

PARAGH GYÖRGY DR.¹, MÁRK LÁSZLÓ DR.²¹Debreceni Egyetem Orvos-és Egészségtudományi Centrum, I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen²Békés Megyei Képviselő-testület Pándy Kálmán Kórháza, Gyula, II. Belgyógyászat-Kardiológia, Gyula

AGRESSZÍV KOLESZTERIN- CSÖKKENTÉS VAGY MAXIMÁLIS PLEIOTRÓP HATÁS ÉRVÉNYESÜLÉSE?

A STATINOK A KARDIOVASZKULÁRIS PREVENCIÓ LEGSIKERESEBB GYÓGYSZEREI. SZÁMTALAN VIZSGÁLAT IGAZOLJA AZT, HOGY ADÁSUKKAL JAVÍTHATÓK A KLINIKAI VÉGPONTOK. AZ IRODALOMBÓL JÓL ISMERT A STATINOK PLEIOTRÓP HATÁSAINAK JELENLÉTE IS, AZONBAN ARRA, HOGY EZEK MENNYIRE BEFOLYÁSOLJÁK A KLINIKAI ESEMÉNYEK KIFEJLŐDÉSÉT, NINCSEK DIREKT VIZSGÁLAT. A KÖZELMÚLTBAN LÁTOTT NAPVILÁGOT AZ A METAANALÍZIS, AMELY 81.859 RÉSZTVEVŐ ADATAI ALAPJÁN HASONLÍTTA ÖSSZE, HOGY A STATINOKKAL ÉS NEM STATINOKKAL VÉGZETT TANULMÁNYOKBAN VAN-E KÜLÖNBÉS AZ LDL-KOLESZTERINSZINT-CSÖKKENÉS MÉRTÉKE ÉS A KLINIKAI VÉGPONTOKBAN ELÉRT JAVULÁS KÖZÖTT. AZ EREDMÉNYEK AZT MUTATJÁK, HOGY A KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNYEK RIZIKÓJÁNAK CSÖKKENÉSE MINDENÜTT AZ ELÉRT LDL-KOLESZTERINSZINT-CSÖKKENÉSSEL VOLT ARÁNYOS, NEM VOLT KÜLÖNBÉS A STATINOKKAL ÉS NEM STATINOKKAL VÉGZETT VIZSGÁLATOK KÖZÖTT, AMI AZT JELENTI, HOGY A PLEIOTRÓP HATÁSOKNAK NINCSEK, ILLETVE NEM IGAZOLHATÓ KÖZVETLEN HATÁSA A KLINIKAI ESEMÉNYEKRE STABIL KORONÁRIA-BETEGEK ESETÉN. A JELEN KÖZLEMÉNY SZERZŐI NEM VITATJÁK A PLEIOTRÓP HATÁSOK KIMUTATHATÓSÁGÁT, DE A JELENLEG RENDELKEZÉSRE ÁLLÓ BIZONYÍTÉKOK ALAPJÁN A LIPIDCSÖKKENTŐ TERÁPIA MEGVÁLASZTÁSÁNÁL A DÖNTŐ SZEMPONT MINDIG AZ ELÉRT LDL-KOLESZTERINSZINT-CSÖKKENÉS. HA AZ ELŐÍRT CÉLÉRTÉKEK A SZOKVÁNYOS STATIN ADAGGAL NEM ÉRTHETŐK EL, EGY KÉZENFEKVŐ LEHETŐSÉG AZ EZETIMIBBEL VALÓ KOMBINÁLÁS.

Kulcsszavak: statin, LDL-koleszterin, pleiotróp hatás, célértékek

AGGRESSIVE CHOLESTEROL LOWERING AND PLEIOTROPIC EFFECTS. THE STATINS ARE THE MOST SUCCESSFUL DRUGS IN THE CARDIOVASCULAR PREVENTION THERAPY, IT WAS SHOWN THAT THEIR ADMINISTRATION IMPROVES THE CLINICAL ENDPOINTS IN A LARGE NUMBER OF CLINICAL TRIALS. THE PLEIOTROPIC EFFECTS OF STATINS ARE WELL-KNOWN, BUT THERE IS NO EVIDENCE TO WHAT EXTENT COULD THESE INFLUENCE THE ENDPOINTS IN THE DIFFERENT STATIN STUDIES. A RECENT METAANALYSIS UPON DATA OF 81,859 PATIENTS COMPARED THE DEGREE OF THE LDL-CHOLESTEROL LOWERING EFFECT AND THE IMPROVEMENT OF CLINICAL OUTCOME IN THE STATIN AND NON-STATIN TRIALS. THE RESULTS SHOWED A LINEAR RELATIONSHIP BETWEEN THE RISK REDUCTION AND THE LDL-CHOLESTEROL LOWERING EFFECT, AND THERE WAS NO DIFFERENCE BETWEEN THE REGRESSION LINES IN THE STATIN AND NON-STATIN TRIALS, WHICH SERVES AS AN EVIDENCE THAT THE PLEIOTROPIC EFFECTS HAVE NO DETECTABLE DIRECT EFFECT ON CLINICAL OUTCOMES IN STABLE CARDIOVASCULAR PATIENTS. THE AUTHORS OF THE PRESENT PAPER ARE AWARE OF THE PLEIOTROPIC EFFECTS, BUT NOWADAYS IN EVERYDAY CLINICAL PRACTICE CHOOSING AN ANTILIPAEMIC THERAPY THE MAIN POINT OF VIEW IS ALWAYS THE EXPECTABLE LDL-CHOLESTEROL LOWERING EFFECT. WHEN THE USUAL STATIN DOSE IS NOT ENOUGH TO ACHIEVE THE LDL-CHOLESTEROL GOALS, A COMBINATION THERAPY (WITH EZETIMIBE) SHOULD BE CONSIDERED.

Keywords: statin, LDL-cholesterol, pleiotropic effect, cholesterol goal level

STATINOK PLEIOTRÓP HATÁSA

Davignon, Nissen és munkatársai vizsgálatai felvetették annak a lehetőségét, hogy a statinok kardiovaszkuláris kimenetelre gyakorolt kedvező hatása

nagyobb, mint ami az LDL csökkenéséből feltételezhető. Jól ismert az, hogy a statinok az intracelluláris koleszterinszintézis kulcsenzimét a HMG-CoA-reduktázt gátolva további metabolikus utakat is befolyásolnak, így csökkentik a farnesil-pirofoszfát és a

geranilgeranil-pirofoszfát képződését, amelyek, ha fehérjékhez kötődnek aktiválják azokat (RAS, MEK, MAPK) és ezzel jelentős szerepet játszanak a sejtek intracelluláris szabályozásában. Az előbb említett módon a sejtek differenciálódásáért és proliferációjáért felelős

fehérjék gátlását is okozzák, és ezzel a koleszterincsökkentő hatáson kívül egyéb az ateroszklerózist gátló hatást is kifejtenek. Ezek eredményeként számos, a koleszterincsökkenéssel elsődlegesen nem összefüggő statinhatás is ismert, így pl. a statinok gátolják a tromboxán-A₂ képződését, a trombocitaaktivációt, a plazminogén aktivátor inhibitor-1 gátlásával és a szöveti faktor termelődésének csökkentésével a trombózis kialakulását. Ezeken túlmenően elősegítik a plakk-stabilizálást, az adhéziós molekulák és a CRP gátlásán keresztül csökkentik a vaszkuláris gyulladásos folyamatokat és mérséklék az erre adott választ, valamint a simaizom-hipertrófiát, javítják az endothel-diszfunkciót (7. ábra). Ennek megfelelően a statinok pleiotróp hatásával magyarázzuk a plakk stabilizálását, az endothel-diszfunkció csökkentését, antitrombotikus, gyulladásellenes, antioxidáns, immunomoduláns, citoprotektív hatást (4). Ezek a hatások azt sugallják, hogy a statinok kardiovaszkuláris eseményekre gyakorolt hatásában a koleszterincsökkentésén kívül egy jelentős, pleiotróp hatásból származó többlet is megjelenik. Ezt korábban klinikai végpontú vizsgálatok nagy beteganyagban egyértelműen nem bizonyították.

JELENTI-E A KARDIOVASZKULÁRIS VÉGPONTOK NAGYOBB MÉRTÉKŰ JAVULÁSÁT A STATINOK PLEIOTRÓP HATÁSÁNAK MEGLÉTE?

Annak vizsgálatára, hogy a pleiotróp hatások jelenléte milyen mértékben

befolyásolja a klinikai végpontokat Robinson és munkatársai 1966 és 2004 között angol nyelven megjelent randomizált, placebokontrollált, LDL-koleszterint csökkentő, 3 évnél hosszabb ideig tartó tanulmányok metaanalízisét végezték el (5). A metaanalízisben szereplő vizsgálatokat az 1. táblázat foglalja össze. Ezek között ötben diétás, háromban ioncserélő gyantával, egyben műtéti kezeléssel és tízben statinkezeléssel csökkentették a lipidszinteket. Ezekben összesen 81.859 résztvevő volt, és az ő adataik alapján történt a koszorúér-betegségre vonatkozó elemzés (a nem-halálos miokardiális infarktus, a koronárialbetegség és a koronárialhalálozás primer klinikai végpontként vizsgálva) (6–26). A tanulmányok közül 9 statin tanulmány elemzéséből a statinok stroke-ra gyakorolt hatására is következtetéseket tudtak levonni. Ezekben összesen 70.300 beteg vett részt.

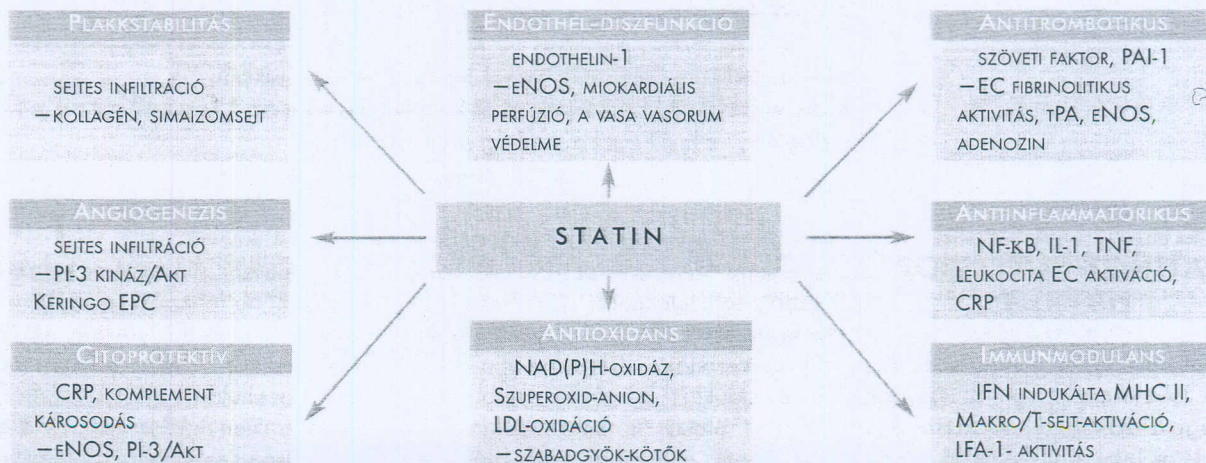
A pleiotróp hatások befolyását a koronária-végpontokra úgy vizsgálták, hogy összehasonlították a statinokkal végzett tanulmányokban (ahol ezen szerek pleiotróp hatásai érvényesülnek) és a nem statinokkal végzett tanulmányokban elért LDL-koleszterincsökkentést és az ennek hatására létrejött klinikai végpontok változását. A vizsgálatnál két hipotézist vetettek fel, az egyik szerint az LDL-koleszterincsökkentés következtében létrejött klinikai hatás azonos a statin és a nem-statin tanulmányokban, míg a másik hipotézis szerint a csökkenés következtében létrejött klinikai hatás különbözik a statin és a nem-statin tanulmányokban. Ez utóbbiban a lehetséges különbséget a pleiotróp hatás magyarázhatná. A metaanalízisbe való bevo-

nás kritériumai között azért szerepeltették a két évnél hosszabb lipidcsökkentő kezelést, mert a relatív rizikócsökkenés jelentős része 2,1-5 év közötti kezelés során következik be, egyéves kezelés során kevesebb, mint 1/3-nál figyelhető meg a veszélyeztetettség csökkenése (27). A vizsgálat eredménye azt mutatta, hogy a nem-statinnal végzett és a statinnal végzett intervenciós vizsgálatok azonos módon csökkentették az ISZB rizikóját (a regressziós egyenesek hasonlóak voltak), és ennek a csökkenésnek a mértéke az LDL-koleszterincsökkenéssel volt arányos (2. ábra) (5). Ez a metaanalízis arra mutat rá, hogy a statinok pleiotróp hatása függetlenül attól, hogy milyen típusú statint használtak nem járul szignifikánsan hozzá az ISZB-rizikó csökkentéséhez (5). Minden kétségen felül áll, hogy léteznek pleiotróp hatások. Ezek a lipidhatásoktól teljesen függetlenül mutathatók ki, zömében in vitro. Az ateroszklerózisban betöltött jelentőségük nem ismert, a fenti metaanalízis szerint nem érinti szignifikánsan a klinikai eseményeket. Jelenleg még úgy tűnik, hogy minden lipidcsökkentő kezelés döntően az LDL-koleszterinszint csökkenés útján fejti ki hatását és a mindennapok terápiájában azokat a kezelési módokat kell előtérbe helyeznünk, amelyek azt a leghatékonyabban és a legbiztonságosabban csökkentik az LDL-koleszterinszintet (28).

A STATINOK ÉS A DIÉTA HATÁSA A GYULLADÁSOS MARKEREKRE

A statinok adása és a diéta egyaránt csökkentik a gyulladásos markereket,

1. ÁBRA: A STATINOK PLEIOTRÓP HATÁSAI

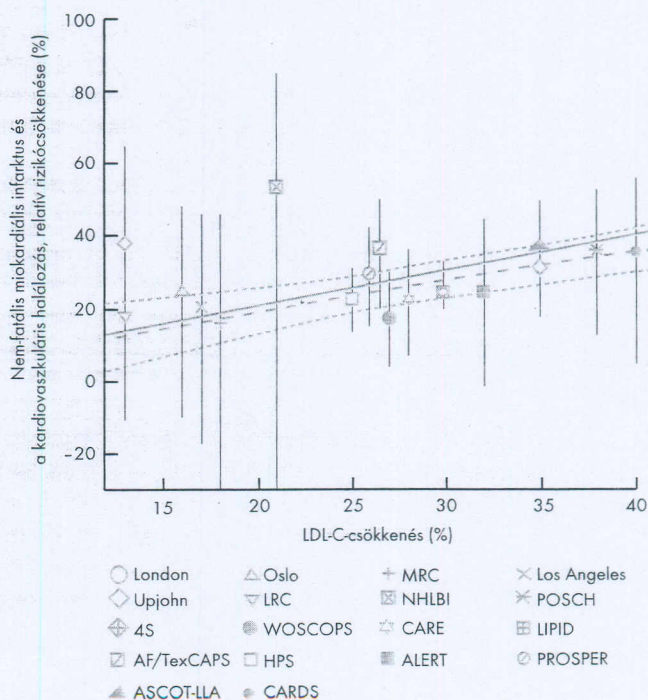


1. TÁBLÁZAT: A METAANALÍZISBEN SZEREPLŐ RANDOMIZÁLT, KONTROLLÁLT KOLESZTERINSZINT-CSÖKKENTŐ VIZSGÁLATOK (5)

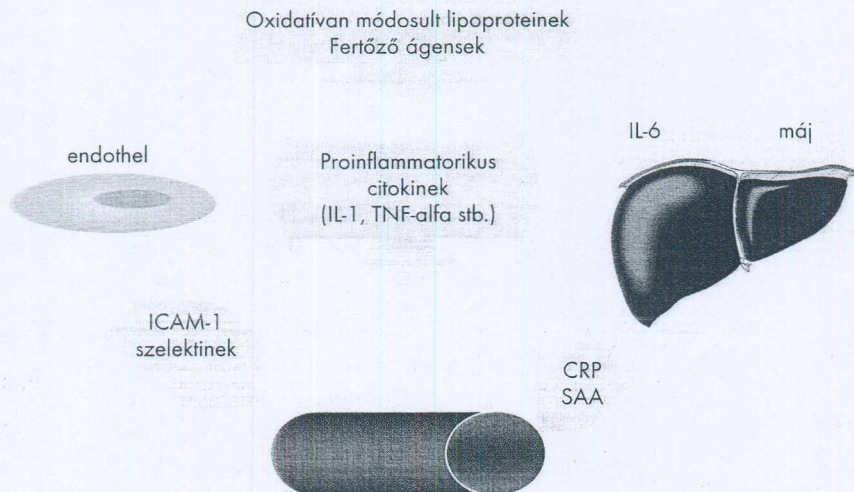
		LDL-C	NEM HALÁLÓS AMI/CV HALÁL
		% CSÖKKENÉS	% CSÖKKENÉS (95% CI)
DIÉTA			
LONDON HOSPITALS	1965 LOW-FAT DIET	11	3 (54 TO 39)
OSLO	1966 PUFA	16	25 (10 TO 48)
MRC	1968 SOY OIL	18	16 (32 TO 46)
LOS ANGELES	1969 PUFA	17	17 (29 TO 46)
SYDNEY	1978 PUFA		(185 TO 4)
EPESAVKÖTŐ GYANTA			
UPJOHN	1978 COLESTIPOL	13	38 (11 TO 65)
NHLBI	1984 CHOLESTYRAMINE	21	53 (44 TO 85)
LRC	1984 CHOLESTYRAMINE	13	17 (9 TO 37)
ILEUM BYPASS			
POSCH	1998 ILEAL BYPASS	38	31 (1 TO 53)
STATINTERÁPIA			
4S	1994 SIMVASTATIN	35	31 (21 TO 39)
WOSCOPS	1995 PRAVASTATIN	26	30 (15 TO 43)
CARE	1996 PRAVASTATIN	28	23 (7 TO 36)
LIPID	1998 PRAVASTATIN	25	22 (13 TO 31)
AFCAPS/TEXCAPS	1998 LOVASTATIN	26,5	37 (20 TO 50)
HPS	2002 SIMVASTATIN	30	26 (19 TO 32)
PROSPER	2002 PRAVASTATIN	27	17 (3 TO 30)
ALERT	2003 FLUVASTATIN	32	25 (2 TO 44)
ASCOT-LLA	2003 ATORVASTATIN	35	35 (17 TO 50)
CARDS	2004 ATORVASTATIN	40	35 (3 TO 56)

ugyanakkor, akár a lipidhatások esetében, a csökkentés mértéke különböző fokú volt (29, 30). A metaanalízis alapján nem lehetett egyértelműen megítélni azt, hogy a gyulladáscsökkentés mértéke az LDL-koleszterincsökkentés mértékével vagy direkt gyulladásgátló hatással függ-e össze. A korábbi experimentális tanulmányokból jól ismert az, hogy az oxidatíván módosult lipoproteinek, így a főleg koleszterint szállító LDL pro-inflammatorikus citokineket (IL-1, TNF-alfa, IL-6) aktívál, amelynek eredményeként a májban fokozódik az akutfázis-proteinek, C-reaktív protein (CRP), szérum amiloid-A (SAA) termelése (3. ábra). Ezek az akutfázis-proteinek visszahatva az endothelre generalizálttá teszik a gyulladós folyamatot, elősegítik az adhézis molekulák expresszióját és az ateroszklerózis kialakulását és progresszióját. Az akut koronária szindróma betegekben atorvastatinnal és pravastatinnal végzett vizsgálatok azt mu-

2. ÁBRA: OXIDATÍVAN MÓDOSULT LIPOPROTEINEK – FERTŐZŐ ÁGENSEK



3. ÁBRA: AZ OXIDÁLT LDL-HATÁSA A PROINFLAMMATORIKUS CITOKINEKRE



tatták, hogy a CRP-csökkenés nem mutatott szoros korrelációt az LDL-koleszterincsökkenés mértékével az egyes egyéneknél (31, 32). A statinokkal végzett tanulmányokat a diétás lipidcsökkentő kezeléshez társuló vizsgálatokkal összehasonlítva úgy tűnik, hogy a statinok gyulladásgátló hatása elsősorban az LDL-koleszterincsökkenés eredménye és nem ahhoz kapcsolódó járulékos hatás. Experimentális vizsgálatok is arra utalnak, hogy direkt kapcsolat van az LDL-koleszterinszint és a gyulladás között. A statinok gátolják a koleszterinszintézist, ezáltal a membrán lipidraftokat károsítják és megváltoztatják, így módosul a sejtek és a gyulladásban jelentős szerepet játszó limfociták, makrofágok funkcióján (33, 34).

Érdekes módon az LDL-koleszterin és a C-reaktív protein csökkenésének mértéke között nem találtak korrelációt akut koronária szindrómás betegekben. Ez részben azzal is magyarázható, hogy az intraindividuális CRP-különbség 40-60% között van stabil ISZB-s betegekben, míg akut koronária szindrómás betegekben az akut esemény megszűnése nagyobb CRP variációs lehetőséget okozhat (35-37).

Az agresszív LDL-csökkenés stabilizálja a plakkokat és bizonyos esetekben azok regresszióját hozza létre, de ez a hatás nem minden betegnél azonos mértékű LDL-koleszterincsökkenésnél jön létre (36, 37). Az LDL-koleszterin és CRP közötti korrelációhiány jelezheti azt, hogy nem jött létre plakkstabilizáció.

AZ ALACSONY LDL-SZINT KEDVEZŐ HATÁSA

Az 1,8 mmol/l-nél kisebb LDL-szint alkalmas lehet a plakk stabilizálására vagy regressziójára az egyik betegnél, de lehet hogy nem megfelelő ez a csökkenés egy másik beteg esetében, mivel a másik betegnél más rizikó tényezők, dohányzás, diabétesz, nem megfelelően beállított vérnyomás is hozzájárulhat a plakk instabilitásához. A PROVE-IT-vizsgálat azt mutatta, hogy a legalacsonyabb volt az ISZB-események gyakorisága 1,8 mmol/l-nél kisebb LDL-lal és 1 mg/l-nél kisebb CRP-vel rendelkező betegeknél (32). Érdekes módon az akut koronária szindrómás betegek hosszú távú kezelése annak ellenére, hogy szignifikánsan csökkentek a gyulladásos markerek, nem eredményezett kumulatív ISZB-rizikócsökkenést.

A PROVE-IT-vizsgálatban a 80 mg-os atorvastatin 18%-os ISZB rizikócsökkenést mutatott a 40 mg-os pravastatin kezeléshez képest (27, 38). Ez a rizikócsökkenés kevesebb volt, mint ami a 31%-os LDL-csökkenés mértékéből várható lenne. Az A to Z-tanulmány azt mutatta, hogy a nem-halálos AMI- és ISZB-halálozás rizikója 12%-kal, nem szignifikánsan csökken a 14%-os LDL-koleszterincsökkenés mellett a 40-80 mg simvastatinnal kezelt csoportban a 20 mg-mal kezeltékhez képest (39). Ez részben azzal magyarázható, hogy a tanulmány időtartama 2 éves volt és az LDL-koleszterincsökkenésből származó előnyök főleg később 3, illetve 5 év után jelentkeznek (27, 38). A

PROVE-IT és az A to Z-tanulmány alapján azt gondolhatnánk, hogy 35%-nál nagyobb LDL-csökkenés után mérséklődik az ISZB-rizikócsökkenés mértéke. Ezt viszont nem igazolta a TNT-vizsgálat, amelyben 10.000 stabil ISZB-s betegen a 10 és 80 mg atorvastatin hatását vizsgálták. Az eredmények szerint a 80 mg atorvastatin 24%-kal csökkentette az LDL-koleszterinszintet a 10 mg-os atorvastatint szedő csoporthoz képest, és ezen betegeknél az átlag LDL-koleszterinkoncentráció 1,9 mmol/l volt, szemben a 10 mg atorvastatint szedő csoportban, ahol 2,6 mmol/l-nek bizonyult. A TNT-vizsgálatban az LDL-koleszterincsökkenés mértéke 10 mg atorvastatin kezelés mellett a kiindulási értékhez képest 35%-os volt, míg a 80 mg esetében 59%. Egy másik 10 mg atorvastatinnal végzett tanulmány 34%-os nem-halálos AMI és ISZB-halálozás rizikójának csökkenését mutatta 40%-os LDL-csökkenés mellett 4 éves kezelés során (14).

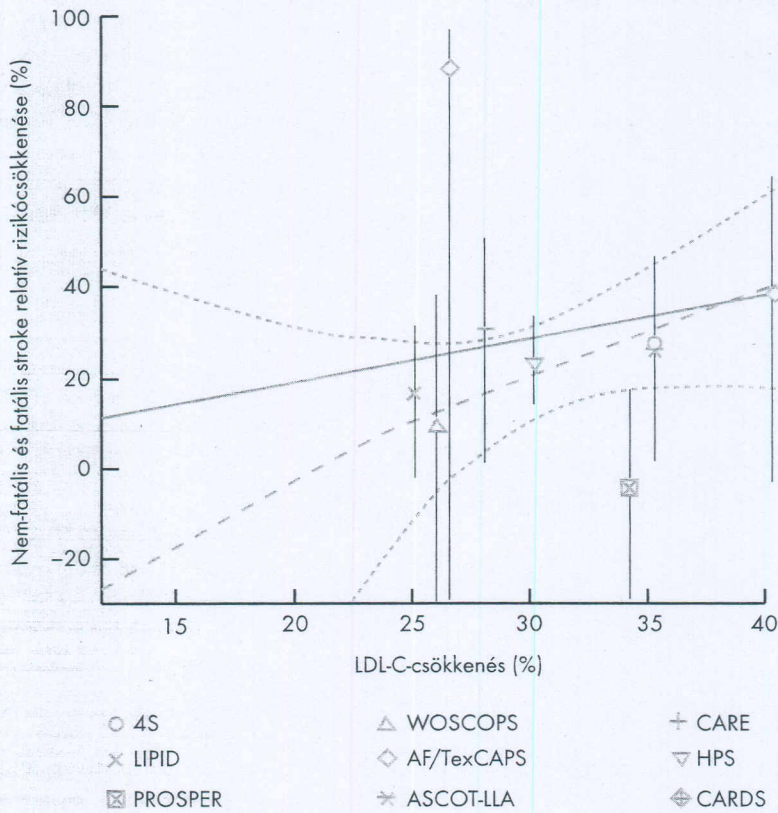
A 80 mg atorvastatin kezelés a TNT-vizsgálatban 56%-os ISZB-rizikócsökkenést eredményezett a placebohoz képest. Ezek az eredmények is arra hívják fel a figyelmet, hogy az LDL-koleszterincsökkenés mértéke és az ISZB-rizikócsökkenés mértéke között nagyon szoros összefüggés van és az agresszívebb LDL-koleszterincsökkenés nagyobb mértékű rizikócsökkenést eredményez.

A STATINOK ÉS A STROKE

A koronária-halálozás mellett a hazai morbiditási és mortalitási statisztikában igen jelentős szerepet játszanak a cerebrovaszkuláris megbetegedések. A korábbi epidemiológiai tanulmányok nem mutattak szoros kapcsolatot az összkoleszterinszint és a stroke között (41), voltak olyan vizsgálatok, amelyek szerint a statinok pleiotróp hatása hozzájárulhat a stroke-rizikó csökkenéséhez (42).

A korábbi tanulmányok metaanalízise alapján 1 mmol/l (28%) LDL-csökkenés 15%-os iszkémiás stroke csökkenésével társul, és 19%-ban a haemorrhagias stroke növekedését eredményezi (43). Egy másik 58 tanulmányt magában foglaló metaanalízis arra hívta fel a figyelmet, hogy 1 mmol/l LDL-csökkenés 20%-kal csökkenti a stroke rizikóját (44). A 4. ábrán Robinson és

4. ÁBRA. A STROKE 5 ÉVES RELATÍV KOCKÁZATÁNAK (RR) VÁLTOZÁSA AZ LDL-KOLESZTERINSZINT-CSÖKKENÉS TÜKRÉBEN (STATINVIZSGÁLATOK ALAPJÁN) (5)



mtsai. metaanalízise alapján a stroke relatív kockázatának változását mutatja be az LDL-koleszterinszint csökkenésének arányában (5).

A stroke-kal kapcsolatos tapasztalatok nem állnak rendelkezésre a nem-statin szedő csoportokban, ezért nem lehet egyértelműen eldönteni azt, hogy a statinok pleiotróp hatása mennyiben járul hozzá a stroke rizikó csökkenéséhez (40).

A PROSPER-vizsgálatban 35%-os LDL-koleszterinszint-csökkenést értek el, amely alapján nagyobb mértékű stroke-incidencia előfordulást vártak. A kisebb mértékű stroke-incidencia csökkenés hátterében a tanulmány rövid időtartama állhat, hiszen a stroke-csökkenés rizikója főleg a hároméves statinkezelés után jelentkezik, míg az ISZB-csökkenés rizikója korábban (24). A TNT-tanulmányban a 80 mg-os ator-

vastatin hatására létrejött agresszív LDL-csökkentés, 25%-os halálos és nem-halálos stroke-csökkenést eredményezett.

A LIPIDCSÖKKENTÉS BIZONYÍTÉKOKON ALAPULÓ ELVEI

Ezek a tanulmányok is azt mutatják, hogy mind a stroke, mind a kardiovaszkuláris események csökkenésében az LDL-koleszterinszint-csökkentés mértéke meghatározó, ezért arra kell törekednünk, hogy ez minél markánsabb legyen a kezelés során. Ennek egyik módja a monoterápiában nagyobb dózisok alkalmazása. A másik lehetőség a lipidcsökkentők kombinált alkalmazása, amiben lehetőleg különböző támadáspontú, a mellékhatást nem növelő kombinációkat alkalmazunk. Ennek egyik reális alternatívája ma Magyarországon is a statin+ezetimib kombináció (45). Az LDL-koleszterinszint-csökkentés jelentős mértékben hozzájárulhat a statinok úgynevezett pleiotróp hatásához is, hiszen az oxidált LDL fokozza a pro-inflammatorikus citokinek, IL-1, TNF-alfa, IL-6 stb. termelését. Ezek hatására fokozódik a máj CRP és szérum amiloid-A termelése (3. ábra), amelyek elősegíthetik a generalizált gyulladást kialakulását. Alacsonyabb LDL-értéknél kisebb mennyiségben van jelen az oxidált LDL, amely ezen folyamatokat elindíthatja és fenntarthatja (46, 47). A rendelkezésre álló bizonyítékok arra utalnak, hogy a statinok kiválasztásánál a biztonságosság, a gyógyszer-interakció

5. ÁBRA: LIPID CÉLÉRTÉKEK A II. MAGYAR TERÁPIÁS KONSZENZUS KONFERENCIA ALAPJÁN (A CÉLÉRTÉKEK EGYRÉSZRŐL A NEM-GYÓGYSZERES KEZELÉS MEGKEZDÉSÉNEK HATÁRÉRTÉKEI, MÁSRÉSZRŐL HA ÉLETMÓD VÁLTOZTATÁSSAL NEM ÉRNETŐK EL, AKKOR GYÓGYSZERES KEZELÉS MEGKEZDÉSÉNEK HATÁRÉRTÉKEI)

IGEN NAGY KOCKÁZATÚ ÁLLAPOT (KARDIOVASZK. BET + DM v. DOH v. METAB.S. v. ACS)	NAGY KOCKÁZATÚ ÁLLAPOT (KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK, DIABETES MELLITUS, METABOLIKUS SZINDRÓMA)	KARDIOVASZKULÁRIS TÜNETEKTŐL MENTES NAGY KOCKÁZATÚ ÁLLAPOT
KOLESZTERIN <3,5 MMOL/L LDL-C <1,8 MMOL/L	KOLESZTERIN <4,5 MMOL/L LDL-C <2,5 MMOL/L TRIGLICERID <1,7 MMOL/L HDL-C <1,0 MMOL/L (FFI) >1,3 MMOL/L (NŐ)	KOLESZTERIN <5,0 MMOL/L LDL-C <3,0 MMOL/L
HA ÉLETMÓD-VÁLTOZTATÁS UTÁN A KOLESZTERIN ÉS LDL-C ÉRTÉK A CÉLÉRTÉK FELETT MARAD, VAGY A KARDIOVASZKULÁRIS TÜNETEKTŐL MENTES ÁLLAPOTBAN A KOCKÁZAT ↑ 5% VAGY >20%/10 ÉV (SCORE ILLETVE FRAMINGHAM TÁBLÁZAT), AKKOR GYÓGYSZERES TERÁPIA JAVASOLT (STATIN, EZETIMIB, FIBRÁT, NIKOTINSAV, ω-3, VAGY KOMBINÁCIÓK)		
KÖZEPES KOCKÁZAT: CÉLÉRTÉK: KOLESZTERIN <5,2 MMOL/L		KIS KOCKÁZAT: CÉLÉRTÉK: KOLESZTERIN <6,5 MMOL/L

és a költségeken kívül elsősorban az LDL-koleszterincsökkentés mértékét és kevésbé a pleiotróp, nem lipid hatást kell figyelembe venni (48, 49). Ezért törekednünk kell az európai, az eredeti és a módosított ATP-III, valamint az ezek alapján 2005 novemberében létrejött II. Magyar Konszenzus Konferencia ajánlásaiban megadott célértékek elérésére (50–53). A számunkra elsősorban mértékadó magyar ajánlás

szerint az igen nagy kockázatú csoportban 1,8 mmol/l-es, a nagy kockázatú csoportban 2,5 mmol/l-es, a kardiovaszkuláris tünetektől mentes nagy kockázatú csoportban 3 mmol/l-es LDL-célértéket kell elérni (5. ábra).

A kezelési stratégiában továbbra is elsődleges cél az LDL-koleszterinszint csökkentése, másodlagos cél a HDL-koleszterinszint emelése és harmadlagos cél a trigliceridszint csökkentése.

Robinson és mtsai. metaanalízise nem tudta igazolni, hogy a pleiotróp hatások érdemben befolyásolnák a klinikai események számának alakulását (5). Ahhoz, hogy a lipidcsökkentők választásánál az LDL-koleszterincsökkentésén kívül más hatásokat is figyelembe vehessünk, a bizonyítékokon alapuló orvoslás kifejezetten erre irányuló multicentrikus kettős vak prospektív tanulmányok elvégzését kívánja meg.

IRODALOM

- Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004; 109 (23 Suppl 1): III39–43.
- Nissen SE. High-dose statins in acute coronary syndromes: not just lipid levels. *JAMA* 2004; 292 (11): 1365–1367.
- Paragh G, Márk L, Katona E. A statinok nem lipid hatásai. *Orv Hetil* 2004; 145 (37): 1903–1910.
- DeGrua TJ. Immunogenetic susceptibility of atherosclerotic stroke: implications on current and future treatment of vascular inflammation. *Stroke* 2004; 35 (11 Suppl 1): 2712–2719.
- Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (10): 1855–1862.
- Low-fat diet in myocardial infarction: A controlled trial. *Lancet* 1965; 2 (7411): 501–504.
- Controlled trial of soya-bean oil in myocardial infarction. *Lancet* 1968; 2 (7570): 693–699.
- The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251 (3): 351–364.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344 (8934): 1383–1389.
- Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339 (19): 1349–1357.
- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360 (9326): 7–22.
- Brensiske JF, Levy RI, Kelsey SF, et al. Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary atherosclerosis: results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 1984; 69 (2): 313–324.
- Buchwald H, Varco RL, Matts JP, et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med* 1990; 323 (14): 946–955.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. 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 (9435): 685–696.
- Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363 (9411): 757–767.
- Darr AE, Gundersen K, Schneider JC, Jr., et al. Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients—effect on serum cholesterol and mortality. *J Chronic Dis* 1978; 31 (1): 5–14.
- Downs JR, Clearfield M, Weis 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 Prevention Study*. *JAMA* 1998; 279 (20): 1615–1622.
- Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361 (9374): 2024–2031.
- Leren P. The effect of plasma cholesterol lowering diet in male survivors of myocardial infarction. A controlled clinical trial. *Acta Med Scand* 1966; 466 (Suppl): 1–92.
- Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation* 1999; 99 (2): 216–223.
- 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 (14): 1001–1009.
- Sever PS, Dahlof 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 (9364): 1149–1158.
- 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 (20): 1301–1307.
- 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 (9346): 1623–1630.
- White HD, Simes RJ, Anderson NE, et al. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2000; 343 (5): 317–326.
- Woodhill JM, Palmer AJ, Leelarthapin B, et al. Low fat, low cholesterol diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Adv Exp Med Biol* 1978; 109: 317–330.
- Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994; 308 (6925): 367–372.
- LaRosa JC. At the heart of the statin benefit. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (10): 1863.
- Aikawa M, Rabkin E, Okada Y, et al. Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinase activity and increases collagen content of rabbit atheroma: a potential mechanism of lesion stabilization. *Circulation* 1998; 97 (24): 2433–2444.
- Paoletti R, Gotto AM, Jr., Hajjar DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation* 2004; 109 (23 Suppl 1): III20–III26.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352 (1): 29–38.
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352 (1): 20–28.
- Ehrenstein MR, Jury EC, Mauri C. Statins for atherosclerosis as good as it gets? *N Engl J Med* 2005; 352 (1): 73–75.
- Ostrom RS, Insel PA. The evolving role of lipid rafts and caveolae in G protein-coupled receptor signaling: implications for molecular pharmacology. *Br J Pharmacol* 2004; 143 (2): 235–245.
- Bogaty P, Brophy JM, Boyer L, et al. Fluctuating inflammatory markers in patients with stable ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 2005; 165 (2): 221–226.
- Corti R, Fuster V, Fayad ZA, et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002; 106 (23): 2884–2887.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291 (9): 1071–1080.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350 (15): 1495–1504.

39. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292 (11): 1307–1316.
40. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352 (14): 1425–1435.
41. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. *Lancet* 1995; 346 (8991–8992): 1647–1653.
42. Amarenco P, Tonkin AM. Statins for stroke prevention: disappointment and hope. *Circulation* 2004; 109 (23 Suppl 1): III44–III49.
43. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326 (7404): 1423.
44. Baigent C, Keech A, Kearney PM, 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 (9493): 1267–1278.
45. Paragh G, Márk L. Hogyan tehetjük sokkal hatékonyabbá a koleszterincsökkentő terápiát? - Friss tapasztalatok az ezetimib kezeléssel. *Metabolizmus* 2006; 4: 12–17.
46. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103 (3): 357–362.
47. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 363 (9426): 2015–2021.
48. Hay JW, Yu WM, Ashraf T. Pharmacoeconomics of lipid-lowering agents for primary and secondary prevention of coronary artery disease. *Pharmacoeconomics* 1999; 15 (1): 47–74.
49. Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation* 2004; 109 (23 Suppl 1): III50–III57.
50. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44 (3): 720–732.
51. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110(2): 227–239.
52. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease and prevention in clinical practice. *Atherosclerosis* 2003; 171 (1): 145–155.
53. Pados G. A kardiovaszkuláris veszélyeztettség kockázati kategóriái. *Metabolizmus* 2006; (Suppl): 20–23.