

PARAGH GYÖRGY DR., HARANGI MARIANN DR.

DEOEC, I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

EVIDENCE BASED VIZSGÁLATOK A LIPIDOLÓGIÁBAN

A KORÁBBI NAGY EPIDEMIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK IGAZOLTÁK A VESZÉLYEZTETETTSÉGI TÉNYEZŐK SZEREPÉT AZ ÉRELMESZESÉDÉSSEN. EZEN VESZÉLYEZTETETTSÉGI TÉNYEZŐK KÖZÜL KIEMELT SZEREPE VAN A LIPIDABNORMALITÁSNAK. A SZERZŐK JELEN MUNKÁJUKBAN BEMUTATJÁK AZOKAT A PRIMER, SZEKUNDER PREVENCIÓS, VALAMINT REGRESSZIÓS VIZSGÁLATOKAT, AMELYEK MÓDOSÍTOTTÁK A LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉSELLEL KAPCSOLATOS ÁLLÁSFOGLALÁST ÉS ELŐSEGÍTETTÉK AZT, HOGY A LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS TERÉN A MAI KORSZERŰ SZEMLELET ALAKULJON KI. EZEN ÚJ SZEMLELETMÓD JELENTŐS MÉRTÉKBEN HOZZÁJÁRULT AHHOZ, HOGY NEMZETKÖZI ÉS HAZAI MÉRTEKBEK IS CSÖKKEN A KARDIOVASZKULÁRIS HALÁLOZÁS.

KULCSSZAVAK: HYPERCHOLESTERINAEMIA, LDL, HDL, TRIGLICERID, STATIN, FIBRÁT

EVIDENCE BASED STUDIES IN LIPIDOLOGY. PREVIOUS LARGE EPIDEMIOLOGICAL STUDIES PROVED THE ROLE OF RISK FACTORS IN ATHEROGENESIS. AMONG THESE RISK FACTORS LIPID ABNORMALITIES HAVE A PIVOTAL ROLE. THE PRESENT REVIEW SUMMARISES THE PRIMARY, SECONDARY AND REGRESSION STUDIES, WHICH MODIFIED THE ATTITUDE IN LIPID LOWERING TREATMENT, AND ENHANCED THE DEVELOPMENT OF MODERN APPROACH IN MEDICATION OF LIPID ABNORMALITIES. THIS NEW APPROACH CONTRIBUTES TO THE DECREASE IN INTERNATIONAL AND HOME CARDIOVASCULAR MORTALITY.

KEYWORDS: HYPERCHOLESTEROLEMIA, LDL, HDL, TRIGLYCERIDE, STATIN, FIBRATE

A kardiovaszkuláris betegségek a fejlett nyugati országokban a vezető halálokozást adják. Az Európai Unió országokhoz képest Magyarországon jóval magasabb a kardiovaszkuláris halálozás annak ellenére, hogy az utóbbi években hazánkban is csökkenő tendencia figyelhető meg ezen a téren (1). A korábbi nagy epidemiológiai vizsgálatok kimutatták azt, hogy a szív-, érrendszeri betegségek kialakulásában az ún. veszélyeztetettségi tényezőknek jelentős szerepe van. Már a Framingham tanulmány is felhívta arra a figyelmet, hogy ezen veszélyeztetettségi tényezők közül kiemelkedő jelentőséggel bír a hypercholesterinaemia (2). Ezt követően az 1960–1970-es években nagy populáción vizsgálták a szérumszintjét és az így kapott Gauss-görbe alapján a koleszterin normál alsó határának a 6,5 mmol/l-os, a felső hatá-

rának a 7,8 mmol/l-os koleszterinszintet jelölték meg. Az 1970-es években a Seven Countries tanulmány is arra hívta fel a figyelmet, hogy ez az érték nem tartható, hiszen azokban az országokban, ahol a lakosság koleszterinszintje 6,5 mmol/l felett volt jóval gyakrabban fordult elő a kardiovaszkuláris halálozás, mint azokban az országokban, ahol ez alatt volt (3). Ezt követően a Multiple Risk Factor Interventional Trial-ben kimutatták azt, hogy a 7,8 mmol/l-os koleszterinszintnél négyszeresére, a 6,5 mmol/l-os koleszterinszintnél kétszeresére nőtt a kardiovaszkuláris halálozás (4). Ezen adatok alapján a későbbiekben a korábban megállapított normál koleszterinszintet nem lehetett tartani és 1988-ban új koleszterin-határértéket állapítottak meg, 5,2 mmol/l koleszterinben definiálták a koleszterinszint felső határát (5). Ezt követően végzett primer

prevenációs tanulmányok azt vizsgálták, hogy definitív koszorúér-betegséggel nem rendelkező egyénekben alkalmazott lipidcsökkentő kezelés milyen hatással van a kardiovaszkuláris eseményekre.

PRIMER PREVENCIÓS TANULMÁNYOK

Ezen primer prevenációs tanulmányok közül a Clofibrát tanulmány egyrészt igazolta azt, hogy a lipidcsökkentő kezelés mellett a lipidparaméterek és a kardiovaszkuláris szövődmények csökkennek, másrészt azonban arra hívta fel a figyelmet, hogy a lipidcsökkentő kezelésbe bevont egyéneknél a kardiovaszkuláris halálozás nagyobb mértékben fordult elő a nem kezelt betegekhez képest (6). Ez a tanulmány sokáig visszavetette a lipidcsökkentő kezelést, hiszen azt sugallta, hogy a

lipidcsökkentők alkalmazása csökkenti ugyan a kardiovaszkuláris halálozást, de az összhálózás növelésével kedvezőtlenül befolyásolja hosszú távon a betegek életkilátásait. Az 1990-es években hatékonyabb koleszterincsökkentő hatással rendelkező statinok szélesebb körű elterjedése lehetővé tette nagy statinokkal végzett primer prevenció vizsgálatok elvégzését. A WOSCOPS-tanulmányban magas kiindulási koleszterinszintű, 6595 definitív érbetegséggel nem rendelkező egyént vizsgáltak 5 éven keresztül és azt találták, hogy a major kardiális események 31%-kal csökkentek, 24%-os LDL-csökkenés, 45%-os rizikócsökkenést hozott létre a lipidcsökkentő és az összhálózás is 22%-kal csökkent (7). Az AFCAPS/TextCAPS-tanulmányban alacsony kiindulási LDL, trigliceridszinttel rendelkező betegeket vizsgáltak, akiknek a kiindulási HDL-szintjük alacsony volt. Az 5,2 éves követés során a 20, illetve 40 mg-os lovastatin hatására major koronáriaesemények számának 37%-os csökkenését észlelték (8). A hipertónia és a hyperlipidaemia gyakran együttesen fordul elő. Az ASCOT-tanulmányban arra voltak kíváncsiak, hogy a mérsékelt hyperlipidaemiás és hipertóniás betegeknél alkalmazott kis dózisú atorvastatin kezelés és antihipertenzív kezelés együttes alkalmazása milyen hatással van a klinikai végpontokra. A követési idő alatt a nemhalálos miokardiális infarktus és a halálos kardiovaszkuláris esemény 36%-kal, a halálos és nemhalálos stroke 27%-kal, az összes kardiovaszkuláris esemény és beavatkozás 21%-kal csökkent (9). A primer prevenció tanulmányok közül a Helsinki Heart Study az első között hívta fel a figyelmet arra, hogy a koleszterincsökkentésen kívül más lipidfrakciónak is szerepe lehet a kardiovaszkuláris események csökkenésében. A napi 1200 mg gemfibrozilal kezelt 4081 beteg 5 éves követése során azt észlelték, hogy a 34%-os akut miokardiális infarktus csökkenésében jelentős szerepet játszott a 43%-os trigliceridszint-csökkenés és a 15%-os HDL-szint emelkedés. A tanulmány során a koleszterinérték mindössze 11%-kal csökkent (10) (1. táblázat). Más vizsgálatok is arra hívták fel a figyelmet, hogy az alacsony HDL-koleszterinszint fokozza a kardiovaszkuláris megbetegedés rizikóját azonos LDL-koleszterin-

1. TÁBLÁZAT: HELSINKI HEART STUDY

4081 BETEG (KÖZÉPKORÚ FÉRFI),
1200 MG/NAP GEMFIBROZIL,
KÖVETÉSI IDŐ: 5 ÉV,
ÖSSZHÁLÓZÁS VÁLTOZATLAN.

KOLESZTERIN	11%	↓
TRIGLICERID	43%	↓
HDL	15%	↑
AMI	34%	↓

szint esetén. 0,9 mmol/l HDL-koncentráció mellett 2,5 mmol/l-os LDL-koncentrációnál nőtt az iszkémiás szívbetegség gyakorisága szemben az 1,1 mmol/l feletti HDL-értékkel rendelkezőkhöz képest (11). A korábbi tanulmányok azonban nem adtak egyértelmű választ arra, hogy az LDL-koleszterin változása nélküli HDL-emelkedés milyen hatást gyakorol a kardiovaszkuláris eseményekre. A VA-HIT-vizsgálatban Rubins és mtsai. 2531 definitív koszorúér-beteget gemfibrozilal kezeltek. Ezen betegek kiindulási koleszterin és trigliceridszintje közel normális volt, míg a HDL-szintje alacsonyabb volt a normálértékénél. A kezelés során az LDL-koleszterin nem változott, míg a HDL 6%-kal nőtt a kontrollcsoporthoz képest. Ez a 6%-os HDL-emelkedés az LDL változása nélkül jelentős mértékben hozzájárulhatott a 22%-os nemhalálos infarktus és koronáriahalálzás csökkenéséhez (12).

Gordon és mtsai. korábbi tanulmányok adatainak a metaanalízisét elvégezve azt mutatták ki, hogy 0,026 mmol/l HDL-emelkedés nőknél 3%-os, férfiaknál 24%-os kardiovaszkuláris rizikócsökkenést eredményez (13) (2. táblázat). Patsch és mtsai. arra hívták fel a figyelmet, hogy 0,9 mmol/l-nál kisebb HDL független rizikóténye-

2. TÁBLÁZAT: A HDL ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNYEK KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS

- FRAMINGHAM HEART STUDY
- LIPID RESEARCH CLINICS PREVALENCE MORTALITY FOLLOW-UP STUDY
- LIPID RESEARCH CLINICS CORONARY PRIMARY PREVENTION TRIAL
- MULTIPLE RISK FACTOR INTERVENTION TRIAL

0,026 MMOL/L HDL EMELKEDÉS

NŐK	3%	↓
FÉRFIAK	2%	↓

CHD CSÖKKENÉS

ző, míg 1,6 mmol/l feletti HDL véd az ateroszklerózissal szemben negatív rizikótényező (14). A Helsinki Heart-tanulmány és a PROCAM-tanulmány is felhívta a figyelmet arra, hogy a koleszterin és a HDL-en kívül a trigliceridnek is szerepe lehet a kardiovaszkuláris események csökkenésében.

Hokanson és Austin 17 prospektív tanulmány metaanalízisét elvégezve, amelyben összesen 57.277 beteg adatait elemezték, kimutatták azt, hogy 1 mmol/l trigliceridszint-emelkedés férfiakban 30%, nőkben 75% kardiovaszkuláris rizikócsökkenést eredményez (15).

SZEKUNDER PREVENCIÓS TANULMÁNYOK

A későbbiek során felvetődött az a kérdés, hogy definitív koszorúér-betegségben szenvedő egyéneknél alkalmazott lipidcsökkentő kezelés milyen hatással van a lipidszinteken kívül a klinikai végpontokra. Ezeket a tanulmányokat szekunder prevenció tanulmányoknak nevezzük. Ezen szekunder prevenció tanulmányok közül mérőföldkő, szemléletformáló tanulmánynak számít a Scandinavian Simvastatin Survival Study, amelyben 4444 definitív koszorúér-beteget vontak be. A betegek fele simvastatin kezelésben részesült, másik fele lipidcsökkentőt nem kapott. Az 5,4 évig tartó követés során azt igazolta a tanulmány, hogy a simvastatin kezelésben részesülő betegek kardiovaszkuláris rizikója 42%-kal, a teljes halálozás 30%-kal csökkent (16) (3. táblázat). Ez a tanulmány az első között bizonyította azt, hogy a lipidcsökkentő kezelés nemcsak „lipid

3. TÁBLÁZAT: SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY

CH	25%	↓	
LDL	35%	↓	
TG	10%	↓	5,4 ÉV
HDL	8%	↑	

ÖSSZES (N=4444)

TELJES HALÁLOZÁS RIZIKÓ	30%	↓
A MAJOR KORONÁRIA ESEMÉNY RIZIKÓJA	42%	↓

DIABÉTESZ (N=202)

TELJES HALÁLOZÁS RIZIKÓ	43%	↓
A MAJOR KORONÁRIA ESEMÉNY RIZIKÓJA	55%	↓

kozmetika", hanem a kardiovaszkuláris események csökkenésén túl összhálózást is képes csökkenteni. Ugyanakkor a tanulmány arra is felhívta a figyelmet, hogy a 202 tanulmányba bevont diabéteszes betegnél alkalmazott lipidcsökkentő kezelés haszna nagyobb volt, mint a nem diabéteszes populációban, hiszen ezen betegeknél a teljes halálozás rizikója 43%-kal, a major koronáriaesemény rizikója 55%-kal csökkent (17).

A CARE-tanulmányban 4.159 beteget 5 évig kezeltek pravastatinnal. A tanulmány során azt tapasztalták, hogy az LDL 4,35 mmol/l-ről 3,12 mmol/l-ra való csökkentése a koronáriaesemény csökkenéséhez vezet és ez a koronária-halálozás, az ismétlődő akut miokardiális infarktus csökkenését hozza létre. Ugyanakkor a 3,1 mmol/l alá történő LDL-csökkentés további kardiovaszkuláris rizikócsökkenést nem eredményezett (18). Ezen tanulmány és más korábbi tanulmányok adatai alapján egyesek megfogalmazták a koleszterincsökkentés tekintetében az ún. küszöbmodellt, ami azt jelenti, hogy egy bizonyos szintig csökkentve a koleszterinszintet lineáris összefüggés mutatható ki a kardiovaszkuláris esemény tekintetében, míg egy bizonyos szint alatti koleszterincsökkentés már nem jár további kardiovaszkuláris esemény csökkenéssel.

A későbbiek során megtervezett tanulmányok próbálták választ adni arra, hogy igaz-e ez a küszöbmodell és, hogy az LDL 3,1 mmol/l alá történő csökkentése további kardiovaszkuláris eseménycsökkenés szempontjából haszonnal jár. Az AVERT-tanulmányban a kanadai beosztás alapján 2-es súlyosságú angina pectorisban szenvedő egyének egy részénél perkután transzluminális koronária-angioplasztikát végeztek, míg a betegek másik részénél nagy dózísú 80 mg atorvastatint alkalmaztak. A vizsgálat során azt találták, hogy a nagy dózísú atorvastatin kezelés, amely jelentős 1,8 mmol/l-ra történő LDL-csökkentést eredményezett a klinikai végpontok tekintetében hatékonyabb volt, mint a PTCA kezelés (19). Ez is arra utal, hogy az LDL további csökkentése, további klinikai haszonnal járhat. Ezt támasztotta alá a MIRACL- vizsgálat eredménye is, amelyben 3073 non-Q miokardiális infarktusból, vagy instabil anginában szenvedő egyént kezeltek (20). A ko-

rábbi vizsgálatok során a lipidcsökkentő kezelést az akut esemény bekövetkezése után 3 (CARE, LIPID) vagy 6 (4S) hónappal alkalmazták (16, 18, 21). A MIRACL-vizsgálatban az akut eseményt követően 24–96 órán belül kezdték el a lipidcsökkentő kezelést. Ennek eredményeként 1,9 mmol/l-ra csökkent az LDL-koleszterin és 16%-kal csökkent a kardiovaszkuláris események száma. A jelentősebb LDL-koleszterincsökkentés klinikai hasznát támasztják alá a cégektől független nagy klinikai vizsgálatok is. Ezek közé tartozik a Heart Protection Study, amelyben 20.536 definitív, koszorúér-, perifériás érbeteg, illetve diabéteszes beteget vizsgáltak. A betegek kiindulási koleszterinszintje közel normális volt. Az alkalmazott 40 mg simvastatin kezelés, az 5 éves követés során szignifikánsan csökkentette a lipidparamétereket és a klinikai végpontokat is szignifikánsan kedvezően befolyásolta, mégpedig az összhalálozás kockázatát 12%-kal, az összes vaszkuláris halálozás kockázatát 17%-kal, az összes stroke kockázatát 27%-kal, a súlyos vaszkuláris események kockázatát 24%-kal csökkentette (22). A másik cégektől független vizsgálatban a GREACE-tanulmányban 1600 miokardiális infarktuson átesett beteget vizsgáltak. A betegek fele atorvastatin kezelésben részesült. A kezelés célja az volt, hogy elérjék a 2,5 mmol/l-os LDL-koleszterin célértéket. Átlagosan 24 mg atorvastatin adása kellett a célérték eléréséhez. A betegek másik csoportja a szokványos kezelésben részesült. Azt tapasztalták, hogy az atorvastatinnal LDL célértéket elért betegek klinikai végpontjai az előző tanulmányokhoz képest is sokkal markánsabban, szignifikánsabban kedvezőbbek voltak a szokványosan kezelt csoporthoz képest a 3 éves követési időszakban. Az összhalálozás 43%-kal, a koronária-halálozás 47%-kal, a nem-halálos miokardiális infarktus 59%-kal, az instabil angina 52%-kal, a PTCA és CABG szükségessége 51%-kal, a krónikus szívelégtelenség 50%-kal, a stroke 47%-kal csökkent (23).

TANULMÁNYOK 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUSBAN

Az utóbbi évtizedekben világméretben megfigyelhető a diabetes mellitus

incidenciájának növekedése. Magyarországon is növekszik a diabéteszes betegek száma és nemzetközi összehasonlítás alapján is előkelő helyet foglalunk el ezen a téren. A diabéteszes betegek halálozásának 75%-ának hátterében valamilyen kardiovaszkuláris probléma áll. Ebből következik az, hogy nem közömbös ezen betegpopulációban annak az ismerete, hogy az egyik fontos kardiovaszkuláris veszélyeztetettségi tényező módosítása milyen hatást gyakorol ezen betegek klinikai végpontjaira. Már a korábbi Helsinki Heart, CARE, HPS-tanulmányba bevont diabéteszes betegek eredményei is azt mutatták, hogy az alkalmazott lipidcsökkentő kezelés kedvezőbb hatást fejtett ki, mint a nem-diabéteszes populációban (4. táblázat). Későbbi tanulmányok UKPDS, GREACE, ASSET, DALI, SENDCAP és legutóbb a CARDS-tanulmány is azt erősítette meg, hogy a diabéteszben alkalmazott lipidcsökkentő kezelés jelentős mértékben hozzájárulhat ezen betegek kardiovaszkuláris rizikójának csökkentéséhez (23–28). A primer prevenció CARDS-tanulmányt több évre tervezték, de a kedvező eredmények miatt etikai okból megszüntették a tanulmányt, a kontrollcsoporttal nem lett volna etikus tovább folytatni a kísérletet a lipidcsökkentő kezelés nélkül (28). Ezek azt mutatják, hogy mind a primer, mind a szekunder prevencióban alkalmazott lipidcsökkentő kezelés a diabéteszes betegeknél jelentős mértékben csökkenti a kardiovaszkuláris eseményeket.

REGRESSZIÓS TANULMÁNYOK

A korábbi tanulmányokban észlelt lipidcsökkentő kedvező klinikai hatásainak pontosabb hátterének tisztázása céljából szükségesnek tartották a plakkok számának, méretének változását vizsgálni. Erre a technika fejlődése adott lehetőséget azzal, hogy in vivo vizsgálhatóvá vált a kvantitatív koronarográfia segítségével a plakkok méretének változása. Számos regressziós vizsgálatot végeztek. Ezen vizsgálatok közül szemléletformáló volt a FATS-vizsgálat. Ebbe 141 beteget vettek be. A vizsgálat kezdetén és végén koronarográfiát végeztek. Ez alapján próbálták megítélni a plakkok számának és méretének változását. Érdekes

4. TÁBLÁZAT: A DIABETES MELLITUS JELENTŐSÉGE

	2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS		RELATÍV RIZIKÓCSÖKKENÉS
HELSINKI HEART STUDY KOSKINEN P: DIABETES CARE 1992; 15:820-825	135	GEMFIBROZIL	65%
4S PYÖRÄLÄ K: DIABETES CARE 1997; 20:614-620	202	SIMVASTATIN	50%
CARE SACKS FM: N ENGL J MED 1996; 335: 1001-1009	586	PRAVASTATIN	22%
HEART PROTECTION STUDY (HPS) COLLINS R, AHA 2001. NOVEMBER	1000	SIMVASTATIN	1000 BETEGBŐL 70 MEGMENEKÜLT AZ AMI-TŐL, STROKE-TŐL, AKUT KARDIÁLIS ESEMÉNYEKTŐL 5 ÉV SORÁN

LIPIDOLÓGIA

módon azt találták, hogy a vizsgálati idő alatt nem azon betegeknél fejlődött ki gyakrabban akut miokardiális esemény, akiknek kifejezettebb koszorúér szűkülete volt, hanem azoknál, akiknél a koszorúér-szűkület mértéke kisebb volt. Ezen eredményeket követően Brown és *mtai.* keresni kezdték a lehetséges okokat. A további vizsgálatok kimutatták, hogy a plakkokat két fő csoportra lehet osztani. Az ún. lágyszövetes vagy instabil plakkokra, amelynek lipidtartalma nagy, a felette lévő simaizomsejt-tartalom kicsi, a kötőszövet kevésbé strukturált, épp ezért a keringésben lévő nyíró erők hatására könnyen megreped és a felszabaduló koleszterin akut trombogenezist hoz létre. Szemben a kemény plakkal, amelynek koleszterintartalma kicsi, több simaizomsejtet és strukturáltabb kötőszöveti réteget tartalmaz, ezért jobban ellenáll a keringésben lévő nyíró erőknek (29). Ez megmagyarázta, hogy miért azon betegeknél alakult ki elsősorban akut koronáriaesemény, akiknél a koszorúér-szűkület mértéke kiinduláskor kisebb volt.

A Diabetes Atherosclerosis Intervention Study-ban (DAIS) 418 diabéteszes beteget vizsgáltak. A betegek 50%-a koszorúér-betegségben szenvedett. 200 mg mikronizált fenofibrátot kapott a betegek egyik fele, míg a másik fele lipidcsökkentő kezelésben nem részesült. A lipidcsökkentő kezelésben részesült betegeknél minden lipidparaméter szignifikánsan és kedvezően változott, a koleszterin 10%-kal, a triglicerid 28%-kal, az LDL 7%-kal csökkent, míg a HDL 8%-kal emelkedett. Ehhez a kedvező lipidváltozáshoz a plakk regressziójának csökkenése társult. A minimális lumenátmérő 40%-kal javult, a százalékos átmérőszűkület

42%-kal csökkent. Az átlagos szegmensátmérőben 25%-os nem-szignifikáns javulást észleltek (30). A Fluvastatin Angioplasty Restenosis Studyban (FLARE) 1054 beteget vizsgáltak. 526 beteg 2×40 mg fluvastatin kezelésben részesült, míg 528 beteg placebót kapott. A 9 hónapos követés során azt találták, hogy az LDL-koleszterin kezdetben 37%-kal, később a tanulmány végéig 33%-kal csökkent. Annak ellenére, hogy a lumenátmérőben különbséget nem észleltek a kezelt és a nem-kezelt csoport között a halálozás és a miokardiális infarktus összesített végpontjait tekintve 63%-os csökkenést tapasztaltak (31). Ez a tanulmány és más korábbi tanulmányok is azt mutatták, hogy a lipidcsökkentő kezelés az ateroszklerózis regresszióját nem hozta létre, csak gátolta a további progressziót. Felvetődött az a kérdés, hogy nagyobb mértékű LDL-koleszterincsökkenés képes-e az ateroszklerózis regresszióját kiváltani? Az ARBITER tanulmányban 40 mg pravastatin és 80 mg atorvastatin hatását hasonlították össze a 161 beteg kezelése során. Kíváncsiak voltak arra, hogy a szokványos dózisú pravastatin kezeléshez képest milyen pluszhatást képes kifejteni a nagydózisú atorvastatin kezelés a carotis intima media vastagságának változására. A nagydózisú atorvastatin kezelés mellett az LDL 48,5%-kal csökkent, míg a 40 mg atorvastatin mellett csak 27,2%-os LDL-csökkenés jött létre. A carotis intima media vastagság nem növekedett a pravastatin alkalmazása mellett, de az atorvastatin alkalmazása mellett jelentős szignifikáns regressziót észleltek (32). Az ASAP-tanulmányban szintén a nagydózisú atorvastatin és a szokványos dózisban alkalmazott simvastatin kezelés hatá-

sát hasonlították össze 325 familiáris hypercholesterinaemiás beteg kezelése során. A randomizált, kettős vak, 2 éves vizsgálat azt igazolta, hogy a nagydózisú atorvastatin kezeléssel 50,5%-os LDL-csökkenés mellett az intima media vastagság regresszióját hozta létre szemben a 40 mg simvastattal, amely annak ellenére, hogy 41,2%-ban csökkentette az LDL-t intima media regressziót nem eredményezett (33). Ezek a vizsgálatok és más korábbi regressziós vizsgálatok eredményei azt sugallják, hogy a kiindulási LDL legalább 50%-os csökkenése szükséges ahhoz, hogy plakkregresszió jöjjön létre.

TANULMÁNYOK PTCA-N ÁTESETT BETEGEKEN

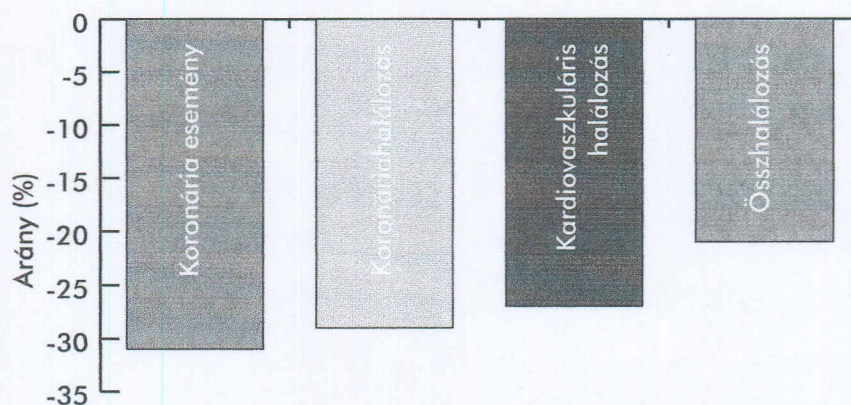
A súlyos fokú koronáriszűkületben szenvedő betegeknél egyre kiterjedtebben alkalmazzák a perkután transluminális koronária-angioplastikát (PTCA). Az Amerikai Egyesült Államokban 1987 és 1999 között 285%-kal nőtt a PTCA. 1999-ben 1,1 millió PTCA-t végeztek (34). A koszorúér-angioplastikán átesett betegek 5 éves követése során azt találták, hogy 5 beteg közül csak három volt iszkémiamentes, 10 éves követés során 5 beteg közül csak 1 volt iszkémiamentes (35). Ennek a háttérben az áll, hogy a PTCA után a betegek jelentős részénél restenosis alakul ki és a restenosis követően növekszik a major kardiális események előfordulása, így az akut szívhalál, az akut miokardiális infarktus, koszorúérműtét és ismételt PTCA. Felvetődött az a kérdés, hogy a primer PTCA-n átesett betegeknél alkalmazott 2×40 mg fluvastatin hogyan befolyásolja a major kardiális eseményeket?

A LIPS-tanulmányban 1677 beteget vizsgáltak és a lipidcsökkentő kezelésben részesült 844 betegnél 22%-kal csökkent a major kardiális esemény előfordulása a fluvastatin kezelésben nem részesült kontrollcsoporthoz képest. A nagy rizikójú, többér-betegeknél és diabéteszes betegeknél még kedvezőbb volt a lipidcsökkentő hatása ezen betegeknél 34, illetve 47%-kal csökkent a major kardiális esemény kockázata a 4 éves követési periódus alatt (36). LaRosa és mtsai. 30.817 betegen végzett vizsgálatok eredményeinek metaanalízisét elvégezve azt állapították meg, hogy 28%-os LDL-csökkentés a koronáriaesemények 31%-os, a koronáriahalálozás 29%-os, a kardiovaszkuláris halálozás 27%-os és az összhálaózás 21%-os csökkenéséhez vezetnek (37) (1. ábra).

KÖVETKEZTETÉSEK

A korábbi tanulmányok eredményeit összefoglalva elmondhatjuk azt, hogy a lipidcsökkentő kezelés, elsősorban a statinok nagy és alacsony kiindulási koleszterinszintű szekunder és primer prevenció vizsgálatban is igazolták a kardiovaszkuláris eseményekre és az összhálaózásra gyakorolt kedvező hatást. Az elemzések arra is felhívják a figyelmet, hogy a statinok kedvező hatása azzal is magyarázható, hogy a kardiovaszkuláris prevencióban történő lipidek fontossági sorrendje szempontjából elsődleges az LDL-koleszterincsökkentés és a legkifejezettebb LDL-koleszterincsökkentő-hatással a statinok rendelkeznek. Másodlagos a HDL-emelés és harmadlagos a trigli-

1. ÁBRA: AZ LDL-CSÖKKENTÉS MORTALITÁSRA GYAKOROLT KEDVEZŐ HATÁSA. 28%-OS LDL-CSÖKKENTÉS SZIGNIFIKÁNS KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNYCSÖKKENÉST HOZ LÉTRE 4S, LIPID, CARE, WOSCOP, AFCAPS/ TexCAPS 30.817 BETEG



ceridcsökkentés. A korábbi tanulmányok tapasztalatai az 1970-es években a Framingham, MRFIT, LRCP, Coronary Drug Project, Helsinki Heart Study, CLAS study arra készítette a lipidológiával foglalkozókat, hogy ezen tapasztalatokat beépítse a mindennapi klinikai gyakorlatba (2, 4, 10, 38, 39, 40). Ennek megkönnyítése céljából 1988-ban született meg az NCEP ATPI ajánlás (41). Ezt követően végzett regressziós vizsgálatok és metaanalízisek alapját szolgáltatták a korábbi 1988-as ajánlás módosításának és 1993-ban az NCEP ATP II ajánlásba építették be az újabb tanulmányok tapasztalatait (42). 1993 után a 4S, a WOSCOPS, a CARE, a LIPID, az AFCAPS/TexCAPS, a VA-HIT-tanulmányok eredményei azt mutatták, hogy nincs értelme élesen elválasztani a primer és szekunder prevenciót egymástól és az NCEP ATP III alapján egy új

szemlélet jelent meg a betegek klinikai kezelését illetően. A nagy rizikójú, közepes rizikójú és alacsony rizikójú kategóriák (5, 8, 12, 16, 18, 21, 43). Nagyrizikó-csoportba sorolták azokat a betegeket, akiknek a 10 éven belüli akut kardiális esemény előfordulási gyakorisága 20% felett volt, közepes rizikójú csoportba azokat, akiknek 10–20% között, kis rizikójú csoportba, akiknek 10% alatt volt.

Az ATP III után megjelenő HPS, GREACE, ALLHAT, PROSPER, ASCOT-tanulmány tapasztalatait szintén be kell építeni a mindennapi klinikai gyakorlatba annak érdekében, hogy még hatékonyabban tudjuk kezelni a lipid-abnormalitással rendelkező magas potenciális kardiovaszkuláris rizikónak kitett betegeinket (9, 21, 23, 43, 44). Ezzel csökkenthetjük a kardiovaszkuláris halálozás gyakoriságát és rizikóját hazánkban is.

IRODALOM

- Vargáné Hajdú P, Adány R. A keringési rendszer betegségei okozta korai halálozás trendjei Magyarországon és az Európai Unióban 1970–1997. Orvosi Hetilap 2000; 141: 601–607.
- Kannel WB, Dawber TR, Friedman GD, et al. Risk factors in Coronary Heart Disease. An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease: The Framingham Study. Ann Intern Med 1964; 61: 888–899.
- Keys A. Coronary heart disease in seven countries. Circulation 1970; 41 (Suppl 1): 11–21.
- Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial: Risk factor changes

and mortality result. JAMA 1982; 248: 1465–1477.

- Study Group European Atherosclerosis Society: The recognition and management of hyperlipidaemia in adults; A policy statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 1988; 9: 571.
- Committee of Principal Investigator. Report on a cooperative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Br Heart J 1978; 10: 1069–1118.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 1995; 333: 1301–1307.
- Downs GR, Clearfield M, Weiss S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and

women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TEXCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Study. JAMA 1998; 279: 1615–1622.

- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al, for the ASCOT investigators: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003; 361: 1149–1158.
- Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. The Helsinki Heart Study: primary prevention trial with 11. gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidaemia. Safety of treatment, changes in risk factors and incidence of coronary heart

- disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237–1245.
11. Despres JP, Lemieux I, Dagenais GR, et al. HDL-cholesterol as a marker of coronary heart disease risk: the Quebec cardiovascular study. *Atherosclerosis* 2000; 153: 263–272.
 12. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–418.
 13. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8–15.
 14. Patsch W, Gotto AM Jr. High-density lipoprotein cholesterol, plasma triglyceride, and coronary heart disease: pathology and management. *Adv Pharmacol* 1995; 32: 375–426.
 15. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213–219.
 16. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary artery disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
 17. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614–620.
 18. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–1009.
 19. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 70–6.
 20. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomised controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711–1718.
 21. Marschner IC, Colquhoun D, Simes RJ, et al. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study. Long-term risk stratification for survivors of acute coronary syndromes. Results from the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study. LIPID Study Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 56–63.
 22. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
 23. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus “usual” care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study. *Curr Med Res Op* 2002; 18: 220–228.
 24. Davis TM, Cull CA, Holman RR. U. K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Relationship between ethnicity and glycemic control, lipid profiles, and blood pressure during the first 9 years of type 2 diabetes: U. K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 55). *Diabetes Care* 2001; 24: 1167–1174.
 25. Insull W, Kafonek S, Goldner D, et al. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (10mg) with simvastatin (10 mg) at six weeks. ASSET Investigators. *Am J Cardiol* 2001; 87: 554–559.
 26. van Venrooij FV, van de Ree MA, Bots ML, et al. DALI Study Group. Aggressive lipid lowering does not improve endothelial function in type 2 diabetes: the Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention (DALI) Study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2002; 25: 1211–1216.
 27. Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, et al. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 641–648.
 28. Colhoun HM, Thomason MJ, Mackness MI, et al, and the CARDS Investigators: Design of the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) in patients with type 2 diabetes. *Diab Med* 2002; 19: 201–211.
 29. Brown BG, Brockenbrough A, Zhao XQ, et al. Very intensive lipid therapy with lovastatin, niacin, and colestipol for prevention of death and myocardial infarction: a 10-year Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS) follow-up. *Circulation* 1998; 98: 3341.
 30. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators: Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study; randomized study. *Lancet* 2001; 357: 905–910.
 31. Serruys PW, Foley DP, Jackson G, et al. A randomised placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty; final results of the fluvastatin angiographic restenosis (FLARE) trial. *Eur Heart J* 1999; 20: 58–69.
 32. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomised trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation*. 2002; 106: 2055–2060.
 33. Smilde TJ, van Wissen S, Wallersheim H, et al. Effect of aggressive vs. conventional lipid-lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577–581.
 34. American Heart Association: Heart and Stroke Statistical Update. Dallas: Tex American Heart Association; 2002.
 35. Ruygrok PN, de Jaegere PT, van Domburg RT, et al. Clinical outcome 10 years after attempted percutaneous transluminal coronary angioplasty in 856 patients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1669–1677.
 36. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 3215–3222.
 37. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282: 2340–2346.
 38. Lipid Research Clinics Programme. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *J Am Med Assoc* 1984; 251: 351–364.
 39. Treatable risk factors-hypercholesterolemia, smoking, and hypertension—after myocardial infarction: implications of the coronary drug project data for clinical management. Coronary Drug Project Research Group. *Prim Care* 1980; 7: 175–179.
 40. Blankenhorn DH, Johnson RL, Nessim SA, et al. The Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (CLAS): design, methods, and baseline results. *Control Clin Trials* 1987; 8: 356–387.
 41. Ernst ND, Cleeman J, Mullis R, et al. The National Cholesterol Education Program: implications for dietetic practitioners from the Adult Treatment Panel recommendations. *J Am Diet Assoc* 1988; 88: 1401–1408, 1411.
 42. 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; 19: 2486–2497.
 43. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998–3007.
 44. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al, PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–1630.