

A kockázatbecslésen alapuló lipidszintcsökkentő terápia

Paragh György, Balogh Zoltán

A lipidszintcsökkentés hatásait vizsgáló primer és szekunder prevenciók tanulmányok nyomán megváltozott a terápiás szemlélet. A változás nyomán követhető a National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel-I, -II és -III főbb jellemzőiben, valamint a magyar konszenzuskonferencia megállapításaiban.

A dyslipidaemia jelenlegi kezelési irányelvei az ischaemiás szívbetegség kockázatának komplex felmérését és a plazma LDL-C-szintjének csökkentését helyezik előtérbe. Egyéb kockázati tényezők meghatározásával – például a plazma CRP-szintjének mérésével – biztosabban ki lehet választani azokat az egyéneket, akik erőteljes lipidszintcsökkentő kezelésre szorulnak, és ezzel javítani lehet a jelenlegi terápiás ajánlások érzékenységét a primer prevencióban.

**lipidcsökkentő terápiás irányelvek,
komplex kockázatfelmérés,
járolékos rizikótényezők**

LIPID-LOWERING THERAPY BASED ON RISK ASSESSMENT

The authors' brief review follows the changes made to therapeutic guidelines based on primary and secondary prevention trials. They describe the main characteristics of National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel-I (NCEP ATP-I), ATP-II and ATP-III, and the decisions of the Hungarian Consensus Conference with respect to the lowering of lipids.

The authors highlight the clinical importance of the evaluation of cardiovascular risk factors before the commencement of lipid-lowering therapy. They emphasize the significance of achieving the target values for low-density lipoprotein. Current dyslipidemia treatment guidelines focus on determining coronary heart disease risk status and matching the intensity of plasma LDL-C reduction to that perceived risk. Adding plasma C-reactive protein measurement to current risk assessment techniques may improve the identification of patients in the primary prevention population who may require more aggressive lipid-lowering therapy.

**lipid-lowering treatment guidelines,
global risk assessment,
additional risk factors**

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

Érkezett: 2004. június 2. Elfogadva: 2004. augusztus 3.

Epidemiológiai vizsgálatok – a Framingham, a MRFIT és a PROCAM – egyértelműen igazolták, hogy a magas koleszterin- és LDL-szint, valamint az alacsony HDL-szint fokozza a cardiovascularis megbetegedések veszélyét (röviden: a cardiovascularis kockázatot) (1–3). *Hokanson és Austin* 17 prospektív, összesen közel 57 000 beteget magába foglaló tanulmány metaanalízisével igazolta a magas trigliceridérték jelentőségét a cardiovascularis kockázatot illetően, egyúttal kimutatták, hogy a trigliceridszint 1 mmol/l-es csökkenése férfiak esetében 30%-kal, nőknél 75%-kal csökkenti a kedvezőtlen cardiovascularis események kialakulását (4). A különböző kiindulási lipidparaméterek mellett elvégzett, nagy, primer és szekunder prevenciók tanulmányok (statinokkal: 4S, WOSCOPS, LIPID, CARE, AFCAPS/TexCAPS,

HPS; fibrátokkal: Helsinki Heart Study, VA-HIT) alapján ma már egyértelmű, hogy az atherogen dyslipidaemia egyes komponenseinek mérséklésével kedvezően lehet befolyásolni mind a cardiovascularis mortalitást, mind a betegek összhálozását (5–11). A fenti hat statintanulmány eredményeképpen az LDL-C-szint 25–36% közötti csökkenése, illetve a relatív rizikó 24–37%-os mérséklődése következett be (12).

Út a globális rizikóbecslésig

Míg az 1988-as NCEP ATP-I (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel) ajánlásban (13) az emelkedett lipidértékek korrekciója alapján elsősorban a hosszú távú primer prevencióra helyezték a

hangsúlyt, az említett nagy tanulmányok eredményei nyomán az 1993-ban és 1994-ben megjelent ATP-II ajánlások (14, 15) a szekunder prevenciót, a cardiovascularis események ismétlődésének megelőzését célozzák.

Az ATP-I szerint a hyperlipidaemiák felosztásának alapja az életkortól függetlenül az össz- és az LDL-koleszterin-érték. *Optimális* értéknek az 5,2 mmol/l alatti, *határértéknek* az 5,2–6,2 közötti, magasnak a 6,2 mmol/l fölötti összkoleszterinszintet tekintették.

Az ATP-II-ben pontosabban definiálták az ischaemiás szívbetegség kockázati tényezőit:

- életkor (férfiak >45 év, nők >55 év);
- a családban előforduló korai szívinfarktus (férfiak 55 éves, nők 65 éves kor alatt);
- hypertonia (vérnyomás >140/90 Hgmm vagy vérnyomáscsökkentő gyógyszeres kezelés);
- dohányzás;
- alacsony HDL-C-szint (HDL-C-célértékek: nők >1,2 mmol/l, férfiak >1,0 mmol/l fölött);
- diabetes mellitus.

Az elhízást és a fizikai inaktivitást az ATP-II-ben nem tekintették önálló kockázati tényezőnek, azonban túlsúly esetén a fogyást és a rendszeres fizikai aktivitást a kezelés alapvető részeként jelölték meg. Az NCEP ATP-II új jellemzője volt, hogy elsődlegesnek az LDL-C-célértékek elérését tekintette, az alábbiak szerint:

- nagy rizikójú betegek, akiknél már atheroscleroticus érbetegség tünetei jelentkeztek: <2,6 mmol/l LDL-C (ez 4,0 mmol/l-es összkoleszterinszintnek felel meg);
- kettő vagy több rizikófaktor miatt közepesen veszélyeztetettek: <3,1 mmol/l-es LDL-C-szint (összkoleszterinszint <5,2 mmol/l),
- alacsony rizikójúnak tartott személyek, akiknél csak egy kockázati tényező áll fenn vagy egy sem: <4,1 mmol/l-es LDL-C-szint (összkoleszterinszint <6,5 mmol/l).

Az 1990-es évek végén lezárult tanulmányok is hozzájárultak ahhoz a szemléletváltozáshoz, amely a 2001-ben megjelent NCEP ATP-III és a 2003-ban közzölt European 3rd Task Force irányelveiben megnyilvánul (16, 17). Az új szemlélet alapján nem különül el élesen a primer és a szekunder prevenció, hanem nagy, közepes és kis rizikójú betegeket különböztetnek meg.

Az NCEP ATP-III ajánlás szerint továbbra is az LDL-célértékek elérése (a fenti három kategóriában) a terápia elsődleges célja. A lipidcsökkentő kezelés másodlagos célja a HDL-szint növelése, míg végül a harmadlagos cél a trigliceridszint csökkentése. Ha azonban a trigliceridszint 2,3 mmol/l fölött van, akkor az atherogen VLDL és LDL, együttesen az úgynevezett nem HDL-koleszterin (az összkoleszterinszint és a HDL-C-szint különbsége) értékének 3,3 mmol/l alatt tartása válik másodlagos terápiás céllá (az LDL-C-célérték elérését követően). A trigliceridszint felső határát 1,7 mmol/l-nél vonták meg.

Az ATP-III-ban alapvetően új elem, hogy definitív ischaemiás szívbetegség vagy azzal ekvivalens körkér-

pek – 2-es típusú diabetes mellitus, carotisstenosis, perifériás artériás érszűkület, aortaaneurysma – esetén rizikószámolás helyett a betegeket a magas rizikójú csoportba sorolják (18).

Jelenleg két nagy rizikóbecslési pontrendszert használunk általánosan:

– Az amerikai Framingham pontrendszer (coronary risk chart) alapján nagy kockázatú csoportba soroljuk azokat a betegeket, akiknél valamely akut cardiovascularis esemény 10 éven belüli bekövetkeztének kockázata 20% fölötti. Közepes a kockázat, ha az akut cardiovascularis esemény 10 éven belüli bekövetkeztének esélye 10–20% közötti, és alacsony, ha 10% alatti. A kockázat kiszámításakor öt paramétert vettek figyelembe: az életkort, a nemet, az összkoleszterinszintet, a dohányzási szokásokat és a szisztolés vérnyomást (18). Mivel ezt a pontrendszert a Framingham tanulmány adatai alapján amerikai populációra dolgozták ki, azokban a népességcsoportokban, amelyekben a coronariabetegség prevalenciája alacsony – például Dániában és Németországban – valószínűleg túlbecsülik vele a coronariarizikót (19, 20). Az amerikai pontrendszer nem fatális végpontokat alkalmaz (nem halálos szívinfarktus, új kezdetű vagy instabil angina pectoris), ellentétben a lipidcsökkentő gyógyszerekkel (elsősorban statinokkal) végzett kemény végpontú tanulmányokkal. A Framingham-pontrendszer elsősorban középkorú, fehér, amerikai férfiakra érvényes (18).

– Az európai SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) rizikóbecslés (21) alapján nagy kockázatú csoportba soroljuk azokat a betegeket, akiknél a 10 éven belüli akut cardiovascularis halálozás 5% fölött van, közepes rizikóról 4–5% közötti esély, alacsony rizikóról 4% alatti cardiovascularis halálozási esély esetén beszélünk. Az európai rizikóbecslés „keményebb” végpontokat (cardiovascularis mortalitást) vesz figyelembe. Az amerikai pontrendszerrel ellentétben az európai (bár mindkettőben a nem, az életkor, a dohányzás, a szisztolés vérnyomásérték és a szérum összkoleszterinszint alapján becsülik a kockázatot) primer végpontként a 10 éven belül várható fatális cardiovascularis eseményekre koncentrálnak. A legsúlyosabb szövődmények megelőzése, a legnagyobb rizikójú személyek kiszűrése lett a preventív stratégia prioritása.

Az életkor megítélésében különbség az, hogy a SCORE-modell 50–65 éves kor között már öt éves időközökben, a Framingham-pontrendszer viszont 40–70 éves életkor közötti tartományban csak tízéves ciklusokban becsüli a rizikót.

A SCORE-rendszert közel 200 000 európai egyén adatainak feldolgozásával alakították ki. Ennek alapján ez a rendszer nagy és kis rizikójú csoportba sorolja Európa országait, az egyes országok cardiovascularis morbiditási és mortalitási adatait figyelembe véve. Ennek megfelelően két párhuzamos rizikóbecslést alkalmaz, a Weibull-modell segítségével kiszámítva a 10 éves cardiovascularis halálozási rizikót (21). Az alacsony kockázatú tábla alkalmazását Belgium, Luxemburg, Franciaország, Olaszország, Görögország, Spanyolország,

Portugália számára ajánlják, míg a többi európai országban – így hazánkban is – a magas kockázatú tábla használata indokolt. A SCORE-táblázat előnye, hogy megbízható nemzeti adatok birtokában a táblázat egy adott országra adaptálható.

A SCORE-modell a „relatív rizikó” fogalmát is bevezette. Ez azt a rizikót jelenti, amely egy adott egyént akkor jellemezne, ha szisztolés vérnyomása nem haladná meg a 140 Hgmm-t, összkoleszterinszintje 5 mmol/l alatt lenne, és nem dohányozna. A táblázatból leolvasható relatív rizikó a globális cardiovascularis rizikó csökkentésének alapvető célkitűzése.

A magyar konszenzuskonferencia ajánlása

A magyar cardiovascularis halálozási ráta igen magas, 50% fölötti, ezért a 2003. november 3-án megtartott cardiovascularis terápiás konszenzuskonferencia a nagy kockázatú betegcsoportot három alcsoportra osztotta (22):

– I/I. Manifeszt, klinikailag igazolt érbetegségben szenvedők (coronariabetegek, cerebrovascularis, illetve perifériás artériabetegekben szenvedők). Ennek meghatározásában egyre inkább a képalkotó, morfológiai módszerek (carotis-Doppler-vizsgálat, alsó végtagi színes Doppler-vizsgálat, elektronsugár-komputertomográfia) dominálnak.

– I/II. 2-es típusú, valamint micro- vagy macroalbuminúriával (nephropathiával) társult 1-es típusú diabetes mellitus, továbbá az NCEP ATP-III definíciója szerint meghatározott metabolikus szindróma. Ez utóbbi a jelenlegi nemzetközi ajánlásokban még nem szerepel, bár nemzetközileg is várható, hogy a metabolikus szindrómát valódi jelentőségének megfelelően a magas rizikójú csoportba emelik.

– I/III. Tünetmentes, nagy kockázatú csoport: A SCORE-rizikóskála szerinti 10 éven belüli cardiovascularis halálozás esélye eléri vagy meghaladja az 5%-ot, illetve egy súlyos kockázati tényező áll fenn (8,0 mmol/l fölötti összkoleszterinszint vagy 180/110 Hgmm fölötti extrém vérnyomásértékek, 40 kg/m² fölötti testtömegindex).

A fentiek szerinti I/I. és I/II. rizikócsoportú betegek számára elérendő lipidcélértékek:

- összkoleszterinszint $\leq 4,5$ mmol/l,
- LDL-C-szint $\leq 2,5$ mmol/l,
- triglicerid-szint $\leq 1,7$ mmol/l,
- HDL-C-szint férfiaknál $\geq 1,0$ mmol/l, nőknél $\geq 1,2$ mmol/l.

Ha életmód-változtatás ellenére ebben a betegcsoportban az összkoleszterinszint 4,5 mmol/l fölött, az LDL-C-szint pedig 2,5 mmol/l fölött marad, akkor lipidszintcsökkentő gyógyszeres kezelés (statin, fibrát) indokolt.

A tünetmentes, nagy kockázatúak (I/III.) számára cél az 5 mmol/l-t meg nem haladó összkoleszterinszint, illetve a 3,0 mmol/l-nél nem magasabb LDL-C-szint elérése. Ha életmód-változtatással nem sikerül elérni a fenti értékeket, vagy a halálos cardiovascularis

esemény kockázata $\geq 5\%/10$ év, akkor gyógyszeres lipidszintcsökkentő kezelés (statin, fibrát) javasolt (23).

A konszenzuskonferencia döntésének megfelelően az ATP-III szerinti közepes rizikójú csoportban az elérendő szérumszokszolesterin-szint 5,2 mmol/l, az LDL-C-szint pedig 3,4 mmol/l. Fontos, hogy figyelembe vegyük az összes kockázati tényezőt, így az életkort is. Az idősek körében is igen nagy szerepe van a helyes táplálkozásnak, a rendszeres testmozgásnak, a normális testsúly megtartásának, mivel életmód-változtatással a lipidcélértékek többnyire gyógyszeres kezelés nélkül is elérhetők (24). A kis rizikójú csoport számára az összkoleszterinszint felső határa 6,5 mmol/l, az LDL-C-szinté pedig 4,1 mmol/l. Egy adott személy rizikóstatusát időről időre újra kell értékelni: közepes kockázat esetén öt-évenként, alacsony kockázat esetén tíz-évenként.

Egy adott betegnél a ma még csak potenciális rizikófaktoroként számon tartott tényezőket is figyelembe kell venni, és egyénileg kell a terápiás célokat kitűzni. A családi adatok (például korai szívinfarktus) felmérése is az egyénre szabott rizikóbecslés része (22).

Az Amerikai Diabetes Társaság ajánlása a diabeteses dyslipidaemia kezelésére

Az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) 2004-es ajánlása szerint az LDL-C, HDL-C, az összkoleszterin és a triglicerid szintjét évente meg kell határozni. Ha az LDL-C-szint 2,6 mmol/l, a trigliceridszint 1,7 mmol/l alatt van és a HDL-C szintje 1,2 mmol/l fölötti, akkor a továbbiakban elegendő két évente mérni a vérzsírok szintjét. A korábbi ajánlásnak megfelelően LDL-célértéknek a 2,6 mmol/l alatti, triglicerid-célértéknek az 1,7 mmol/l alatti értéket, HDL-C-célértéknek férfiaknál a 1 mmol/l, nőknél a 1,2 mmol/l fölötti célértéket tűzik ki (25).

Azoknál a cukorbetegknél, akiknél cardiovascularis betegség áll fenn, és az LDL-C szintje magasabb, mint 2,6 mmol/l, az életmódbeli változtatással együtt, kezdetől fogva lipidszintcsökkentő gyógyszeres kezelés is indokolt. Ha nincs cardiovascularis betegség, akkor csak 3,3 mmol/l fölötti LDL-C-értéknél javasolt kezdetől fogva a lipidszintcsökkentő gyógyszeres kezelés is. A Heart Protection Study alapján azoknak a 40 év fölöttieknek, akiknek LDL-C-szintje 3,4 mmol/l-nél magasabb, minden esetben statin adása javasolt.

A terápia beállításánál elsődleges célpont az LDL-C szintjének csökkentése, amelynek első lépése az életmódbeli változtatás. Tudnunk kell azonban, hogy étrendi és életmódbeli változtatással csak átlagosan 0,6–0,8 mmol/l-es LDL-C-szint-csökkenés érhető el. Ha a kiindulási érték azt mutatja, hogy ilyen mértékű csökkenés nem elegendő a célértékhez, akkor statinok korai alkalmazása javasolt. Amennyiben önmagában sta-

Életmód-
változtatással
a lipid-
célértékek
többnyire
gyógyszeres
kezelés nélkül
is elérhetők.

tinnal nem érjük el az LDL-C-célértéket, ioncserélő gyantával, fibráttal vagy niacinnal való kombináció jön szóba.

A lipidcsökkentő kezelés másodlagos célpontja a HDL-C szintjének növelése. Itt az életmódbeli változtatások között különösen hangsúlyozni kell a testsúlycsökkentést, a fizikai aktivitás fokozását és a dohányzás elhagyását. A HDL-C szintjét emelő hatás szempontjából a fibrátok és a nikotinsav-származékok adása kedvezőbb. Napi 2 g-nál kisebb adagban a nikotinsav alkalmazása nem rontja számottevően a szénhidrátházartást.

Harmadlagos cél a triglicerid szintjének csökkentése. Ha a kiindulási trigliceridérték 2,3–4,5 mmol/l között van, e cél elérése érdekében kezdetben életmódbeli változtatással. Ha a kiindulási trigliceridérték meghaladja a 4,5 mmol/l-t, az életmódbeli változtatás mellett kezdetől fogva gyógyszeres kezelés is ajánlott. Ha a trigliceridszint 11,3 mmol/l-nél magasabb, a terápiás cél elérése érdekében fontos, hogy a zsírbevitel a napi össz-

kalória 10%-át ne haladja meg. Ezenkívül jelentős a szénhidrátházartás normalizálása, a normoglykaemia fenntartása. Ilyenkor a gyógyszerek közül elsősorban a fibrátok jönnek szóba. Elsődlegesen a fenofibrát és a ciprofibrát választása javasolt, ezek ugyanis nagyobb mértékben csökkentik az LDL-C-szintet, mint a gemfibrozil, és kombinációban is biztonságosabban alkalmazhatók. A nikotinsav szintén csökkenti a trigliceridszintet, de nagy dózisban adva rontja a szénhidrátházartást. A statinokat 2,3–4,5 mmol/l közötti trigliceridérték esetén induló terápiaként is lehet adni, mert az LDL-C-szintet csökkentő hatás mellett a statinok nagyobb napi adagban jelentősen csökkentik a trigliceridszintet is. A 2-es típusú diabetesben gyakori kombinált hyperlipidaemia esetén a normoglykaemia elérését követően statin adása ajánlott. Ha statinnal nem érjük el a célértékeket, akkor statin-fibrát vagy statin-nicotinsav kombináció jön szóba (26). A jövő ígéretes kombinációs készítménye lehet az ezetimib, amely szelektíven csökkenti a koleszterin felszívódását a tápcsatornából, és mind a fibrátokkal, mind a statinokkal kombinálva jelentős LDL-C- és trigliceridszint-csökkentő, továbbá HDL-C-szint-emelő hatással rendelkezik. Ugyanakkor a kombináció nem növeli a mellékhatások gyakoriságát (24).

A jelenlegi rizikóbecslési módszerek kritikája

Az LDL-szint csökkentésének mértéke

Jelenleg még nem tisztázott, vajon igaz-e az a hipotézis, amely szerint „minél alacsonyabb az LDL-C-szint, annál jobb”. A statinokkal végzett, nagy primer és szekunder prevenció vizsgálatok közel lineáris összefü-

gést mutattak a plazma LDL-C-szintje és a cardiovascularis események gyakorisága között (12). A Heart Protection Study a nagy kockázatú csoportban a kiindulási LDL-C-szinttől függetlenül a cardiovascularis rizikó 24%-os csökkenését igazolta napi 40 mg-os simvastatinkezelés hatására. Arra a kérdésre nem adott választ a HPS, hogy a statin ezen kedvező cardiovascularis hatásának hátterében milyen arányban szerepel a statin pleiotrop hatása (9). Több nagy vizsgálat zajlik jelenleg is annak megválaszolására, hogy az LDL-C-szintnek a jelenleg ajánlott szint alá csökkentésével tovább csökkenthető-e a cardiovascularis események rizikója. Ilyen a közel 10 000 beteg bevonásával, napi 20, illetve 80 mg simvastatin alkalmazásával végzett SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) tanulmány, a közel 10 000 beteget magába foglaló TNT (Treating to New Targets) vizsgálat, amely napi 10 és 80 mg atorvastatin hatását vizsgálja és az IDEAL (Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering) tanulmány. Ez utóbbiban közel 8000 betegen hasonlítják össze napi 80 mg atorvastatin hatását napi 20 és 40 mg simvastatin hatásával (27). A nemrég közzét ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm) az ischaemiás szívbetegség primer prevenciójában hipertóniás, nem dyslipidaemiás egyéneknél alkalmazott napi 10 mg atorvastatin 36%-os rizikócsökkentő hatását igazolta, a nem fatális és a halálos szívinfarktus kialakulását illetően (28).

Az egyre alacsonyabb LDL-C-célértékek eléréséhez a jelenlegi statinok dózisznövelésére, vagy a jelenleginél hatékonyabb statinok alkalmazására van szükség (29). Az egyes statinok LDL-szintet csökkentő hatását összehasonlító CURVES vizsgálat az atorvastatint találta a leghatékonyabbnak az atorvastatin, fluvastatin, simvastatin, pravastatin és lovastatin közül (30).

Az újabb, rosuvastatinnal végzett STELLAR vizsgálat a rosuvastatint azonos napi dózisok mellett jóval hatékonyabb LDL-C-szint-csökkentőnek találta, mint az atorvastatint, a simvastatint vagy a pravastatint (31).

Az LDL-célértékek elérésének és egyúttal a HDL-C-szint növelésének, valamint a magas trigliceridszint csökkentésének további lehetősége a különböző támadáspontú lipidcsökkentő szerek kombinációja. A vékonybélben a koleszterin felszívódását gátló ezetimib (napi 10 mg adagban) jól kiegészítette az atorvastatin (napi 10 mg dózisu) LDL-szintet csökkentő és HDL-C-szintet növelő hatását (32). Szintén kedvezőnek bizonyult a napi 10–40 mg lovastatin mellé adott napi 500–2000 mg adagú, elnyújtott hatású niacin kombinációja (33).

A betegcsoportok jelentősége

Egyes speciális betegcsoportok a Framingham-rizikószámítás során nem szerepelnek jelentőségüknek megfelelően. Ilyen a metabolikus szindrómában szenvedők, valamint az idősek csoportja.

Az egyre alacsonyabb LDL-C-célértékek eléréséhez a statinok dózisznövelésére, vagy a jelenleginél hatékonyabb statinok alkalmazására van szükség.

Metabolikus szindróma

A magas LDL-szintű ischaemiás szívbetegeken elvégzett 4S, valamint az alacsony HDL-szintű, nem coronariabetegeken elvégzett AFCAPS/TextCAPS vizsgálat post hoc analízise azt igazolta, hogy ebben a két tanulmányban a placebóval kezelt, metabolikus szindrómás (de nem cukorbeteg) személyek főbb coronariaeseményének rizikója 1,4-1,5-szerese volt azokénak, akiknél nem állt fenn metabolikus szindróma. Az alacsony HDL-C-szint mindkét tanulmányban, a magas trigliceridszint a 4S-ben, a hypertonia és az obesitas az AFCAPS/TextCAPS-ban szignifikánsan növelte a relatív kockázatot. Ráadásul a metabolikus szindrómában szenvedők körében, a Framingham-pontrendszer szerint számított tízéves rizikónál aránytalanul magasabb volt a cardiovascularis esemény kialakulásának gyakorisága (>20% vs. <20%) (34).

Isomaa és munkatársai a WHO diagnosztikai kritériumai szerinti metabolikus szindróma esetén háromszoros rizikót találtak ischaemiás szívbetegségekre és stroke-ra (35). *Lakka* és munkatársai a Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study-ban mind a NCEP-ATP-III, mind a WHO szerinti diagnosztikai kritériumokat véve alapul azt találták, hogy a metabolikus szindrómás, 42–60 év közötti életkorú férfiak három-négyszer nagyobb valószínűséggel haltak meg coronariabetegségben a 12 éves nyomon követés során, mint a metabolikus szindrómában nem szenvedő hasonló korú férfiak (36).

Idős kor

A legtöbb statinnal végzett vizsgálatba középkorúakat (65 év alattiakat) vontak be. A HPS-ben elég nagyszámú 75 évnél idősebb személyt vizsgáltak, és a simvastatin hasonlóan kedvező preventív cardiovascularis hatásait észlelték, mint az egész betegpopulációban (9). A nemrégén közölt PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) vizsgálatba közel 6000, 70–82 év közötti nőt és férfit (definitív érbetegeket vagy magas rizikójú személyeket) beválogatva azt találták, hogy a napi 40 mg pravastatin a hároméves nyomon követés során szignifikánsan csökkentette a coronaria eredetű halálozást, a halálos vagy nem halálos szívinfarktust és a stroke gyakoriságát a placebóval szemben (37). Ezek az adatok arra utalnak, hogy a statinkezelés a nagy kockázatú, idős betegek számára is hatásos és biztonságos.

Egyéb rizikófaktorok szerepe

A jelenlegi ajánlások nem veszik figyelembe, hogy a C-reaktív protein (hsCRP) érzékeny módszerrel meghatározott, éhomi plazmaszintjének nagyobb prediktív értéke van az adott, ischaemiás szívbetegségben nem szenvedő személy cardiovascularis rizikóját illetően, mint az LDL-C kiindulási plazmaszintjének (38). A Framingham-pontrendszerben nem nagy kockázatú-

nak tartott betegcsoportban a C-reaktív protein értékének igen komoly prediktív értéke van a cardiovascularis rizikót illetően (<1 mg/l CRP-szint alacsony, 1–3 mg/l CRP-szint közepes, >3 mg/l CRP-szint magas rizikót jelent). Ezt a hagyományos – a pontrendszerekben figyelembe vett – rizikótényezők mellett additív módon kell értékelnünk (39–41). Tisztázásra vár más rizikófaktorok szerepe a tényleges, reális cardiovascularis rizikó kialakulásában [lipoprotein(a), nem HDL-koleszterin, apolipoprotein-B-koncentráció, apo-B/apoa-AI hányados; egyéb, nem lipid tényezők: mieloperoxidáz, homocisztein, intercelluláris adhéziós molekula-1 (ICAM-1), foszfolipáz-A₂, CD40 ligand stb.]. Egyes képalkotó módszerek (carotis-Doppler-ultrahangvizsgálat, elektronsugár-komputertomográfia) szintén szerepet kaphatnak majd az atheroscleroticus betegség súlyosságának megítélésében, egyúttal a cardiovascularis betegség kialakulásának rizikóját meghatározó módszerek sorában (12, 42).

A 2003. évi magyar konszenzuskonferencián elfogadott álláspont szerint egy adott beteg esetén a ma még csak lehetséges rizikófaktoroként számon tartott, fent felsorolt tényezőket is figyelembe kell venni, és egyénileg kell a terápiás célokat kitűzni. A családi adatok (például korai szívinfarktust) felmérése része kell legyen az egyénre szabott rizikóbecslésnek (22).

A családi adatok felmérése része kell legyen az egyénre szabott rizikóbecslésnek.

Összegzés

A gyakorló orvosnak a teljes cardiovascularis rizikó becslése alapján kell végeznie preventív tevékenységét, így a preventív kezelés erőteljességét nem egyetlen rizikótényező szintje dönti el, hanem a teljes becsült cardiovascularis kockázat.

A jelenlegi magyar irányelvek követik azt a nemzetközi irányvonalat, amelyben a cardiovascularis kockázatot és annak csökkentését globálisan közelítik meg (23). A cardiovascularis, atheroscleroticus kórképek kezelése során alkalmazott gyógyszerek – β -receptor-blokkolók, acetilszalicilsav, ACE-gátlók és lipidszintcsökkentők – hatásáról napjainkban már elegendő a bizonyíték, alkalmazásuk azonban a napi gyakorlat szintjén még korántsem megfelelő. A fenti négy gyógyszer-csoport tagjai külön-külön átlagosan 25-25%-kal csökkentik a cardiovascularis kockázatot, míg a lipidszintcsökkentő gyógyszerek közel 30%-os kockázatmértéklő hatása kiemelkedő a fentiek közül. E gyógyszerek kombinált alkalmazásával – természetesen az életmódbeli változtatások kiegészítéseként – a cardiovascularis kockázat 70-80%-os csökkenése is elérhető (43).

A jelenlegi nemzetközi rizikóbecslési rendszerek említett hiányosságai miatt újabb, összetettebb rizikószámítási módszerek várhatók, részben már erre utalt a 2003. évi magyar konszenzuskonferencia állásfoglalása is (22).

IRODALOM

- 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;61:888-99.
- Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial: Risk factor changes and mortality result. *JAMA* 1982;248:1465-77.
- Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl.A):A2-A11.
- 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;3:213-9.
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary artery disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
- 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;333:1301-7.
- 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;335:1001-9.
- 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;279:1615-22.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. The Helsinki Heart Study: primary prevention trial with 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;317:1237-45.
- 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;341:410-18.
- LaRosa JC, Gotto AM Jr. Past, present, and future standards for management of dyslipidemia. *Am J Med* 2004;116(Suppl1):S3-8.
- Expert Panel, Report of the National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Arch Intern Med* 1988;148:36-69.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993;269:3015-23.
- National Cholesterol Education Program. Second report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994;89:1329-445.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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 Final Report). *Circulation* 2002;106:3143-421.
- Thomsen TF, McGee D, Davidsen M, et al. A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. *Int J Epidemiol* 2002;31:817-22.
- Hense HW, Schulte H, Löwel H, et al. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort and the PROCAM cohort. *Eur Heart J* 2003;24:937-45.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
- Karádi I. A Kardiovaszkuláris Terápiás Konszenzus Konferencia lipidcsökkentő ajánlásai az ateroszklerózis prevenciójára és kezelésére. *Metabolizmus* 2004;2:8-12.
- Pados Gy. Az új európai irányelvektől a hazai terápiás konszenzusig. *Metabolizmus* 2004;2:45-50.
- Paragh Gy, Katona É, Balogh Z. Az antilipémiás kezelés jelentősége. Mit? Mikor? Hogyan? *Metabolizmus* 2004;2(SupplA):A39-A43.
- Haffner SM, American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S68-S71.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl1):S15-S35.
- Jones PH. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and cardiovascular disease prevention: the search for superior treatment. *Am J Med* 2004;116(Suppl1):17-25.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. 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;361:1149-58.
- Olsson AG, McTaggart F, Raza A. Rosuvastatin: a highly effective new HMG-CoA-reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev* 2002;20:303-28.
- Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998;81:582-7.
- Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin, across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-60.
- Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;107:2409-15.
- Kashyap ML, McGovern ME, Berra K, et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily niacin/lovastatin formulation for patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2002;89:672-8.
- Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004;93:136-41.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
- Ridker PM, Rifai N, Rose L. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65.
- Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363-9.
- Koenig W, Löwel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation* 2004;109:1349-53.
- Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med* 2004;116(Suppl1):S9-16.
- O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002;90:18L-21L.
- Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet* 2002;360:2-3.