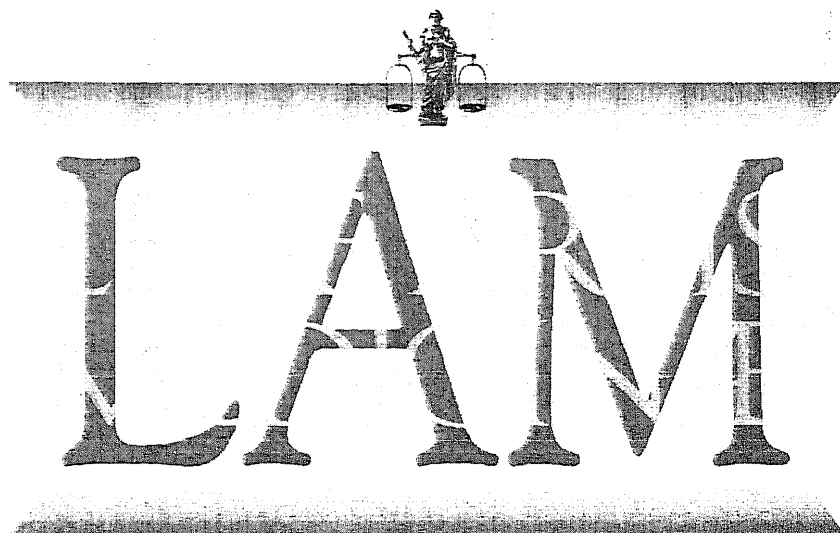


FÜGGETLEN • LEKTORÁLT
• 1990 ÓTA •



ORVOSTUDOMÁNYI TOVÁBBKÉPZŐ FOLYÓIRAT

KÜLÖNLENYOMAT

www.lam.hu
litmed@lam.hu



A simvastatin szerepe a diabeteses dyslipidaemia kezelésében

Balogh Zoltán, Paragh György

THE ROLE OF SIMVASTATIN IN THE TREATMENT OF DIABETIC DYSLIPIDAEMIA

A 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek cardiovascularis morbiditása és mortalitása nagymértékben emelkedett. A 2-es típusú diabetesben észlelhető atherogen dyslipidaemiára jellemző a magas triglicerid-, alacsony high-density lipoprotein koleszterin szint, valamint a kicsi, sűrű LDL-partikulumok arányának növekedése. A korszerű terápiás ajánlásokban kiemelt szerepet kap diabetesben a lipidcsökkentő kezelés, ami jelenleg statinok alkalmazását jelenti. A statinok az LDL szintjének csökkentése útján a cardiovascularis mortalitást nagymértékben mérséklék, azonban aránylag kis hatással vannak az atherogen dyslipidaemia fő komponenseire, így a trigliceridszintet csak 15–35%-kal csökkentik, míg a HDL-koleszterin szintjét kevesebb mint 10%-kal növelik. Mindez felveti 2-es típusú diabetesben a statinok korai szakban történő kombinálásának (ezetimib, nikotinsav, fibrát) igényét. A szerzők áttekintik a simvastatin-mono-terápia helyét a diabeteses dyslipidaemia kezelésében, valamint a simvastatinnal végzett kombinált lipidcsökkentő tanulmányok eddigi eredményeit.

Patients with type 2 diabetes have markedly increased cardiovascular morbidity and mortality. Type 2 diabetes is typically associated with atherogenic dyslipidaemia, which is characterized by elevated triglycerides, low plasma levels of high-density lipoprotein cholesterol, and an increased ratio of small, dense low-density lipoprotein particles. Current treatment guidelines stress the importance of lipid-lowering therapy in reducing cardiovascular risk in diabetic patients. Statins currently represent the cornerstone of dyslipidaemia management, based on their ability to efficiently reduce cardiovascular risk through lowering low-density lipoprotein cholesterol. They have, however, a relatively modest effect on the components of atherogenic dyslipidaemia, since they reduce triglycerides by only 15 to 35% and elevate high-density lipoprotein cholesterol by less than 10%. This raises the need for combining statins with other lipid-lowering drugs (ezetimibe, nicotinic acid, fibrate) at an early stage of type 2 diabetes. Authors review the role of simvastatin monotherapy in the treatment of diabetic dyslipidaemia and summarize the results of studies on simvastatin as part of a combined lipid-lowering treatment.

**2-es típusú diabetes mellitus,
atherogen dyslipidaemia,
simvastatin, lipidcélértékek,
kombinált lipidcsökkentő kezelés**

**type 2 diabetes,
atherogenic dyslipidaemia,
simvastatin, target lipid levels,
combined lipid-lowering therapy**

dr. Balogh Zoltán (levelező szerző/correspondent), dr. Paragh György: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. Sz. Belgyógyászati Klinika/1st Department of Internal Medicine, Medical and Health Science Centre, University of Debrecen; H-4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. E-mail: baloghz@internal.med.unideb.hu

Érkezett: 2007. január 19. Elfogadva: 2007. február 6.

A mozgásszegény életmód, a helytelen táplálkozás, az elhízás világméretű elterjedése, a lakosság előregedése a 2-es típusú diabetes mellitust a XXI. század egyik legnagyobb népegészségügyi problémájává teszi. A 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek 75-80%-a macrovasculáris szövődményben hal meg, a szívinfarktus kockázata három-öt-ször, az ischaemiás stroke rizikója háromszor, a perifériás artériás érbetegség és a következményes végtagamputáció veszélye pedig 15-30-szor nagyobb, mint a hasonló életkorú, nem cukorbeteg személyek körében.

A fejlett országokban az egészségügyi kiadások 6-12%-át a diabetes és szövődményei ellátására fordítják.

A fejlett országokban az egészségügyi kiadások 6-12%-át a diabetes és szövődményeinek ellátására fordítják (1). 2-es típusú diabetesben a hypertonia, a fokozott thrombosishajlam és az emelkedett vércukorszint mellett alapvetően fontos cardiovascularis kockázati tényező az úgynevezett atherogen dyslipidaemia. A UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) adatai szerint a lipidértékek közül a magas LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol) -szint mutatta a legszorosabb kapcsolatot a cardiovascularis események kialakulásával, de az alacsony HDL-C (high-density lipoprotein cholesterol) -szint csaknem ugyanilyen fontos tényezőnek bizonyult (2).

A jelenlegi terápiás ajánlásokban egyértelműen kiemelt szerepet kap a diabetesben észlelhető dyslipidaemia erélyes kezelése, a célérték-orientált kezelésmód, azonban az alább részletezendők miatt elképzelhető változás az irányelvekben vagy a terápiás megközelítés módjaiban. Jelenleg a statinok csökkentik leghatásosabban az LDL-C-szintet, de a HDL-C- és a trigliceridszintre gyakorolt hatásuk – az alkalmazott statin típusától és a beteg kezdeti HDL-C- és trigliceridszintjétől függően – különböző, a trigliceridszintet általában 15-35%-kal csökkentik, a HDL-C szintjét pedig kevesebb mint 10%-kal növelik.

A terápiás ajánlásokban kiemelt szerepet kap a dyslipidaemia erélyes kezelése.

Egy metaanalízisben 14 prospektív tanulmány 90 056 betegének adatait dolgozták fel. Eredményei szerint az LDL-C-szint 1 mmol/literenkénti mérséklése a jelentős coronariatörténések gyakoriságát 23%-kal, míg a főbb vascularis események kialakulásának esélyét 21%-kal csökkenti, és ez a relatív rizikócsökkenés hasonló mértékű volt a diabeteses alcsoportban (18 686 fő) is (3). A statinokkal kapott eredmények igen meggyőzőek, de a coronariaesemények 60-70%-a még az LDL-C-koncentráció nagyfokú csökkenése ellenére is bekövetkezik. Ez hangsúlyozottan jelzi azt, hogy a cardiovascularis prevenció és kezelés meghatározásakor az LDL-C szintje mellett egyéb tényezőket is figyelembe kell venni, így az alacsony HDL-C- és az emelkedett trigliceridszintet, valamint más, hagyományos, illetve nem klasszikus rizikófaktorokat (4).

A diabeteses dyslipidaemia

Patogenezis

A 2-es típusú diabetesben észlelhető az úgynevezett *atherogen dyslipidaemia*. Jellemzői: éhomi és elhúzódo postprandialis hypertriglyceridaemia, csökkent HDL-szint, normális vagy enyhén emelkedett összkoleszterin- és LDL-C-szint; az atherogen, oxidációra és glikációra fokozottan hajlamos kicsi, sűrű (small-dense) LDL- és HDL-partikulumok arányának növekedése, valamint az egyes lipoproteinrészek trigliceridtartalmának fokozódása. A fenti lipoprotein-eltérések többnyire már a diabetes diagnosztizálása előtt is kimutathatók. Részben ezzel magyarázható (a gyakran társuló hypertonia, visceralis elhízás, fokozott thrombosiskészség mellett), hogy a cukorbetegség felismerésekor gyakran már előrehaladott érlemezés okozta szervkárosodásra utaló tünetek is észlelhetők.

A szérumtriglicerid-szint növekedésében a fokozott képződés mellett a csökkent, időben elhúzódo lebontás is szerepet játszik. A triglicerid lebontásáért felelős lipoproteinlipáz aktivitása – az inzulinrezisztencia miatti inzulinhatás hiányában – csökken 2-es típusú diabetesben, egyúttal fokozódik az IDL (intermediate-density lipoprotein) → LDL átalakulást segítő hepaticus lipáz aktivitása (5, 6).

A magas szérumtriglicerid-szint emelkedett fibrinogénszinttel, a VII. és X. véralvadási faktorok fokozott aktivitásával, valamint a plazminogén-aktivátor-inhibitor-1 (PAI-1) fokozott képződésével, azaz prothromboticus állapottal és csökkent fibrinolízissel társul (5).

A védőhatású HDL fő feladata a reverz koleszterintranszport során a perifériás sejtekből a májba történő koleszterinszállítás, így a már kialakult plakkokból elszállítva a koleszterint, csökkenti a plakkruptura esélyét.

A májsejtekben levő 7- α -hidroxiláz hatására a koleszterinből epesav képződik, a szervezet így tud megszabadulni fölös koleszterintartalmától. A HDL ezenkívül gátolja az LDL-oxidációt, gyulladáscsökkentő hatású, az endothelsejtek apoptosist és a vasoconstrictor hatású endothelin-1 aktivitását csökkenti, a vasodilatator anyagokét (nitrogén-monoxid és prosztaciklin) pedig fokozza (7).

Az atherosclerosis sokrétűen gátló hatása miatt értékelődött fel az utóbbi években a HDL szintjének emelését célzó terápiás megközelítés. Több epidemiológiai vizsgálat (Framingham, MRFIT és PROCAM) igazolta, hogy a szérum alacsony HDL-C-szintje a coronariabetegség erős és független előrejelzője (8).

A 2-es típusú diabetesben és a metabolikus szindrómában a kicsi, sűrű LDL aránya jelentősen megnő, ami az emelkedett trigliceridszinttel magyarázható. A trigliceridben gazdag VLDL (very low-density lipoprotein) lebontása a kicsi, sűrű, oxidációra fokozottan hajlamos LDL felszaporodását eredményezi, ami az atherosclerosis kialakulásának korai lépése.

Néhány fontosabb statinvizsgálat

A Scandinavian Simvastatin Survival Studyban (4S) szekunder prevenció vizsgálatot végeztek 4444, igazolt coronariabetegen, akiknek szérumszoleszterinszintje 5,5–8,0 mmol/l között, trigliceridszintje maximum 2,5 mmol/l volt. A napi 20–40 mg simvastatinnal kezelt csoportban (vs. placebo) az átlagosan 5,4 éves követés során az összesített halálozás 30%-kal, a cardiovascularis események rizikója 42%-kal csökkent (9). A tanulmányba bevont 202 ismert cukorbeteg halálozásának kockázata 43%-kal, a főbb cardiovascularis események relatív rizikója még jelentősebben, 55%-kal csökkent a nem diabeteses egyénekéhez képest. Ez arra utal, hogy a simvastatinkezelés a fokozottan veszélyeztetett cukorbetegeknek jobban hasznára vált, mint a nem diabeteses kezelt személyeknek (10). A kis diabeteses esetszám miatt a későbbiekben post hoc alcsoport-analíziseket végeztek. A 4S post hoc analízise szerint a korábban ismert és az újonnan felismert cukorbeteg (483 fő), valamint – az ADA (American Diabetes Association) 1997. évi kritériumai szerint – emelkedett éhomi vércukorszintű személyek (678 fő) körében a simvastatin (a placebohoz képest) szignifikánsan (42, illetve 38%-kal) csökkentette a főbb coronariaesemények és a revascularisatiós beavatkozások számát, valamint az összesített és a coronaria eredetű mortalitást (11). Ezekben a csoportokban egyértelműen igazolódott, hogy a simvastatinkezelés javítja az életkilátásokat.

A Heart Protection Studyban (HPS) 20 536 beteg (köztük 5963 cukorbeteg) vett részt. A betegek öt éven át napi 40 mg simvastatint vagy placebót kaptak. A kemény végpontokat illetően a vizsgálat igazolta a simvastatinkezelés előnyeit, az LDL-C kiindulási értékétől függetlenül. A vascularis nagy események (cardiovascularis halálozás, nem halálos szívinfarktus, ischaemiás stroke, coronariabeavatkozások) relatív kockázata 24%-kal csökkent, függetlenül a cukorbetegség meglététől, illetve hiányától (12). Mivel a nem vascularis betegségek (carcinoma, légzőszervi betegségek) kockázata nem nőtt, az összhálaózás rizikója csökkent. Mindez a cukorbeteg körében is igazolódott. A követés alatt a simvastatinszedők körében szignifikánsan kisebb mértékben romlott a GFR-érték (glomerularis filtrációs ráta), ez a kedvező eredmény a diabeteses alcsoportban még kifejezettebb volt (13).

A CARDS tanulmányban (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) 2838, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegen vizsgálták napi 10 mg atorvastatinnak, illetve placebónak a primer cardiovascularis prevencióban gyakorolt hatását 3,9 éven keresztül. A vizsgálatot két évvel a tervezett időpont előtt be kellett fejezni, mert az atorvastatin előnyös hatása miatt etikai okokból nem lehetett folytatni a placebokezelést. Az aktív kezelés hatására az akut coronariaesemények száma 36%-kal, a stroke gyakorisága pedig 48%-kal, szignifikánsan csökkent. A tanulmány igazolta az atorvastatinkezelés előnyeit 2-es típusú diabetes mellitusban, az eredmény független volt a kiindulási

koleszterin-, LDL-C-, HDL-C- és trigliceridszintektől, valamint a nemtől és az életkortól (14).

A statinok lipidcsökkentő hatásukon kívül úgynevezett *pleiotrop* hatásokat is kifejtnek: javítják az endothelfunkciót, stabilizálják a plakkokat, antioxidáns és gyulladáscsökkentő hatásúak, csökkentik a C-reaktív protein (CRP), valamint az adhéziós molekulák szintjét, növelik a nitrogén-monoxid szintjét, javítják a fibrinolízist, ami diabetesben gyakran károsodott. Mindezek hozzájárulnak az atherosclerosis progressziójának gátlásához (5). Az akut coronariaszindrómában észlelt előnyös hatásuk elsősorban ezekkel a pleiotrop hatásokkal lehet kapcsolatban. Jól ismert, hogy a gyulladás az atheroscleroticus plakkokat destabilizálja, rupturára hajlamossá teszi. Japán kutatók a mellkasi aortán és a carotisokon 18-FDG PET (18-fluorodeoxiglükóz pozitronemissziós tomográfia) segítségével kimutatták, hogy három hónapig tartó simvastatinkezelés csökkentette a plakkban kimutatható lokális gyulladást, függetlenül a lipidszintekre gyakorolt hatástól (15). Perifériás érszűkületes betegek három hónapig tartó napi 40 mg-os simvastatinkezelése gátolta a kollagén és ADP indukálta vérlemezke-aggregációt (16).

A DIACOR (Diabetes and Combined Lipid Therapy Regimen) tanulmányban 300, kevert típusú hyperlipidaemiás cukorbeteg (2-es típus) vett részt. A napi 20 mg simvastatin, a napi 160 mg fenofibrát, valamint e két szer kombinációja egyaránt szignifikánsan csökkentette a CRP és az Lp-PLA₂-szintet (lipoproteinasszociált foszfolipáz-A₂, ez utóbbi a vascularis gyulladás egy újabb biomarkere) (17).

A SILHOUETTE vizsgálat során 151, aránylag stabil szénhidrát-anyagcseréjű (HbA_{1c} <9,0%) és alacsony HDL-C-szintű, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegnek hat hétig placebót, napi 40 mg vagy 80 mg simvastatint adtak. A simvastatin mindkét napi dózisban szignifikánsan növelte a HDL-C-szintet (a napi 40 mg adagban 5%-kal, a napi 80 mg dózisban 8%-kal) a placeboval szemben. Mindkét simvastatincsoportban szignifikánsan emelkedett a nagyobb méretű HDL-szubfrakció, a HDL₂-szintje; szignifikánsan csökkent az LDL-C (41, illetve 47%-kal), a triglicerid, az apolipoprotein B és a hsCRP szintje, csökkent a non-HDL-C-szint és az összkoleszterin/HDL-C hányados is. Jól ismert, hogy a HDL₂ magas szintje csökkenti a coronariabetegség rizikóját. A nagyobb dózisú simvastatin kedvező hatásai kifejezettebbek voltak. Napi 40 mg simvastatin mellett a cukorbeteg 82%-a, napi 80 mg mellett 87%-a érte el az LDL-C-célértéket (<2,6 mmol/l), míg a placebo mellett csak 14,3%-ban (18).

A fenti tanulmány alvizsgálatában Miller munkacsoportja azt találta, hogy a 40, illetve 80 mg simvastatin hatására a trigliceridben gazdag lipoproteinek (a VLDL-C és a VLDL₃, az IDL, mind a négy LDL-szubfrakció, különösen a kicsi, sűrű LDL₃ és LDL₄)

A simvastatinkezelés a fokozottan veszélyeztetett cukorbetegnek jobban hasznára vált, mint a nem diabeteses kezelt személyeknek.

szintje szignifikánsan csökkent, így például az IDL szintje 53, illetve 57%-kal, a VLDL₃ szintje 30, illetve 35%-kal csökkent, míg a kicsi, sűrű, kifejezetten atherogen LDL₃ és LDL₄ szintjei mintegy 40, illetve

A statinok javítják az endothelfunkciót, stabilizálják a plakkokat, gyulladás-csökkentő hatásúak, növelik a nitrogén-monoxid szintjét, javítják a fibrinolízist.

48%-kal csökkentek, a simvastatin adagjától függően (a placeboval szemben). Simvastatin szedése mellett a betegek jóval nagyobb (65, illetve 77%) arányban érték el a non-HDL-koleszterin 3,4 mmol/l alatti célértékét mint placebo mellett (2,2%). Közismert, hogy az atherosclerosis progresszióját illetően a trigliceridben gazdag lipoproteinek – így az IDL és a VLDL₃ emelkedett szintje – szorosabb összefüggésben van a coronariabetegséggel, mint az össztrigliceridszint. A non-HDL-koleszterin az LDL-C és a trigliceridben gazdag lipoproteinek, így az IDL és a VLDL együttes szintjét tükrözi, és diabetesben (a magas apoB-szinttel együtt) feltehetően jobb előre-

jelzője a coronariabetegség bekövetkeztének (19). A fenti tanulmányok igazolták a simvastatin kedvező hatásait a diabeteses dyslipidaemia főbb összetevőire, bár a pontos hatásmechanizmus még korántsem teljes mértékben ismert.

Kezelési irányelvek diabeteses dyslipidaemia esetén

A lipidcsökkentő terápia során *elsődleges szempont* az LDL-C-szint csökkentése (20). A kezelés első lépése az életmód-változtatás, amely magába foglalja a testsúlycsökkentést, speciális diéta alkalmazását és a fizikai aktivitás fokozását. Azonban önmagában a diétás és életmódbeli változtatásokkal – rendszeres testmozgással, túlsúly esetén fogyással, a dohányzás abbahagyásával – a kívánt célértéket a cukorbeteg nagy részénél nem tudjuk elérni, mindez általában csak 0,6–0,8 mmol/l-es LDL-C-szint-csökkenést eredményez.

Ha a cukorbetegséghez cardiovascularis betegség társul, és az LDL-C értéke 2,6 mmol/l-nél nagyobb, az életmód-változtatással egy időben azonnal el kell kezdeni a gyógyszeres kezelést is (elsősorban statinnal, esetleges mellékhatások esetén ezetimibbel). Ha a cukorbetegnek nincs cardiovascularis betegsége, és az LDL-érték 2,6–3,3 mmol/l között van, kezdetben életmódbeli változtatás javasolt, amennyiben ez nem vezet eredményre, gyógyszeres kezelés ajánlott. Ha a cukorbetegnek nincs társult cardiovascularis betegsége, de az LDL-C-szintje 3,4 mmol/l fölötti, akkor az életmódbeli változtatással együtt azonnali gyógyszeres kezelés javasolt. A HPS tanulmány szolgáltatta bizonyítékok alapján minden 40 év fölötti, 3,4 mmol/l-nél magasabb LDL-C-szintű cukorbeteg statinnal kell kezelni. A HPS adatai alapján a kiindulási össz- és LDL-koleszterin-szintnek nincs akkora jelentősége, mint azt korábban gondolták a szakértők (21).

A kezelés *másodlagos szempontja* a HDL-C szintjének emelése. Ebben az életmód-változtatásnak, testsúlycsökkentésnek, a fizikai aktivitás fokozásának és a dohányzás megszüntetésének igen nagy szerepe van. A fentiek sikertelensége esetén fibrátok, illetve korszerű nikotinsav-származék adása javasolt. Az eddigi adatok szerint igen jelentős HDL-szint-emelő hatása van a torcetrapibnak is (5).

A kezelés *harmadik szempontja* a trigliceridszint csökkentése. Ha a diabeteses személy szérumtrigliceridszintje 2,3–4,5 mmol/l között van, életmód-változtatás javasolt. Ennek hatástalansága esetén fibrát vagy korszerű nikotinsav-származék adása indokolt. Ha a kiindulási trigliceridszint 4,5 mmol/l fölötti, az életmódbeli változtatással együtt el kell kezdeni a gyógyszeres kezelést. Ha a fentiekkel sem érjük el a terápiás célértékeket, szükségessé válhat a kombinált terápia, amely statin+fibrát, statin+korszerű nikotinsav-származék kombináció adását jelentheti.

Jelenlegi lipidcélértékek

Az utóbbi években nagy lipidcsökkentő vizsgálatok (HPS, PROSPER, ALLHAT-LLA, ASCOT-LLA, PROVE-IT TIMI 22, TNT, REVERSAL) zárultak le, amelyek további adatokat nyújtottak a lipidcélértékek meghatározásához és a legújabb kezelési irányelvek összeállításához (22, 23). A közelmúltig a betegeket a cardiovascularis kockázat szempontjából – a Framingham-ajánlás vagy az európai SCORE-pontozás alapján – kis, közepes és nagy kockázatú csoportba sorolták be (24).

A REVERSAL vizsgálatban nagy dózisu (napi 80 mg) atorvastatin hatására IVUS (intravascularis ultrahang) -módszerrel igazolták, hogy a legalább 50%-os LDL-C-szint-csökkentés a plakk progressziójának megállítását eredményezte (25). Jensen és munkatársai egy 40 fős hypercholesterinaemiás férfi betegcsoporton elvégzett vizsgálatban (napi 40 mg simvastatin adása mellett) 12 hónap alatt plakkregressziót mutattak ki (26).

A coronariabetegeken elvégzett TNT (Treating to New Targets) vizsgálatban a napi 10 mg atorvastatinnal szemben a napi 80 mg-os dózis további 22%-os kockázatcsökkenést eredményezett. Úgy tűnik, hogy minél alacsonyabb a koleszterin- és az LDL-C-szint, annál kedvezőbbek a klinikai végpontok. Az eredeti TNT vizsgálatba bevont 10 001 betegből 15% (1501 személy) szenvedett cukorbetegségben. A diabeteses alcsoport analízise során azt tapasztalták, hogy a napi 80 mg atorvastatinkezelés hatására az LDL-C csökkenése kifejezettebb, és egyúttal a cardiovascularis nagy események száma is jelentős mértékben csökkenthető volt, bár az összehalálózást illetően nem találtak érdemi előnyt a nagyobb dózis mellett. A mellékhatások tolerálhatók voltak (myalgia 2,4–3,6%-ban fordult elő), rhabdomyolysis nem fordult elő (27).

A nagyobb lipidcsökkentő tanulmányok alapján kijelenthető, hogy a statinkezelés diabeteses betegek

esetében legalább akkora mértékű relatív kockázat-csökkenést eredményez a cardiovascularis morbiditást és mortalitást, sőt egyes vizsgálatok szerint az összhalálozást illetően, mint a nem cukorbetegéknél. Azonban a cukorbetegség egyértelműen kifejezettebb cardiovascularis rizikója miatt esetükben mindez nagyobb abszolút kockázat-csökkenést jelent (21).

A HPS, PROSPER, ALLHAT-LLA, ASCOT-LLA és PROVE IT adatai alapján 2004-ben Grundy és munkatársai módosították az addigi ATP-III ajánlást, és egy újabb, úgynevezett *igen nagy cardiovascularis rizikójú* betegkategóriát (valamint számukra új célértékeket, 1,8 mmol/l alatti LDL-C-t, 3,5 mmol/l alatti összkoleszterinszintet) vezettek be. Ebbe a csoportba azokat a betegeket sorolták, akik az igazoltan definitív coronariabetegségük mellett diabetesben, vagy az IDF (International Diabetes Federation) kritériumai szerinti metabolikus szindrómában szenvednek, illetve akut coronariaszindrómájuk van, vagy erős dohányosok (28). A 2005. november 3-án megtartott II. magyar terápiás konszenzuskonferencia átvette a fenti új irányelveket, és ajánlásába beépítette az új, opcionális kezelési célértéket. A kis és közepes kockázatú csoportba sorolás kritériumai nem változtak, viszont a nagy kockázatú csoporton belül meghatározták az *igen nagy cardiovascularis rizikójú* beteg kategóriát, ebben – bár egyéni megítélés alapján – jóval alacsonyabb, 1,8 mmol/l-es LDL-C- és 3,5 mmol/l-es összkoleszterinszint elérése javasolt (23).

Jól ismert, hogy a statinok LDL-C-szintet csökkentő hatása dóziszfüggő, azonban míg a kezdő, átlagos adag körülbelül 35%-os csökkenést eredményez (a rosuvastatin kitűnik erősebb LDL-C-szint-csökkentő hatásával) (21), a statinok adagjának ismételt megkétszerezése csak további 6-6, maximum 8%-os LDL-C-szint-csökkenéshez vezet. A magas és az igen magas rizikójú betegcsoportok számára kitűzött LDL-célértékek elérése erőlyes dózisznövelést igényelne, azonban ez fokozza a mellékhatások (myopathia, rhabdomyolysis, májenzimszintek emelkedése) veszélyét. A statinokat illetően nem lehet dózisekvivalenciáról beszélni, mert az egyes statinok zsír-, illetve vízzoldékonysága, a lipoprotein-anyagcsere egyes komponenseire gyakorolt hatásának mértéke, metabolizmusa, lehetséges gyógyszer-kölcsönhatásai jelentősen különböznek. Ezért is nyújthat ésszerű alternatívát a kis dózisu statin+ezetimib kombináció, jóval kedvezőbb mellékhatásprofilal (6, 29).

A cukorbetegség komplex lipoproteineltéréseinek kezelése során gyakran van (a jelenlegi terápiás szokásainkhoz viszonyítva valószínűleg még gyakrabban lenne) szükség statin-fibrát, statin-niacin kombináció alkalmazására. Az igen alacsony LDL-C-célértékek eléréséhez pedig a statinok dózisának növelése helyett vagy a már napi 10 mg adagban is igen effektív rosuvastatin adása, vagy pedig a simvastatin, atorvastatin, fluvastatin közepes napi adagjai mellé az ezetimib hozzáadása indokolt.

Statin és ezetimib kombinációja

Az ezetimib szelektíven gátolja a vékonybél hámsejtjeiben a koleszterin felszívódását. Napi adagja 10 mg. A táplálékkal bevitt exogén, valamint az epével a bélbe jutó, az enterohepaticus körforgásban részt vevő koleszterin abszorpcióját egyaránt csökkenti. Jelenleg még nem igazolt, hogy az ezetimibnek lenne a statinokhoz hasonló pleiotrop hatása, azonban a statinterápia kiegészítése ezetimibbel további 20-25%-os LDL-C-szint-csökkenéshez vezet (30). A Simons és munkatársai által végzett vizsgálatban 191 cukorbetegnek és 195 metabolikus szindrómás betegnek a korábban folytatott statinkezelés mellé napi 10 mg ezetimibet adva (vs. placebo) szignifikánsan csökkent az LDL-C-, az apoB-, a non-HDL-C- és a trigliceridszint, valamint a betegek gyakrabban érték el a 2,6 mmol/l-es LDL-C-célértéket (31).

Statin és nikotinsav kombinálása diabetesben

Sokáig háttérbe szorult – elsősorban Európában – a diabeteses dyslipidaemia kezelésében a nikotinsav, mivel a korai vizsgálatok azt mutatták, hogy kedvezőtlenül befolyásolja a vércukorszintet és rontja a szövetek inzulinérzékenységét. A nikotinsav bevétele után tapasztalt mérsékelt vércukorszint-emelkedés oka valószínűleg a keringő oxidált szabad zsírsavak szintjének csökkenése, ami mérsékli a szövetek inzulinfüggő glükózfelvételét és fokozza a máj glükózleadását.

Az ADVENT tanulmány (Assessment of Diabetes Control and Evaluation of the Efficacy of Niaspan Trial) során 148, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg kapott négy hónapon keresztül napi 1000 vagy 1500 mg, elnyújtott hatású nikotinsavat, illetve placebót. A HDL-szintjének dóziszfüggő (19%-os, illetve 24%-os) növekedése, az éhomi trigliceridszint dóziszfüggő csökkentése (13%-os, illetve 28%-os) mellett mindössze 0,2%-kal emelkedett a HbA_{1c}-szint (32). Ez is csak néhány hónapig tartó, átmeneti hatás volt, ezért a HDL-C-szint növelése érdekében az ADA (American Diabetes Association) a cukorbetegség számára javasolja a nikotinsav-terápiát (kis dózisban, napi 2 g alatt) (33).

A HATS (HDL Atherosclerosis Intervention Trial) során napi 10-20 mg simvastatin mellé nikotinsavat (vs. placebót) adtak három éven át, olyan, koronarográfiával igazolt coronariabeteggeknek, akiknek HDL-szintje alacsony volt. A coronaria plakkjainak regressziója volt észlelhető a simvastatin+nikotinsav csoportban, és a kombinált kezeléssel csoportban 90%-kal csökkent az összesített cardiovascularis végpont kockázata a placeboághoz viszonyítva. A niacin hatására átmenetileg megemelkedett vércukorszint később vizsgatért a kezelés előtti értékre (34).

A komplex lipoproteineltérések kezelése során gyakran van szükség statin-fibrát, statin-niacin kombináció alkalmazására.

A napi legalább 20 mg simvastatinkezelés mellett normális LDL-C- és alacsony HDL-C-szintű, dokumentált coronariabetegek körében elvégzett ARBITER-2 (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol) tanulmányban a simvastatin mellé adott késleltetett felszívódású niacin (vagy placebo) hatását vizsgálták a carotis intima-media vastagság alakulására. A kombinált kezelés esetén jóval kevésbé progrediált az atherosclerosis a carotisokban (ellentétben a simvastatin mellé placebót kapó csoporttal) (35).

Az ARBITER-3 vizsgálatban az eredeti tanulmány betegei közül a simvastatin mellé korábban placebót kapók is naponta egyszer 1000 mg késleltetett felszívódású nikotinsavat kapnak. A carotisokban az atherosclerosis regressziója (az intima-media vastagság csökkenése) volt kimutatható a további két éves nyomon követés során mindkét betegcsoportban (36). Ez volt az első kombinált lipidcsökkentő kezeléssel elért atherosclerosis regressziós eredmény. Ezenkívül a statin+nikotinsav kombináció jól tolerálhatónak bizonyult. Az Egyesült Államokban igen elterjedt Niaspan®+statin kombináció esetén sem észlelték a myopathia gyakoriságának növekedését.

Statin és fibrát kombinációja

A nagy várakozással folytatott FIELD tanulmányban napi 200 mg mikronizált fenofibrát (vs. placebo) cardiovascularis preventív hatását vizsgálták, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő 9795 betegen. Életkoruk 50–75 év közötti, a nyomon követés átlagosan öt évig tartott (37). A vizsgálat indításakor statint szedők nem kerülhettek be a tanulmányba, azonban később bevezethető volt mindkét ágon statinkészítmény (a placebocsoportban 17%, a fenofibrátcsoporthoz a betegek 8%-a szedett valamilyen statint). A fenofibrátágon az LDL-C-szint 12%-os, a trigliceridszint 30%-os csökkenése mellett a HDL-C szintje nem szignifikánsan emelkedett. A primer végpontot jelentő coronariaesemény gyakorisága 11%-kal, nem szignifikánsan csökkent, azonban a nem fatális szívinfarktus szignifikánsan, 24%-kal ritkábban alakult ki, valamint a revascularisációs beavatkozások iránti igény 21%-kal, szignifikáns mértékben csökkent. A cardiovascularis és az összesített halálozást, valamint a stroke gyakoriságát illetően nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. A fentiek

A fenofibrátkezelés szignifikánsan csökkentette az albuminuria és a lézerkezelésre szoruló diabeteses retinopathia kialakulását.

alapján a fibrátokkal kapcsolatban továbbra sem rendelkezünk a statinokhoz hasonló mértékben kedvező adatokkal a cardiovascularis prevenció tekintetében. A diabetes microvascularis szövődményeit illetően a fenofibrátkezelés szignifikánsan csökkentette az albuminuria és a lézerkezelésre szoruló diabeteses retinopathia kialakulását, ami felveti a fenofibrát lipid-

szintektől független, pleiotrop hatásainak lehetőségét. Az eredményeket alapvetően befolyásolta, hogy a vizsgálat megkezdése után egyéb lipidcsökkentő szer (statin) is alkalmazható volt mindkét ágon. A vizsgálat egyúttal a statin+fibrát kombináció biztonságossága mellett szóló adatokat is nyújtott (37).

A statin-monoterápia vagy a statin+fibrát kombináció során a myopathia kialakulását elősegíti az időskor, a nem kezelt hypothyreosis, a veseelégtelenség, az alkoholfogyasztás. Kombinációban a fibrátok közül gemfibrozil helyett a fenofibrát részesítendő előnyben. Ennek oka, hogy a statinok metabolizmusát a gemfibrozil gátolja a májban, minthogy a CYP450 rendszer 1A1 és 1A3 glükuronidáció során a gemfibrozil a statinok kötőhelyeiért verseng. A fenofibrát glükuronidációs folyamata eltérő (1A9 és 2B7), ezért nincs hatással a statinok szintjére. A kombinált statin+fibrát kezelésre ezért elsősorban fenofibrát ajánlott (38).

A SAFARI tanulmányban a kevert típusú hyperlipidaemiás betegekben igazolták a fenofibrát és simvastatin együttadásának kedvező additív hatását a lipidszintekre, valamint a kombináció biztonságosságát (39). A jelenleg zajló ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) tanulmányban 10 000 cukorbeteg vizsgálgja azt, hogy a simvastatin és fenofibrát kombináció nagyobb mértékben csökkenti-e a cardiovascularis kockázatot, mint a statin-monoterápia. Várhatóan a hosszú távú biztonságosságról is újabb adatokat nyerhetünk majd.

Komplex kezelési megközelítés

Az antidiabetikus kezelés során a vércukorcsökkentő hatás, a normoglykaemiára törekvés mellett annak a lipidanyagcserére gyakorolt hatásait is figyelembe kell venni, valamint az ismert cardiovascularis hatásokat is (ezek a megfontolások a metformin és a thiazolidindionok korai alkalmazása mellett szólnak).

Újfajta, komplex terápiás megközelítést célozt meg a Steno-2 tanulmány. A 160 beteg esetében a 2-es típusú cukorbetegség microalbuminuriával társult. A vizsgálat során egyidejűleg törekedtek az életmód-változtatásra, a hyperglykaemia, hypertonia, atherogen dyslipidaemia és a microalbuminuria gyógyszeres kezelésére. Az átlagosan 7,8 éves követés során az intenzív kezelés hatására 53%-kal csökkent a cardiovascularis történések (coronaria eredetű halálozás, nem halálos szívinfarktus) kialakulásának aránya, szemben a hagyományos terápiával ($p=0,02$). Mindez túlmutat a cukorbetegség lipidcsökkentő kezelésén, és az úgynevezett holisztikus terápiás megközelítés helyességére mellett szól (40).

A hypertonia kezelésében, valamint az orális antidiabetikumok alkalmazásakor gyakran kezdettől fogva kombinált kezelést alkalmazunk az egyre alacsonyabb célértékek elérése (vérnyomás, vércukor, HbA_{1c}) érdekében, és úgy tűnik, hogy a lipidcsökkentő kezelés is – a biztonságosság szem előtt tartása mellett – ebbe az

irányba halad. Ennek jeleként a külföldi piacokon megjelentek különböző lipidcsökkentő készítmények fix kombinációi.

A simvastatinnal végzett, valóban első mérőföldkövet jelentő lipidcsökkentő 4S vizsgálat és ennek későbbi diabeteses alcsoport-analízisei, a HPS vizsgálat során a

közel 6000 cukorbeteg résztvevőjének napi 40 mg simvastatinnal történt kezelésének meggyőző adatai, valamint az eddigi lipidcsökkentő kombinációs kezelések kedvező eredményei határozzák meg a simvastatinterápia helyét a diabeteses dyslipidaemia mindennapi kezelésében.

IRODALOM

1. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2002. *Diabetes Care* 2003;26:917-32.
2. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews BR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 23). *BMJ* 1998;316:823-8.
3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
4. Steinmetz A. Lipid-lowering therapy in type 2 diabetes: a review of the evidence. *Diabetes Vasc Dis Res* 2006;3(Suppl1):S10-S15.
5. Balogh Z, Paragh Gy. Diabeteses dyslipidaemia kezelése – statin, fibrát vagy egyéb? *Metabolizmus* 2006;4:156-63.
6. Gerő L. Lipidcsökkentő gyógyszerek kardiovaszkuláris hatásai diabetesben. *Orvostovábbképző Szemle* 2006;4(Suppl):53-6.
7. Calabresi L, Gomaraschi M, Franceschini G. Endothelial protection by high-density lipoproteins: from bench to bedside. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1724-31.
8. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster study. *Am J Cardiol* 1992;70:733-7.
9. 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;344:1383-9.
10. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G, et al. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. 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;20:614-20.
11. Haifner SM, Alexander CM, Cook TJ, Boccuzzi SJ, Musliner TA, Pedersen TR, et al. for the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels. Subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999;159:2661-7.
12. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
13. 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.
14. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. CARDS Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
15. Tähara N, Kai H, Ishibashi M, Nakaura H, Kaida H, Baba K, et al. Simvastatin attenuates plaque inflammation: evaluation by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1825-31.
16. Grodzinska L, Starzyk D, Bieron K, Goszcz A, Korbut R. Simvastatin effects in normo- and hypercholesterolaemic patients with peripheral arterial occlusive disease: a pilot study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005;96:413-9.
17. Muhlestein JB, May HT, Jensen JR, Horne BD, Lanman RB, Lavasani F, et al. The reduction of inflammatory biomarkers by statin, fibrate, and combination therapy among diabetic patients with mixed dyslipidemia. The DIACOR (Diabetes and Combined Lipid Therapy Regimen) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:396-401.
18. Miller M, Dobs A, Yuan Z, Battisti WP, Borisute H, Palmisano J. Effectiveness of simvastatin therapy in raising HDL-C in patients with type 2 diabetes and low HDL-C. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1087-94.
19. Miller M, Dobs A, Yuan Z, Battisti WP, Palmisano J. The effect of simvastatin on triglyceride-rich lipoproteins in patients with type 2 diabetic dyslipidemia: a SILHOUETTE Trial sub-study. *Curr Med Res Opin* 2006;22:343-50.
20. 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;286:2486-97.
21. Jermendy Gy. A rosuvastatin helye a cukorbeteg statinterápiájában. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2006;11:951-70.
22. Paragh Gy, Harangi M, Balogh Z. A legújabb evidence based lipid-vizsgálatokról. *Metabolizmus* 2006;4(SupplA):A29-A33.
23. Karádi I. Megfontolások a lipidológiai célértékekben és kezelési irányelvekben. *Metabolizmus* 2006;4(SupplA):A34-A38.
24. Paragh Gy, Balogh Z. A kockázatbecslésen alapuló lipidszintcsökkentő terápia. *LAM* 2004;14:747-52.
25. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. REVERSAL investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
26. Jensen LO, Thyssen P, Pedersen KE, Stender S, Haghielt T. Regression of coronary atherosclerosis by simvastatin: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 2004;110:265-70.
27. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haifner S, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes. The Treating to New Targets (TNT) Study. *Diabetes Care* 2006;29:1221-6.
28. Grundy SM, Cleeman II, Merz CNB, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
29. Jermendy Gy. Statinterápia 2-es típusú diabetes mellitusban. *Diabetol Hung* 2005;13:247-60.
30. Jurado J. Effectiveness of ezetimibe in clinical practice. *Am J Cardiol* 2004;93:641-3.
31. Simons L, Tonkon M, Masana L, Maccubbin D, Shah A, Lee M, et al. Effects of ezetimibe added to on-going statin therapy on the lipid profile of hypercholesterolemic patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1437-45.
32. Grundy SM, Vega GL, McGovern M, Tullock BR, Kendall DM, Fitzpatrick D, et al. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the Assessment of Diabetes Control and Evaluation of the Efficacy of Niaspan Trial. *Arch Intern Med* 2002;162:1568-76.
33. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care* 2006;29(Suppl1):S4-S42.
34. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583-92.
35. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004;110:3512-7.
36. Taylor AJ, Lee HJ, Sullenberger LE. The effect of 24 months of combination statin and extended-release niacin on carotid intima-media thickness: ARBITER 3. *Curr Med Res Opin* 2006;22:2243-50.
37. The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61.
38. Rosenson RS. Cholesterol lowering in diabetes. New evidence supports aggressive LDL-C targets. *Postgrad Med* 2005;117:17-20, 23-7.
39. Grundy SM, Vega GL, Yaan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005;95:462-8.
40. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HM, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.