

MÁRK LÁSZLÓ DR.¹, HARANGI MARIANN DR.²¹Békés Megyei Központi Kórház, Pándy Kálmán Tagkórház, Kardiológia Osztály, Gyula²Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Nem Önálló Tanszék, Debrecen

LIPIDCSÖKKENTÉS ÉS AKUT KORONÁRIASZINDRÓMA

AZ AKUT KORONÁRIASZINDRÓMA (ACS) A KOSZORÚÉRBETEGSÉG LEGSÚLYOSABB KLINIKAI MEGJELENÉSI FORMÁJA, AMELY MAGÁBAN FOGLALJA AZ INSTABIL ANGINÁT, VALAMINT AZ ST-ELEVÁCIÓVAL NEM JÁRÓ ÉS ST-ELEVÁCIÓVAL JÁRÓ MIOKARDIÁLIS INFARKTUST. MIVEL AZ ALACSONY SÚRÚSÉGŰ LIPOPROTEIN (LOW-DENSITY LIPOPROTEIN, LDL) KRITIKUS SZEREPET JÁTSZIK A KOSZORÚÉR ÉRELMSZESZEDÉSES PLAKKJAINAK KIALAKULÁSÁBAN, A LIPIDSZINTEK OKOZTA KOCKÁZAT JELENTŐS CSÖKKENTÉSE RÉGÓTA AZ ACS-T KÖVETŐ SZEKUNDER PREVENCIÓ EGYIK KULCSKÉRDÉSE. 2019-BEN AZ ESC/EAS A NAGYON NAGY KOCKÁZATÚ BETEGEK SZEKUNDER PREVENCIÓJÁBAN AZ LDL-C-CÉLÉRTÉKET <1,4 MMOL/L-RE CSÖKKENTETTE, ÉS HANGSÚLYOZZA, HOGY LEGALÁBB 50%-OS CSÖKKENÉS IS SZÜKSÉGES EGYIDEJŰLEG. AZ LDL-C-CSÖKKENTŐ KEZELÉS ALAPJÁT A NAGY INTENZITÁSÚ SZTATIN AZONNAL MEGKEZDETT ADÁSA JELENTI. HA A BETEG 4-6 HÉTEN BELÜL NEM ÉRI EL A CÉLÉRTÉKET, A LEGNAGYOBB TOLERÁLHATÓ DÓZISÚ SZTATIN MELLÉ EZETIMIB, VALAMINT EZ UTÁN PCSK9-GÁTLÓ-KEZELÉS AJÁNLOTT. AZONBAN JELENTŐS SZAKADÉK HÚZÓDIK AZ IRÁNYELVEKBE MEGFOGALMAZOTT AJÁNLÁSOK ÉS A VALÓ VILÁG HOSSZÚ TÁVÚ TERÁPIÁS GYAKORLATA KÖZÖTT AZ ACS UTÁNI BETEGEK SZEKUNDER PREVENCIÓJÁBAN, AMI AZ ELÉGTELEN CÉLÉRTÉKELÉSI ARÁNYOKBAN MUTATKOZIK MEG. AZ ALULKEZELÉS OKAI SOKRÉTŰEK, EZEN BELÜL A SZTATINOK OKOZTA MELLÉKHATÁSOK, A SZTATINSZEDÉS TÚLBECSÜLT KOCKÁZATA, A KEZELÉSI KÖLTSÉGEK, A MÁR ALKALMAZOTT LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS MÓDOSÍTÁSÁNAK ELMARADÁSA, VALAMINT A LIPIDCSÖKKENTÉS JELENTŐSÉGÉNEK FEL NEM ISMERÉSE (A BETEGEK VAGY A KEZELŐORVOS RÉSZÉRŐL) A LEGLÉNYEGESEBBEK. A SZERZŐK ÖSSZEFOGLALJÁK A LEGÚJABB TUDNIVALÓKAT A LIPIDCSÖKKENTŐ GYÓGYSZERES KEZELÉSEL KAPCSOLATBAN, AMELYNEK MEGFELELŐ ALKALMAZÁSA A FOLYAMATOS ORVOSI ELLENŐRZÉSSEL ÉS FELVILÁGOSÍTÁSSAL PÁRHUZAMOSAN ELŐSEGÍTHETI AZ ACS-EN ÁTESETT BETEGEK IRÁNYELVEKBE MEGFOGALMAZOTT CÉLÉRTÉKEINEK HATÉKONYABB ELÉRÉSÉT, ÉS JAVÍTHATNÁ E VESZÉLYEZTETETT BETEGPOPULÁCIÓ ÉLETKILÁTÁSAIT.

KULCSSZAVAK: AKUT KORONÁRIASZINDRÓMA, ALACSONY SÚRÚSÉGŰ LIPOPROTEIN, CÉLÉRTÉKELÉS, SZTATIN, EZETIMIB

LIPID-LOWERING MEDICATION AND ACUTE CORONARY SYNDROME. ACUTE CORONARY SYNDROME (ACS) CONSTITUTES THE MOST SEVERE CLINICAL MANIFESTATION OF CORONARY ARTERY DISEASE AND INCLUDES UNSTABLE ANGINA, NON-ST-SEGMENT-ELEVATION, AND ST-SEGMENT-ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION. AS LOW-DENSITY LIPOPROTEIN (LDL) PLAYS A CRITICAL ROLE IN THE DEVELOPMENT OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS LESIONS, OBTAINING A SIGNIFICANT REDUCTION OF THE LIPID-RELATED RISK HAS LONG BEEN A CRUCIAL ASPECT OF SECONDARY PREVENTION FOLLOWING ACS. IN 2019, ESC/EAS LOWERED THE LDL-C GOAL TO <1.4 MMOL/L WITH AN LDL-C REDUCTION OF ≥50% FROM BASELINE IN VERY HIGH-RISK PATIENTS FOR SECONDARY PREVENTION. THE BASIS OF LDL-C-LOWERING THERAPY IS THE PROMPT INITIATION OF HIGH-INTENSITY STATIN. IN CASE OF NON-ACHIEVEMENT OF THE GOAL IN 4–6 WEEKS, BESIDE THE HIGHEST TOLERATED STATIN DOSE AND EZETIMIBE IS RECOMMENDED; AND AS THE THIRD STEP A PCSK9 INHIBITOR CAN BE ADDED. HOWEVER, THERE IS A SIGNIFICANT GAP BETWEEN GUIDELINE RECOMMENDATIONS AND REAL-WORLD LONG-TERM TREATMENT PRACTICES FOR SECONDARY PREVENTION IN POST-ACS PATIENTS, LEADING TO INSUFFICIENT LDL-C GOAL ATTAINMENT RATES. MAIN REASONS FOR THIS UNDERTREATMENT ARE MULTIPLE AND INCLUDE ADVERSE EFFECTS AND OVERESTIMATED RISKS OF STATINS; PERCEIVED COSTS; CLINICAL INERTIA IN CASES OF PREEXISTING LIPID-LOWERING MEDICATIONS, AND THE LACK OF THE ACKNOWLEDGEMENT OF THE LIPID LOWERING (FROM BOTH THE PATIENTS AND THE DOCTORS). THE AUTHORS SUMMARIZE THE LATEST KNOWLEDGE IN LIPID-LOWERING PHARMACOTHERAPIES WHICH ALONGSIDE CONTINUOUS MEDICAL CONTROL AND EDUCATION WOULD ENABLE POST-ACS PATIENTS TO ACHIEVE GUIDELINE-DIRECTED LDL-C TARGETS AND WOULD IMPROVE OUTCOMES IN THIS VULNERABLE POPULATION.

KEYWORDS: ACUTE CORONARY SYNDROME, LOW-DENSITY LIPOPROTEIN, GOAL ATTAINMENT, STATIN, EZETIMIBE

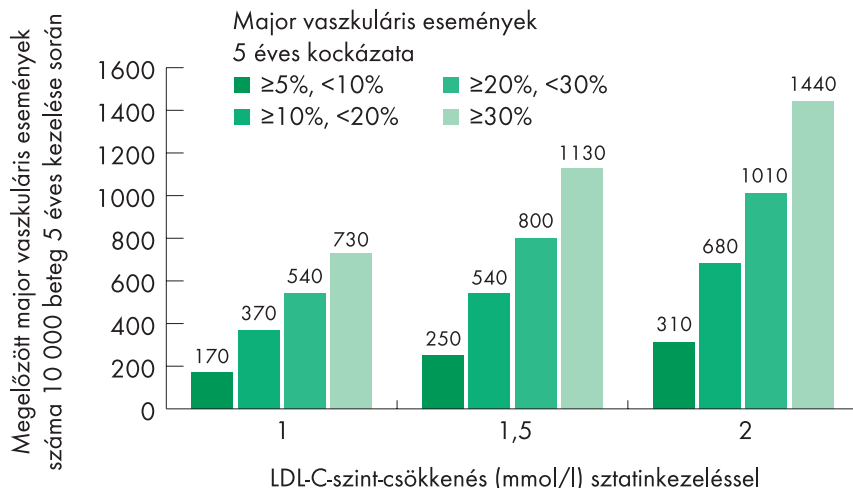
A HATÉKONY LIPIDCSÖK- KENTŐ KEZELÉS JELENTŐ- SÉGE AKUT KORONÁRIA- SZINDRÓMÁBAN

Számtalan klinikai vizsgálat igazolta, hogy az alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin (LDL-C) szintjének csökkentésével kedvezően befolyásolható a kardiovaszkuláris események száma és az összhalálozás. Az LDL-C-t minél jobban és minél tovább csökkentjük, annál kedvezőbb hatás várható. Ugyancsak evidenciaalapú megállapítás, hogy minél nagyobb a kockázat, annál nagyobb a várható haszon (1) (1. ábra).

A kardiológiai gyakorlatban legnagyobb kockázatú csoport az akut koronáriaszindrómán (ACS) átesett betegek. Ide tartoznak az instabil angina, a nem ST-elevációs miokardiális infarktusos (NSTEMI) és ST-elevációs miokardiális infarktusos (STEMI) betegek. Ezek megfelelő kezelése az akut szakban a minél korábban elkezdett perkután koronáriaintervenció (PCI), majd a későbbiek során a rehabilitációjuk és a gondozásuk az egészségügyi rendszer kiemelt jelentőségű feladata. Az utóbbi évtizedekben az ACS okozta halálozás csökkenő tendenciát mutat, de az esetek nagy száma és a nagy kockázat miatt továbbra is számottevő tényezője az összmortalitásnak. Az ACS halálozásában jelentős különbségeket észlelhetünk az egyes országok között. Magyarországon a korai infarktushalálozás a nyugat-európai adatokkal még összemérhető, azonban a későbbiek során „nyílik az olló”, az egy hónapos, majd az egyéves halálozásban jelentős hátrányunk van (2, 3) (1. táblázat).

A Bizonyítékokon Alapuló Orvoslás térhódításával világossá vált, hogy a szakmai ajánlások következetes alkalmazása előnyös a morbiditásra és a mortalitásra. E megállapítás fokozott jelentőségű a lipidcsökkentés vonatkozásában, ahol a hatalmas bizonyítékhalmozás (számtalan klinikai vizsgálat, óriási betegszámok és egy irányba mutató következtetések) ellenére nagyon nagy a távolság az ajánlások és a gyakorlat között. A lipidcsökkentéshez való viszony, annak elfogadottsága, gyakorlati alkalmazása terén egy fokozatos javulás figyelhető meg, így ma már nemcsak a szakorvosok,

1. ÁBRA: A NAGY VASZKULÁRIS ESEMÉNYEK SZÁMÁNAK CSÖKKENÉSE SZTATINTERÁPIA HATÁSÁRA – MINÉL NAGYOBB A KOCKÁZAT, ANNÁL NAGYOBB A NYERESÉG. MIHAYLOVA ÉS MUNKATÁRSAI MÓDOSÍTOTT ÁBRÁJA (1)



1. TÁBLÁZAT: ÉSZT (EMR), MAGYAR (HUMR), NORVÉG (NORMI) ÉS SVÉD (SWEDEHEART) ADATOK AKUT MIOKARDIÁLIS INFARKTUSRÓL KÉSZÍTETT REGISZTEREKBŐL – STANDARDIZÁLT 30 NAPOS ÉS EGÝÉVES MORTALITÁS

	EMR	HUMR	NORMI	SWEDEHEART
MORTALITÁS	N=4584	N=23 685	N=12 414	N=17 293
30 NAPOS % (95% CI)	13,4 (12,4–14,4)	13,3 (12,9–13,7)	12,4 (11,8–13,0)	9,9 (9,4–10,3)
1 ÉVES (95% CI)	21,1 (19,9–22,3)	20,6 (20,1–21,1)	16,0 (15,4–16,7)	14,8 (14,3–15,4)

Blöndal és munkatársai nyomán (2)
Rövidítés: CI=konfidenciaintervallum

hanem a házi orvosok körében is jól ismert a sztatinek alkalmazásának szükségessége, mondhatni kötelező volta ACS után, de a következő lépcső megtétele, hogy nem elég a koleszterincsökkentő kezelés adása önmagában, hanem a megfelelő célértékek elérésére is fontos, még sokszor várta magára.

A lipidcélértékek tükrözik a nagy vizsgálatokban tapasztalt azon megfigyeléseket, hogy az adott kockázati kategóriában a koleszterinszint milyen mértékű csökkentése jelenti a legnagyobb hasznot a betegek számára. Az Európai Kardiológusok Társasága és az Európai Atherosclerosis Társaság (ESC/EAS) 2019-es irányelveiben és a VIII. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ajánlásaiban a szívizominfarktuson átesett betegeknek a korábbi értékekhez képest alacsonyabb szintet, a <1,4 mmol/l célérték elérését ajánlja, és kiemelt jelentősége van, hogy az induláshoz képest 50%-os csök-

mentés szükséges. Újdonság, hogy a 2 éven belül előforduló recidív eseménynél még alacsonyabb (1,0 mmol/l) LDL-C elérése megfontolható. ACS után minél korábban (már 1–4 nappal) nagy dóziszú, intenzív sztatín indítása szükséges. Ennek egyik indoka az, hogy a sztatinek a hatékony LDL-C-csökkentés mellett egyéb akut, a plakk stabilizációját elősegítő gyulladáscsökkentő, antitrombotikus, antioxidáns hatást is képesek kifejteni, javítva ezzel a betegek túlélését a betegség ezen korai szakaszában (4, 5). Az esemény után 4–6 héttel vérvétel alapján szükséges lehet a célértékek elérésének függvényében módosítani, kiegészíteni a kezelést, ami lényegében ezetimib vagy PCSK9-gátló adásának mérlegelését jelentené. Csak a mellékhatások megnövekedett kockázatakor ajánlják kisebb adagú sztatinterápiát megfontolását (pl. idős betegeken, máj- és veseelégtelenség esetén) (6, 7) (2. táblázat).

LIPIDCÉLÉRTÉKEK ELÉRÉSI ARÁNYA

Orvosi tevékenységünk színvonalának mérője a halálozás változása lenne, erre a gyakorlatban nincs lehetőségünk. Egy minőségi mutató a prevenció területén a célértékek elérése, aminek a lipidológiában megkülönböztetett jelentősége van. Világszerte probléma, hogy az elérés csupán közepes, esetenként szinte elfogadhatatlan a szintje, és minél alacsonyabb az elérendő cél, annál kisebb az azt elérők aránya. Az elmúlt évtizedben lassú javulás volt észlelhető, az 1,8 mmol/l igen nagy kockázati szintet a korábbi 20%-ról 30%-ra vagy e fölé lehetett becsülni (8). A mutatókon „rontott” a célértékek 2019-ben történt leszállítása, amikor az ACS-en átesettek LDL-C-célértéke 1,4 mmol/l lett, minősített esetekben 1,0 mmol/l (2. ábra) (9).

Az ezen a téren a közelmúltban, Európa 18 országában közel 6 ezer betegen végzett nagy vizsgálat, a Da Vinci study (EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care) szerint ismert érbetegekben az 1,8 mmol/l LDL-cholesterol-szintet (LDL-C) elérők aránya 41%, az 1,4 mmol/l szinté pedig 18% (9, 10). Minden felmérés azt igazolja, hogy a lipidcsökkentő terápiában még jelentős tartalékok vannak a kardiovaszkuláris kockázat csökkentésére.

AZ ALACSONY LIPIDCÉLÉRTÉK-ELÉRÉSI ARÁNY OKAI ACS UTÁN

A kezelési irányelvek ACS-ben nagy intenzitású sztatint adását írják elő. A betegek későbbi kezelésének alapja a kórházi zárójelentés. A Nemzeti Szívinfarktus Regiszter (NSZR) adatai szerint a hazaengedett betegek több mint 90%-a évek óta intenzív sztatint adag javaslatával hagyja el a kórházat. Ez többváltozós modellben a női nem esetén (esélyhányadosa 0,85; 95%-os CI: 0,75–0,96; $p=0,0096$), valamint fiatal (<40 év) és idős betegek (>70 év) esetén volt ritkább, a későbbiek során ezen csoportokra kell nagyobb figyelmet fordítani (11).

Ha nem a kórházi sztatintjavaslatban van hiba, akkor a későbbi ellenőrzések során csúszik el a dolog. Ebben

2. TÁBLÁZAT: AZ AKUT KORONÁRIASZINDRÓMÁS (ACS) BETEGEK LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉSE AZ ESC/EAS 2019-ES IRÁNYELVE ALAPJÁN (6)

AZ ACS-BETEGEK LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉSE

MINDEN ACS-BETEG ESETÉN NAGY DÓZISÚ SZTATINKEZELÉS INDÍTÁSA VAGY FOLYTATÁSA JAVASOLT A LEHETŐ LEGHAMARABB, FÜGGETLENÜL A KIINDULÁSI LDL-C-SZINTTŐL, KIVÉVE ELLENJAVALLAT VAGY EGYÉRTELMŰEN MEGÁLLAPÍTOTT SZTATININTOLERANCIA ESETÉN.

I

A

HA AZ LDL-C-CÉLÉRTÉK 4-6 HÉT ELTÉLTÉVEL NEM ÉRHET EL A MAXIMÁLIS TOLERÁLHATÓ SZTATINDÓZIS MELLETT, EZETIMIBBEL TÖRTÉNŐ KOMBINÁCIÓ JAVASOLT.

I

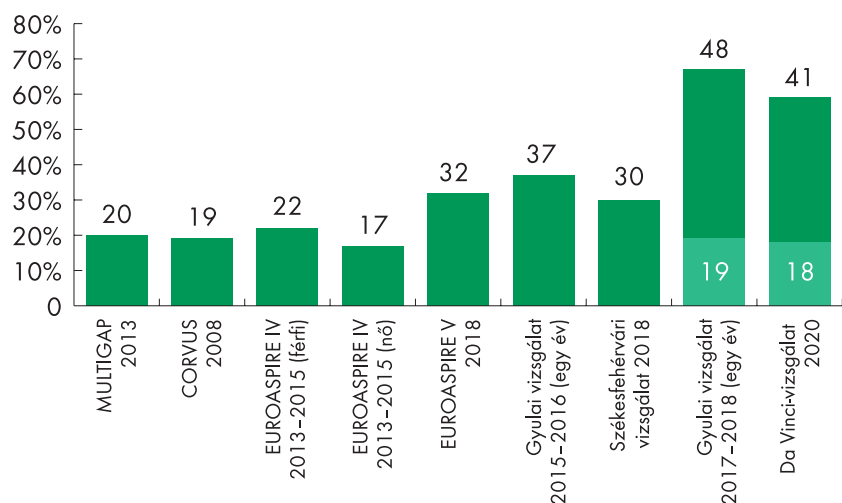
B

HA AZ LDL-C-CÉLÉRTÉK 4-6 HÉT ELTÉLTÉVEL NEM ÉRHET EL A MAXIMÁLIS TOLERÁLHATÓ SZTATINDÓZIS ÉS EZETIMIB MELLETT, PCSK9-GÁTLÓVAL TÖRTÉNŐ KOMBINÁCIÓ JAVASOLT.

I

B

2. ÁBRA: AZ 1,8 MMOL/L LDL-KOLESZTERIN-CÉLÉRTÉKET ELÉRŐK ARÁNYA (%) IGEN NAGY KOCKÁZATÚ BETEGEK BEN MAGYAR ÉS EURÓPAI ADATOK ALAPJÁN, VALAMINT A 2018-AS SZÉKESFEHÉRVÁRI, A 2015–2016-OS ÉS A 2017–2018-AS GYULAI VIZSGÁLATBAN (AZ UTOLSÓ OSZLOPOKBAN JELÖLTÜK AZ 1,4 MMOL/L ELÉRÉSÉNEK ARÁNYÁT IS) (16)



az egyik nagyon fontos tényező a betegek együttműködése lenne, amiről külön fejezetben esik szó, a másik pedig az orvosi ellenőrzések precizitása és hatékonysága.

A Békés Megyei Központi Kórház gyulai kardiológiáján történt retrospektív vizsgálatok azt igazolták, hogy 2015–16-ban az ACS miatt PCI-n átesett betegek csupán 73%-ának, 2017–18-ban pedig alig több mint a felének volt az adatbázisokban fellelhető lipideredménye a beavatkozás utáni évben, ami arra utal, hogy már közvetlenül az esemény utáni időszakban hiányos az orvosi ellenőrzés (12). Az európai kezelési irányelvek az esemény után egy hónappal írnak elő lipidellenőrzést, amely után az addig szedett nagy intenzitású sztatint adag módosítása, leginkább ezetimibbel való kiegészítése jönne szóba (6, 13).

A gyulai vizsgálatok arra is rámutatnak, hogy azon betegek esetében is, ahol megtörténik a lipidellenőrzés,

az orvos nem fordít elég figyelmet a kezelés módosítására, mert a féléves célértékelési arány kedvezőbb volt, mint az egyéves (12). A külső szemlélő számára mintaszerűen megszervezettnek tűnő svéd modell (SWEDEHEART regiszter) adatai szerint 2019-ben az 1,8 mmol/l LDL-C célértékelési aránya az első ellenőrzésnél 60% volt, a másodikon pedig 68% (14). Nemcsak a célértékelési arány magasabb a magyarországinál, hanem az ellenőrzés során történt terápiás módosítás eredményeként a következő vizsgálatra javuló tendencia is kedvezőbb. A célértékelési arányt ugyanakkor jelentősen befolyásolta emellett a betegek szocioökonómiai státusza is (15). Nálunk jelenleg még szisztematikus visszahívási rendszer hiányában esetleges a kontrollok időpontja, és a gondozást végző kollégák (invazív kardiológus, szakrendelésen dolgozó kardiológus, családorvos, belgyógyász, lipidológus, magánorvos stb.)

munkája nem kellően összehangolt, emiatt sok esetben elvész közöttük a beteg. A részletezett magyar adatok azt mutatják, hogy ACS után lévő betegek gondozásán javítani kell, mert az nem kellő szervezettséggel és különösen nem egységes elvek szerint történik. Ezt célozta meg a kelet- és észak-magyarországi megyék kardiológusainak kezelési javaslata (16). A javaslat fontos eleme a családorvosok fokozottabb bevonása és a telemedicina gyakoribb alkalmazása. A lipidcsökkentő kezelés monitorozása olyan terület az orvoslásnak, ahol az utóbbi kiemelt szerepet kaphatna, hiszen a laboreredmények megbeszélése történhet telefonon vagy videotelefonon is. Természetesen a telemedicina alkalmazhatóságát a helyi viszonyok és az adott beteg körülményei befolyásolhatják. Ennek a fejezetnek az elején szó esik arról, hogy az ACS miatt kórházból hazakerülő betegek túlnyomó többségének a zárójelentésén ott szerepel a nagy intenzitású sztatin szedésére vonatkozó javaslat.

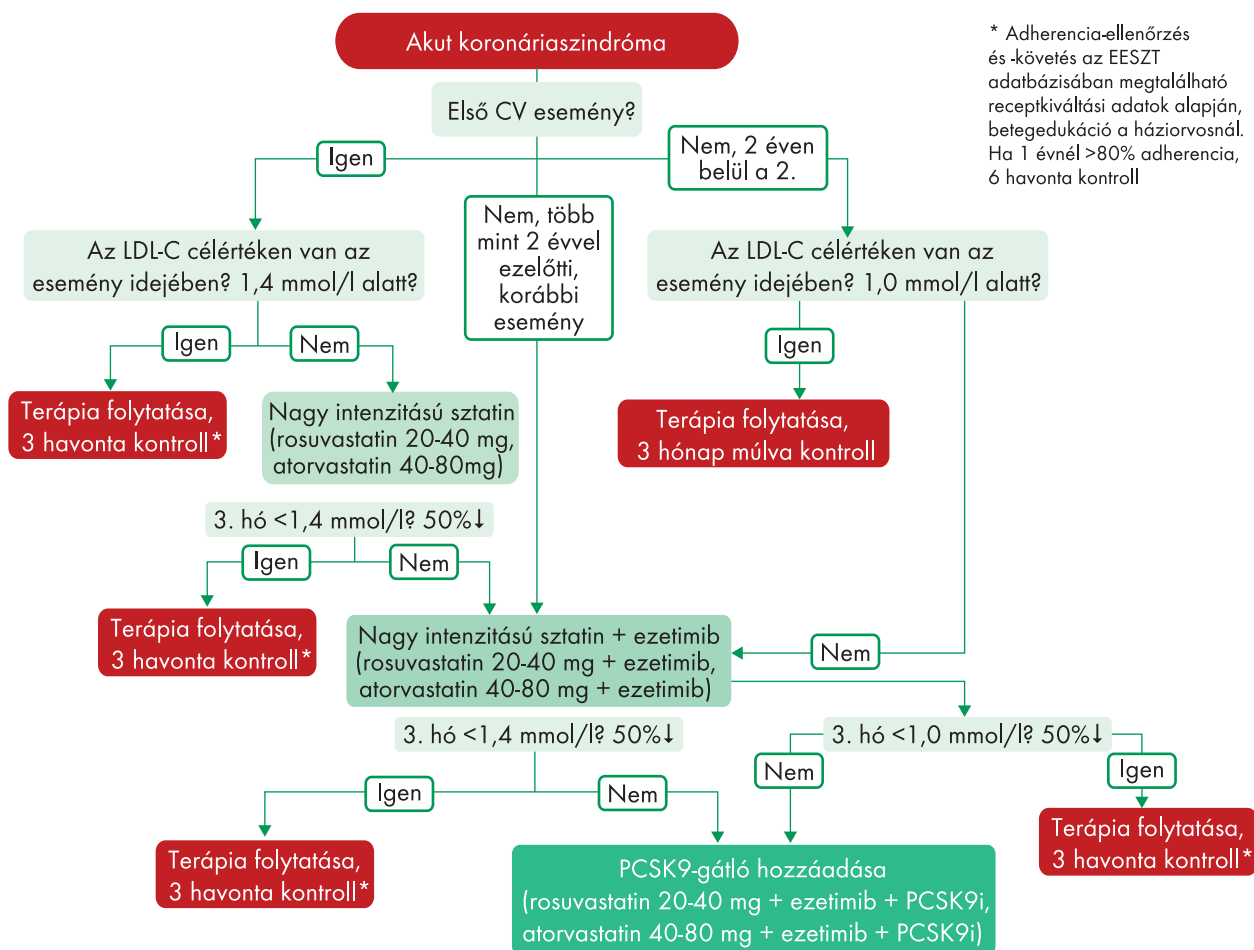
Ez ténylegesen így van, de az invazív centrum, illetve a beteg hazaengedő kardiológia is gyakran elkövet egy hibát. Az NSZR adatai szerint az ACS-es betegek legalább ötöde már korábban átesett ACS-en vagy PCI-n. Ezek a betegek a magyar biztosítói szabályozás szerint már hazaengedéskor kaphatnának ezetimibet, ha nincsenek célértéken. Ezzel szemben a recidív beavatkozáson átesettek 2,6%-a kapott csak ezetimibet. Óriási terápia-előrelépés lenne, ha a korábban eseményen átesettek elbocsátása (ez az összes beteg 20-25%-a lenne), ha 1,4 mmol/l felett volt a bejövetei LDL-C, nagy intenzitású sztatin + ezetimib javaslattal történne (3. ábra) (16). Az ACS utáni ellátás minőségét és a célértékek elérését is javítja a kardiológiai rehabilitáció (17). A COVID-19-időszak előtti magyar adatok szerint a STEMI utáni betegek igen alacsony aránya, 35%-a, az NSTEMI esetén 23%-a részesül 90 napon belül rehabilitációban. Itt megjegyzendő, hogy hatalmas területi különbségek vannak: STEMI-

ben az ország nyugati részében 48%, keleten pedig 24% a gyakoriság (3). ACS-en átesetteknel nagy intenzitású sztatin kell alkalmaznunk, ami alatt az ajánlás szerint az atorvastatin napi 40-80 vagy a rosuvastatin 20-40 mg dózisa értendő, mivel monoterápiában ezen szerek képesek legalább 50%-os LDL-C-csökkentésre. A sztatinkezelés mellé adott ezetimib további jelentős, átlagosan 18%-os LDL-C-csökkentő hatása bármely sztatin bármely adagja esetén érvényesül. Az I-ROSETTE-vizsgálatban 20 mg rosuvastatin 47%-kal csökkentette azt, amit az ezetimibbel történő kombinálás 62%-ra emelt (18) (4. ábra).

A BETEG-EGYÜTTMŰKÖDÉS SZEREPE AZ ALACSONY CÉLÉRTÉKELÉSBEN

Az alacsony célértékelési arány egyik sarkalatos pontja a betegek nem megfelelő adherenciája, ami különösen érvényes a lipidcsökkentésre. *Simon és munkatársai* multi-

3. ÁBRA: AJÁNLÁS AZ AKUT KORONÁRIASZINDRÓMA UTÁNI LIPIDCSÖKKENTŐ TERÁPIA OPTIMALIZÁLÁSÁRA (16)



centrikus vizsgálatában egy évvel az ACS után a betegek 83,6%-a volt sztatinkezelésen önbevallás alapján, ugyanakkor a receptkiváltáson alapuló adatok azt mutatták, hogy 53,8% (30%-kal kevesebb) a sztatinszedők aránya (17). *Mann és munkatársai* beteg-egyttműködéssel foglalkozó metaanalízise szerint nonadherenciára hajlamosít a női nem, a 45 év alatti és 75 év feletti életkor, sok gyógyszer szedése, alacsony szociális és gazdasági helyzet, egészségügyi ismeretek hiánya, alacsony iskolázottság, tünetmentesség (primer prevenció kezelése), depresszió vagy demencia fennállása (19). Egy amerikai vizsgálatban 350 ezer ismert érbeteg több mint két éves követésével a sztatinszedési adherencia és a halálozás összefüggését tanulmányozták. Az adherencia alapján négy csoportba osztották a betegeket. A rossz (50% alatti) és a jó (90% vagy annál is jobb) adherenciájú csoport halálozása között már két év alatt 30% halálozási különbség volt. Az elemzés szerint kevésbé voltak együttműködők a nők, valamint a fiatal és az idős betegek (20).

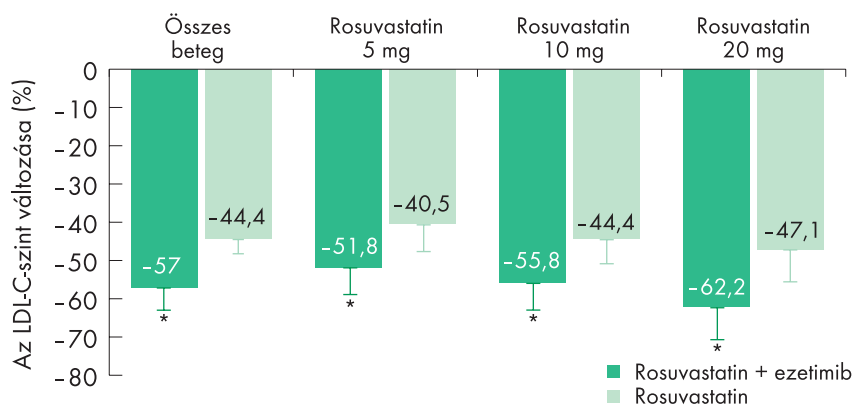
Az irányelveknek megfelelő terápiához való közeledésben egy kritikus pont a betegek együttműködésének javítása. Ezt egy amerikai gyógyszerészeti összefoglaló szerint elő tudja segíteni a folyamatos oktatás, a pontos szedésre buzdító információk eljuttatása, a gyógyszerek bevitelére emlékeztető elektronikus eszközök, applikációk, valamint a kezelés egyszerűsítése és a hosszabb időszakra szóló dobozolás (21).

Az adherenciát jól tudja javítani a fix dózisú kombináció. *Kamat és munkatársai* több mint 42 ezer beteg adatainak felhasználásával azt állapították meg, hogy fix dózis esetén 32%-kal jobb az adherencia, mint több tablettá alkalmazásakor (OR: 1,32; 95% CI: 1,27–1,36; $p < 0,01$) (5. ábra) (22).

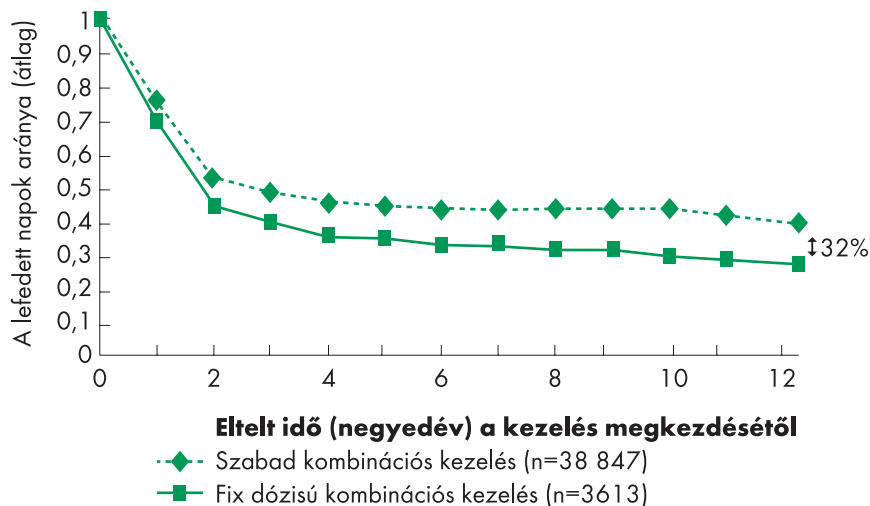
A TEENDŐK ÖSSZEFOGLALÁSA AZ ACS UTÁNI BETEGEK LIPIDCÉLÉRTÉKEI ELÉRÉSÉNEK JAVÍTÁSÁRA

Az akut szakban a beteget előre részletesen edukálni kell, a kórházi zárójelentésén konkrét kontrollidőpont szerepeljen, és a beteg kapjon

4. ÁBRA: A KOMBINÁLT ROSUVASTATIN + EZETIMIB KEZELÉS LDL-C-CSÖKKENTŐ HATÉKONYSÁGA AZ I-ROSETTE-VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI ALAPJÁN. HONG ÉS MUNKATÁRSAI MÓDOSÍTOTT ÁBRÁJA (18)



5. ÁBRA: FIX DÓZISÚ KOMBINÁCIÓS KEZELÉS KEDVEZŐ HATÁSA A BETEGEK ADHERENCIÁJÁRA. KAMAT ÉS MUNKATÁRSAI MÓDOSÍTOTT ÁBRÁJA (22)



3. TÁBLÁZAT: AZ LDL-C-CÉLÉRTÉKEK ELÉRÉSÉNEK VALÓSZÍNŰSÉGE A KÜLÖNBÖZŐ TABLETTÁS KOLESZTERINC-SÖKKENTÉSI STRATÉGIÁKKAL (8)

KOCKÁZAT	LDL-C-CÉL	SZTATIN-MONOTERÁPIA		INTENZÍV SZTATIN + EZETIMIB
	MMOL/L	MÉRSÉKELT	INTENZÍV	
IGEN NAGY + RECIDÍV ESEMÉNY	<1,0	10%	14%	16%
IGEN NAGY	<1,4	25%	50%	66%
NAGY	<1,8	50%	66%	75%
MÉRSÉKELT	<2,6	66%	75%	99%

egy laborvizsgálati beutalót, hogy oda friss lipideredménnyel érkezzen.

Emelni kellene a kardiológiai rehabilitáció gyakoriságát.

A háziorvosok aktívabban vegyenek részt ennek a nagy kockázatú betegcsoportnak a gondozásában, ennek során fontos lenne a beteg visszairányítása 3 hónap elteltével a gondozó szakorvoshoz, hogy a nem megfelelő célértékelés esetén a sztatinkezelés

mellé ezetimibkezelés indulhasson, mivel a sztatinok mellett az ezetimibnek nagyobb szerepet kell kapnia. Erre figyelmet kell fordítanunk a kontrollvizsgálatok elvégzésekor, már az első lipidellenőrzéskor, mert már az 1,4 mmol/l az esetek felében igényli a kombinációs kezelést (nem beszélve az 1,0 mmol/l eléréséről, ami intenzív sztatinterápia adásával is csak 14%-ban érhető el) (3. táblázat) (8). Az ezetimib használatának

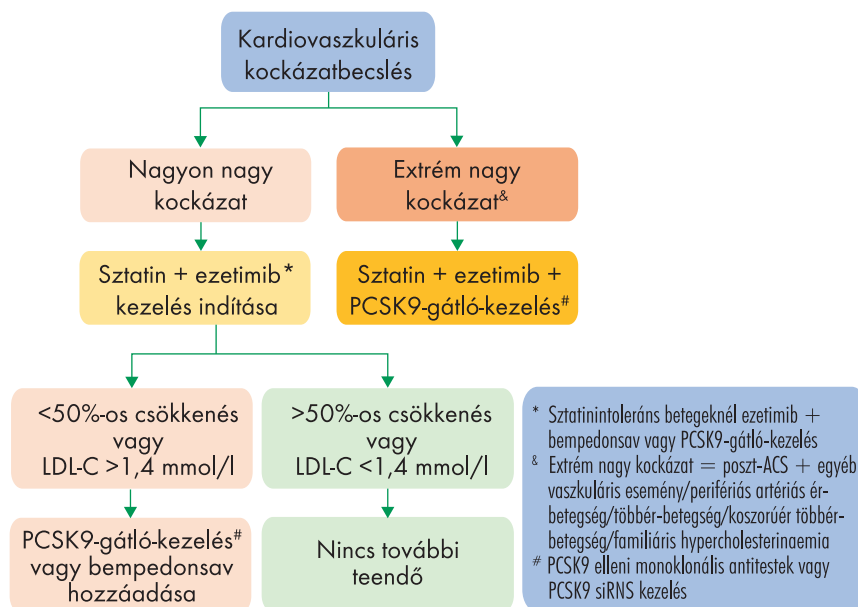
jelenlegi, hazai biztosítói szabályozása mellett a legnagyobb előrelépés az lenne, ha a recidív éresemény miatt kezelték – ami a betegek 20-25%-a – közül azokat, akiknek bejövetelkor 1,4 mmol/l felett volt az LDL-C-szintjük, már első lépcsőben sztatint mellé ezetimibre vonatkozó javaslattal engednék haza. Az adherencia növelése érdekében a sztatint + ezetimib kombinált kezelést lehetőség szerint fix dózisú kombinált készítmény formájában célszerű felírunk a betegeknek.

A szakorvosi ellenőrzések során már korai szakban ki kell emelni azokat a betegeket, akiknek az LDL-C-célérték elérésére PCSK9-gátlóra van szükségük. Az extrém nagy kockázatban az esetek túlnyomó többsége (több mint 80%-a) tartozna ide. Európai szakértői állásfoglalás szerint már igen nagy kockázat esetén (az ACS eleve ide tartozik) elsővonalbeli terápiában nagy intenzitású sztatint és ezetimib adása szükséges (6. ábra) (13).

A lipidterápia javításában a jelenlegi hazai viszonyok között az egyik legfontosabb előrelépés az lenne, ha a két évtizedes betegbiztosítói eü. pont a ma már generikus fázisban lévő ezetimib rendelkezéséről megváltozna.

Sürgető lenne egy, a szakma és a biztosító által előírt gondozási protokoll kiadása az ACS utáni betegek egységes ellenőrzésére. Lengyelországban 2017–2018-ban 87 739 betegből a többek között az elégtelen rizikófaktor-kontroll, a kardiológiai rehabilitáció és a szuboptimális farmakoterápia javítását célzó Managed Care for Acute Myocardial Infarction Survivors

6. ÁBRA: IGEN NAGY KOCKÁZATÚ BETEGEK ELSŐVONALBELI KEZELÉSÉNEK KOMBINÁCIÓS LIPIDCSÖKKENTÉSÉNEK ALGORITMUSA. RAY ÉS MUNKATÁRSAI MÓDOSÍTOTT ÁBRÁJA (13)



(MACAMIS) programban részt vevő 10 404 fő esetén az összhalálozás, a recidív szívinfarktus vagy stroke összevont gyakorisága 12%-kal kevesebb volt (MACAMIS csoport 10,6%; kontroll 12,0%; $p < 0,01$) (23). Hasonló programok hozzájárulhatnak a hazai halálozási mutató és az ACS-en átesett betegek életminőségének javításához.

KÖVETKEZTETÉSEK

Az ACS-betegek gondozása, hatékony lipidcsökkentő kezelése kiemelt fontosságú terület, amelyhez az aktuális irányelvek, lipidcélértékek és terápiás algoritmusok ismerete mellett szoros, jól szervezett gondozás, rehabilitációs

és edukációs tevékenység szükséges. A nagydózisú sztatint + ezetimib kombinált kezelésben rejlő lehetőségek, valamint az egyre nagyobb számú beteg számára elérhető PCSK9-gátló-kezelés fontos eszköz a szigorú LDL-C-célérékek eléréséhez, de a betegek gondozásában részt vevő szakemberek tudatos gondozási tevékenysége nélkül a kitűzött célok nem megvalósíthatók. Ezért minden olyan intézkedés, amely lehetővé teszi a betegek rendszeres ellenőrzését, a kombinált lipidcsökkentő terápia széles körű hozzáférhetőségét, hozzájárulhat az ACS-betegek korszerű, hosszú távú gondozásához, és ezeken keresztül az életkilátásaik javításához.

IRODALOM

- Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581–590.
- Blöndal M, Ainla T, Eha J, et al. Comparison of management and outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction patients in Estonia, Hungary, Norway and Sweden according to national ongoing registries. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2021; doi:10.1093/ehjqcco/qcaa098.
- Jánosi A. A szívinfarktus miatt kezelt betegek ellátásának és prognózisának fontosabb adatai. Nemzeti Szívinfarktus Regiszter 2019. *Cardiol Hung* 2020; 50: 252–257.

- Shah CP, Shah BP, Dani SI, et al. Efficacy and safety of the intensive dose of rosuvastatin 40mg/day in patients with acute coronary syndrome and at high risk of cardiovascular disease-ROSUVEES-2. *Indian Heart J* 2016; 68: 766–771.
- Dougherty PJ, Arora RR. Utility of early high dose statins in acute coronary syndrome. *Am J Ther* 2012; 19: 369–376.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–188.
- Paragh G, Karádi I. A lipidajánlást befolyásoló legújabb tanulmányok. 2021; 19, 27–33.
- Márk L, Reiber I, Bajnok L. Az ESC/EAS 2019. évi lipidajánlása, az LDL-koleszterin-célérték elérésének lehetőségei szívinfarktuson átesett, igen nagy kockázatú

- betegekben. *Cardiol Hung* 2020; 50: 298–302.
- Vrablik M, Seifert B, Parkhomenko A, et al. Lipid-lowering therapy use in primary and secondary care in Central and Eastern Europe: DA VINCI observational study. *Atherosclerosis* 2021; 334: 66–75.
- Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021; 28: 1279–1289.
- Márk L, János A, Ferenci T et al. Szívinfarktus túlélő betegek lipidcsökkentő kezelése Magyarországon a Nemzeti Szívinfarktus Regiszter adatai alapján. *Cardiol Hung* 2019; 49: 241–248.

A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben és a metabolizmusonline.hu oldalon.

A közlemény megjelenését az Egis Gyógyszergyár Zrt. támogatta. A közleményben szereplő adatok és információk a szerzők nézetét tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.