-CH sa pri liečbe priaznivo redukoval z hodnoty 3,2 na hodnotu 1,3, d) ostatné lipidy: pokles celkového sérového cholesterolu bol o 33,8 %, pokles sérových triglyceridov o 14,5 %, pokles apolipoproteínu B o 41,5 %, zvýšenie apolipoproteínu A-1 o 8,9 %. 2. *Ovplyvnenie parametrov koronárnej aterosklerózy* (t. j. tzv. aterosklerotického objemu) (IVUS parametre). Vo všetkých troch sledovaných parametroch sa dokázala *signifikantná regresia aterosklerózy:* a) zmena percenta aterosklerotického objemu: priemerné klesol objem o 0,98 % (pokles – 0,79 % v mediáne); b) zmena aterosklerotického objemu v najzávažnejšom 10 mm segmente cieľovej koronárnej artérie: objem klesol priemerné o 6,1 mm³ a medián poklesu bol 5,6 mm³, čo predstavuje redukciiu – 9,1 % v mediáne; c) zmena normalizovaného celkového aterosklerotického objemu: priemerný pokles o 14,7 mm³ a medián poklesu bol 12,5 mm³, čo predstavuje redukciiu celkového objemu aterosklerózy v celej koronárnej artérii o – 6,8 % v mediáne; d) zmena percenta aterosklerotického objemu: u 63,6 % pacientov sa dokázala regresia aterosklerózy a u 36,4 % nastala progresia; zmena aterosklerotického objemu v najviac postihnutom 10 mm subsegmente: u 78,1 % pacientov sa dokázala regresia aterosklerózy a u 21,9 % nastala progresia. e) Efekt liečby na parametre IVUS sa zachoval v jednotlivých podskupinách pacientov rozdelených podľa veku (starší/mladší ako vekový medián), pohlavia, BMI (nad/pod medián), u (ne) diabetikov, ako aj v jednotlivých podskupinách

podľa sérových hladín LDL-CH (nad/pod mediánom) a hladín HDL-CH. 3. *Nežiaduce účinky liečby:* a) *rosuvastatín bol dobre tolerovaný*, b) výskyt patologických hodnôt hepatálnych testov bol podobný skúsenostiam v iných rosuvastatínových štúdiách (s maximálnymi dávkami), c) nevyskytla sa rhabdomyolýza. 4. *Výskyt klinických príhod* v tejto (počtom) malej štúdii bol príliš nízky na to, aby sa uskutočnila analýza vzťahu „regresia/progresia koronárnej aterosklerózy verzus mortalita/morbidita“.

Komentár: Táto štúdia má dosah na poznanie patofyziológie vývoja ICHS (a teda koronárnej aterosogenézy) a tiež na poznanie prístupu k liečbe tohto ochorenia. Tradičný prístup (úvaha) hovorí o aterosogenéze ako o neovplyviteľnom progresívnom ochorení, kde prípadne môžeme v najlepšom prípade toto ochorenie (jeho vývoj či progresiu) spomaliť pri najintenzívnejšej liečbe. Táto štúdia však poskytuje optimistickjší pohľad na aterosogenézu. ***Agresívna hypolipidemická liečba môže dokonca zvrátiť proces aterosogenézy, týka sa to ale len takej liečby, ktorá výrazne zníži sérovú koncentráciu LDL-CH, ale ktorá tiež súčasne zvýši hladinu sérového HDL-CH.*** Aj iné štúdie testujú vplyv kombinačnej hypolipidemickkej liečby, ktorá znižuje súčasne LDL-CH a zvyšuje HDL-CH (výsledky budú asi koncom roku

2007). Aj v tejto štúdii sa potvrdila hypotéza „čím nižšie (LDL-CH), tým lepšie“, ale aj „čím vyššie (HDL-CH), tým lepšie“. *Rosuvastatín (Crestor) priaznivo ovplyvňuje obidva parametre sérových lipidov práve správnym smerom a razantne.* *Obmedzenia štúdie:* a) nebola kontrolná skupina (bolo to tak z etických dôvodov). Tento nedostatok štúdie bol nahradený zaslepením investigátora IVUS vyšetrenia (nevedel, koho a v akom slede vyšetruje), b) trvanie štúdie („len“ dva roky) a počty pacientov (malé) nedovolili hodnotiť zodpovedne morbiditu/mortalitu.

Odkaz štúdie – je užitočné a potrebné vysoko rizikovým pacientom s ischemickou chorobou srdca poskytnúť veľmi intenzívnu hypolipidemickú (statínovú) liečbu. Vtedy nastane dokonca aj regresia koronárnej aterosklerózy a malo by sa to (avšak časovo neskôr) prejavíť i poklesom mortality a morbidity na ICHS.

Prof. MUDr. Ján Murín, CSc.
I. interná klinika FN Bratislava
Pracovisko Staré Mesto