

A hypercholesterinaemia kezelésének lehetőségei a primer prevencióban

**Paragh György,
Balogh Zoltán**

DEOEC,
I. Belgyógyászati Klinika,
Debrecen

Levelezési cím:
Paragh György
DEOEC, I. Belgyógyászati Klinika
4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
Tel./Fax: (06-52) 442-101,
e-mail: paragh@ibel.dote.hu

Kulcsszavak:

zsíransyagcsere, koleszterinszint,
primer prevenció, táplálkozás,
koleszterinszint-csökkentők

Keywords:

lipid metabolism, cholesterol level,
primary prevention, nutrition,
lipid lowering drugs

A szerzők röviden áttekintik az ateroszklerózis patomechanizmusát, a lipid-anyagcsere szerepét, valamint a primer prevenció lipidcsökkentő tanulmányok (Helsinki Heart Study, WOSCOPS, AFCAPS/TextCAPS, ASCOT, CARDS) eredményeit. A hyperlipidaemiák diétás, életmódbeli és gyógyszeres kezelésének lehetőségeit, valamint a NCEP ATP III ajánlásait részletesen ismertetik. A korszerű terápiás elvek betartásával csökkenthetjük a kardio- és cerebrovaszkuláris események gyakoriságát, javíthatjuk a betegek életminőségét.

Therapeutic possibilities of hypercholesterolemia for the primary prevention. The authors tersely review the pathomechanism of atherosclerosis, the role of lipid metabolism and overview results of primary prevention lipid lowering trials (Helsinki Heart Study, WOSCOPS, AFCAPS/TextCAPS, ASCOT, CARDS). They describe in detail nutritional, lifestyle interventional and pharmaceutical treatment possibilities of hyperlipidemia, in addition the latest guidelines according to the National Cholesterol Education Program – Adults Treatment Panel III. By observing current therapeutic principles we can decrease the relative risk of cardio- and cerebrovascular events, and may improve our patients' quality of life.

Az ateroszklerózis korai lépései

Az érlemezsedés kialakulásában a keringő fehérvérsejtek és az endothelsejtek közötti kölcsönhatásnak, valamint az általuk termelt vazoaktív anyagoknak jelentős szerepe van. Ennek során lipoproteinek és egyéb makromolekulák (fibrinogén) subendothelialis felhalmozódása jön létre (1). Az ateroszklerózis kezdeti lépése az ún. fatty streak laesio, amelyet a monocyta makrofágok endothelhez tapadása és érfa infiltrációja hoz létre. Az oxidált, acetilált vagy glikált LDL a subendothelialis térbe bevándorolt makrofágok scavenger receptorain keresztül szabályozatlanul áramlik a makrofágokba, amelyekből a koleszterin nagymértékű felhalmozódása révén kialakulnak az ún. habos sejtek. A felszabaduló vazoaktív anyagok hatására fokozódik az érfa simaizomsejtek proliferációja és migrációja (2). Ennek eredményeként elindul az aterogenezis, amelynek előrehaladtával létrejön a komplikált plakk. A kardiovaszkuláris események kialakulásában

később ezen ateroszklerotikus plakkok ruptúrája és az általa stimulált intraluminalis trombózis alapvető szerepet játszik (3, 4). A korábbi évek epidemiológiai vizsgálatai felhívták a figyelmet arra, hogy ebben a folyamatban jelentős szerepe van a szérumban koleszterinszint megváltozásának (5). Felvetődött az a kérdés, hogy ha a szérumban koleszterinszint emelkedése elősegíti az ateroszklerózis kialakulását, akkor a magas koleszterinszinttel rendelkező egyéneknél diétásan vagy gyógyszeresen elért koleszterinszint-csökkentés képes-e kivédeni az ateroszklerózist és a kardiovaszkuláris betegségeket.

A Framingham tanulmány adatai alapján igazolódott az ún. rizikótényezők szerepe a szív- és érrendszeri betegségek kialakulásában (5, 6). Ezt követően intenzív vizsgálatokat végeztek annak tisztázására, hogy az egyes rizikótényezők jelenléte milyen mértékben segíti elő a különböző kardiovaszkuláris események kialakulását és gyakoriságát. Az epidemiológiai adatokból ismert a hyperlipoproteinaemiák szerepe, ezért a

vizsgálatok jelentős része arra irányult, hogy a vérzsírszintek változása és a kardiovaszkuláris események kialakulása közötti összefüggéseket elemezze.

Kezdetben olyan egyéneket vizsgáltak, akiknek a szérum koleszterinértéke magas volt, de definitív érelmeszesedésük nem volt. Ezeket a személyeket diétás vagy gyógyszeres kezelésnek vetették alá és több éven keresztül követve azt vizsgálták, hogy az így létrejött koleszterincsökkentés milyen hatással van a kardiovaszkuláris eseményekre. Ezeket a tanulmányokat primer prevenció tanulmányoknak nevezzük.

Primer prevenció vizsgálatok

A korábbi nagy primer prevenció tanulmányok felhívták a figyelmet arra, hogy a lipidcsökkentő kezelés a kardiovaszkuláris eseményeket csökkenti. Ezen kívül segítettek abban, hogy a normál koleszterin és HDL-koleszterin határértékeket meghatározzák, hiszen a korábbi lakossági szűrések során észlelt értékek alapján kialakult Gauss-görbe férfiaknál 6,2 mM, nőknél 6,5 mM kívánatos összkoleszterin-értéket sugallt, míg a normális felső határának a 7,8 mM-os értéket tekintették. A MRFIT vizsgálat igazolta, hogy a 6,5 mM összkoleszterin-érték mellett kétszer annyi volt a kardiovaszkuláris halálozás, mint az 5,2 mM-os értéknél, míg 7,8 mM fölött négyeszeres volt (7). A Seven Countries és a Framingham tanulmány is alátámasztotta ezeket a megfigyeléseket (5, 8), ezért a korábbi koleszterinérték kívánatos határát 1988-ban az Európai Atherosclerosis Társaság 30 éves életkor alatt 4,7 mM-ban, 30 év felett 5,2 mM-ban határozta meg. A Helsinki Heart tanulmány is felhívta a figyelmet arra, hogy a mérsékelt koleszterincsökkentés mellett a jelentős, 15%-os HDL-koleszterinszint-emelkedés is fontos szerepet játszhatott a kardiovaszkuláris események csökkentésében (9). A Framingham tanulmányban 1973-tól kezdték vizsgálni a HDL-koleszterinszintet, és azt találták, hogy azokban az egyéneknél, akiknek a HDL-koleszterinértékük 0,9 mM alatt volt, nyolcszor gyakoribb volt az ISZB, mint az 1,7 mM felett lévőkénél (5). Ezen eredmények alapján *Patsch és mtsai.* megfogalmazták azt, hogy a 0,9 mM-nál kisebb HDL-C független rizikótényező, míg az 1,6 mM-nál nagyobb HDL-szint véd az ateroszklerózissal szemben, azaz ún. negatív rizikótényező (10). Ezeket az adatokat az is alátámasztotta, hogy nőkben a menopauza előtt jóval ritkább az iszkémiás szívbetegség, mivel hormonális hatásra magasabb a HDL-C szintjük. A Framingham tanulmány, az LRCP és az MRFIT tanulmány metaanalízise során azt találták, hogy 0,026 mM HDL-C emelkedés nőkben 3%-kal, férfiakban 2%-kal csökkenti a kardiovaszkuláris események előfordulását (7, 11). Ezen eredmények birtokában, 1993-ban az Európai Atherosclerosis Társa-

ság a korábbi HDL célértékeket módosította, férfiakban a korábbi 0,9 mM helyett 1 mM fölötti értéket, nők számára a korábbi 1,16 mM helyett 1,2 mM fölötti értéket javasoltak. Azonban a korai primer prevenció tanulmányok nem adtak választ arra a kérdésre, hogy a magas koleszterinszinttel rendelkező betegek számára az összhálózás tekintetében a lipidcsökkentés előnyös-e. A leghatékonyabb koleszterincsökkentő hatással rendelkező statinokkal végzett primer prevenció tanulmányok azt vizsgálták, hogy a magas, illetve alacsony kiindulási koleszterinszinttel rendelkező egyéneknél mi a haszna a lipidcsökkentő kezelésnek.

A WOSCOPS tanulmányban 4-6 mM közötti LDL-koleszterinértékkel rendelkező 6595 középkorú férfit (45 és 64 év között) vizsgáltak. A betegek egy része 40 mg pravastatin kezelésben részesült naponta, míg más része placebót kapott. Átlagosan 5 évig követték a betegeket. A bevont betegek anamnézise negatív volt miokardiális infarktust illetően, egy részük dohányzott, hipertóniás volt, diabéteszes volt, vagy anginás panaszai voltak. A kezelt betegcsoportban 31%-kal csökkent a nem-halálos miokardiális infarktus, 28%-kal csökkent a iszkémiás halálozás, 31%-kal csökkent a koronarográfia elvégzésének szükségessége, 37%-kal csökkent a PTCA és CABG iránti igény. Az összesített kardiovaszkuláris halálozás 32%-kal, míg az összhálózás 22%-kal csökkent. Ezek a különbségek a kezelés 6. hónapja után már észlelhetők voltak. A kezelt csoportban nem növekedett a nem-kardiovaszkuláris halálozás (daganatos betegségből, illetve öngyilkosságból származó halálozás). Az 1062 mérsékelt hypercholesterinaemiás, kettőnél több rizikófaktorral rendelkező betegek körében szignifikánsan csökkent a kardiális események száma a gyógyszerrel kezelt csoportban a kontrollcsoportéhoz képest. Ez a klinikai javulás párhuzamot mutatott az LDL-szint csökkenésének mértékével. Érdekes módon a tanulmányban azt találták, hogy a pravastatin ugyanolyan előnyt jelentett a dohányosok számára, mint a nem-dohányosok számára, az 55 évnél fiatalabb és az 55 évnél idősebb egyének számára, valamint a több rizikófaktorral rendelkezők és az egyéb rizikófaktorral nem rendelkező egyének számára (12).

A másik, statinnal végzett primer prevenció tanulmány az AFCAPS/TexCAPS vizsgálat, amely az Amerikai Egyesült Államok két különböző helyén került kivitelezésre. A Texas állambeli San Antonio Légierő Orvosi Központban és az Észak-Texasi Egyetem Egészségtudományi Központjában. A multicentrikus randomizált, kettős-vak, placebokontrollált vizsgálatba 6605 férfi és nőbeteg vontak be. Az átlagos követési idő 5,6 év volt. A vizsgálat célkitűzése az volt, hogy a hosszú távú diéta és a lovastatinnal történő koleszterincsökkentő kezelés megelőzi-e a szívinfarktus

vagy angina pectoris kialakulását tünetmentes, mérsékelten magas koleszterinszinttel és alacsony HDL-lel rendelkező egyénekben. Ennek megfelelően az elsődleges végpontban az első súlyos koszorúér-eseményt, koronáriahalálózást, szívinfarktust, instabil anginát vizsgálták. 45 és 73 év közötti férfiakat, valamint 55 és 73 év közötti nőket vontak be a vizsgálatba. A bevont egyének anamnézise negatív volt korábbi miokardiális infarktusra vagy angina pectorisra vonatkozóan. A bevont egyének átlagos összkoleszterin értéke 5,6 mM, átlag LDL-koleszterinszintje 3,84 mM, átlag HDL-koleszterinszintje 0,94 mM és az átlag trigliceridszint 1,78 mM volt. Ebből is látható, hogy a betegek koleszterinértéke közel volt az ilyen egyéneknél várható célértékhez. Ugyanakkor a HDL-koleszterinszintje alacsonyabb volt a célértéknél. A bevont egyének fele (3304) 20 mg/nap lovastatin, míg a másik fele (3301) placebokezelésben részesült. Amennyiben nem érték el a 2,8 mM-os LDL-koleszterinértéket, akkor 40 mg-ra emelték a dózist. A vizsgálat során 30 mg/nap volt az átlag lovastatin dózis. A kezelés hatására 25%-os LDL-koleszterin, 18%-os összkoleszterin-szint csökkenést értek el 6%-os HDL-koleszterinszint emelkedés mellett. A placebóval kezelt kontrollcsoporthoz képest a lovastatin 36%-kal szignifikánsan csökkentette a súlyos koszorúér-események számát. Az első iszkémiás esemény előfordulás 36%-kal csökkent, férfiakban 34%-kal, nőkben 54%-kal, hipertóniás betegekben 43%-kal, diabetes mellitusban szenvedőknél 43%-kal, míg a 65 éves életkor fölötti egyénekben 29%-kal. Az első miokardiális infarktus szintén szignifikánsan, 35%-kal csökkent a kezelt csoportban. Hasonló, 34%-os csökkenés volt megfigyelhető az instabil angina kialakulását illetően is. A revaszkularizációs beavatkozások száma 33%-kal csökkent (13). Az AFCAPS/TextCAPS vizsgálat arra hívta fel a figyelmet, hogy a viszonylag alacsony rizikójú, de alacsony kiindulási HDL-szinttel rendelkező egyéneknél alkalmazott lovastatin kezelés az 5,6 éves követési idő alatt a nemkívánatos események gyakoriságát szignifikánsan csökkentette a placebóhoz viszonyítva. A kezelés során nem észleltek rhabdomyolysist és csak ritkán kellett a gyógyszer adását abbahagyni.

A társuló rizikófaktorok additív hatása

A rizikófaktorok közül a vérnyomást és a koleszterint együtt vizsgálva magyarázatot kapunk a kardiovaszkuláris betegségek kockázatára (14). Korábbi epidemiológiai vizsgálatok kimutatták azt, hogy a hipertóniás egyénekben jelentősen emelkedett a koleszterinszint. *Julius, Borghi és mtsai.* vizsgálatai arra hívják fel a figyelmet, hogy az emelkedett koleszterin és a magas vérnyomás közötti kapcsolat mérsékelte, vagy határérték hipertóniában is kimutatható (15, 16). A határér-

ték hipertóniában 5,2 mM feletti koleszterinszint jelentősen fokozza a stabil hipertónia 15 éves kockázatát. Más adatok arra hívják fel a figyelmet, hogy az emelkedett koleszterinszint direkt vagy indirekt módon részt vesz azokban a folyamatokban, amelyek a vérnyomás emelkedéséért felelősek hipertóniás egyénekben, ezért, ha a koleszterinszintet csökkentjük, az hatással lehet a vérnyomásértékre is. Ezt bizonyítja az is, hogy több rizikófaktorral rendelkező betegekben a götebgori primer prevenció tanulmányban az akut koronáriaesemény kockázata jelentősen mérséklődött a vérnyomás és az összkoleszterin egyidejű csökkentésével. Érdekes módon azoknál az egyéneknél, akiknek a koleszterinszintje nem csökkent vagy növekedett a vérnyomás-csökkentés előnyös hatása sokkal kevésbé volt kifejezett (16).

Az előbb említett adatok azt sugallják, hogy a rizikófaktorok együttes jelenléte hatványozta, fokozta a kardiovaszkuláris veszélyeztetettséget. A legtöbb kardiovaszkuláris esemény olyan egyénekben fordul elő, akik hipertóniások és egyúttal a koleszterinszintjük mérsékelten emelkedett. Ezért fontos az a kérdés, hogy a mérsékelten emelkedett koleszterinszinttel rendelkező egyénekben milyen hatást fejt ki a lipid-csökkentő kezelés. Az ASCOT tanulmány első szakaszába 19.342 hipertóniás beteget vontak be. A betegek antihipertenzív kezelést kaptak. Az így kezelt betegek közül 10.305 beteget választottak be a lipidvizsgálatba. A betegek 81%-a férfi, átlagéletkoruk 63 év volt. A magas rizikójú hipertóniás betegekben azt vizsgálták, hogy a kontrollhoz képest hogyan változott a <6,5 mM-os kiindulási koleszterinértékkel rendelkező betegek körében a nem-halálos és halálos szívinfarktus előfordulása.

A 10.305 beteg vizsgálata során az összkoleszterin az 1. évben 1,3 mM-lal, tartósan 1,1 mM-lal csökkent. Hasonló csökkenést észleltek az LDL-koleszterinértékekben (1. évben 1,2 mM, 3. évben 1,0 mM). A triglicerid 0,3 mM-lal, 17%-kal csökkent. A nem-halálos AMI és a halálos ISZB előfordulása együttesen 36%-kal, szignifikánsan csökkent.

A stroke és a nem-halálos stroke 27%-os, valamint az összesített koronáriaesemény 29%-os csökkenését észlelték a másodlagos végpontot illetően. Az összhálózás nem szignifikánsan, 13%-kal csökkent (17). Ennek hátterében az állhat, hogy a rövid követési idő miatt kevés volt az esetszám. Hosszabb követési idő nagyobb esetszám bizonyára nagyobb arányú, szignifikáns csökkenést igazolt volna az összhálózást illetően. Ez a primer prevenció tanulmány arra hívja fel a figyelmet, hogy a hipertóniás és legalább 3 kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező betegcsoportban az atorvastatin legkisebb dózisban történő alkalmazása is kifejezett jótékony hatást fejt ki a klinikai végpontokra.

A statinok hatása hipertóniában

A statinok vérnyomásra gyakorolt hatását O'Donnell és mtsai. sóérzékeny patkányokban vizsgálták. Lovastatin alkalmazásával sikerült a hipertónia kialakulását és progresszióját csökkenteni, valamint megakadályozni a vesebántalmat (18). Hasonló eredményről számoltak be pravastatinnal (19). Jiang és Roman vizsgálatai alapján a lovastatin kezelés a vese perfúziós nyomást és nátrium kiválasztást úgy módosítja, hogy a vérnyomás alacsonyabb lesz. Így gátolja a hipertónia kialakulását és a renális vaszkuláris károsodás kifejlődését (20). A statinok ily módon renovaszkuláris hipertónia kialakulását gátolva és a natriurézis fokozásával fejtenék ki antihipertenzív hatásukat (20). Ezek a hatások az ún. nonlipid hatással függenek össze, amelynek eredményeként a statinok segítenek fenntartani az erek simaizomsejtjeinek szerkezetét és működését (21). Ezenkívül a statinok csökkentik az angiotenzin-receptor-1 sűrűségét, mérséklék az angiotenzin II-re adott választ (22). A statinok endothelfüggő vazorelaxációt fokozó képessége is hozzájárul a vérnyomáscsökkentő hatásához (23, 24). Ezt számos szerző a nitrogénoxid-szintetáz aktivitásának fokozásával magyarázza (25, 26).

A 2-es típusú diabéteszes betegeknél atorvastatinnal végzett primer prevenció CARDIS vizsgálat arra kéri a választ, hogy ebben a betegcsoportban alkalmazott lipidcsökkentő kezelés abszolút vagy relatív előnnyel jár-e. A vizsgálat eddigi adatai arra utalnak, hogy az atorvastatin alkalmazása jelentős előnyt okozott az atorvastatint nem szedő csoporthoz képest, ezért a vizsgálatot független szakértőkből álló felügyelő bizottság javaslatára etikai okokból a tervezettnél előbb leállították, mert nem tartották etikusnak az atorvastatint nem szedő betegeket kitenni a nagyobb kardiovaszkuláris halálozás, nem-halálos miokardiális infarktus, instabil angina és stroke kockázatának. A részletes eredmények publikálása 2004-re várható (27).

A statinokkal végzett primer prevenció tanulmányok arra hívják fel a figyelmet, hogy az új, hatékony lipidcsökkentő kezelés a magas és az alacsony rizikóval rendelkező primer prevenció betegcsoportban egyaránt hatékonyan csökkenti a halálos és a nem-halálos kardiovaszkuláris események számát. Ezenkívül a WOSCOPS tanulmányban 22%-os összhálózás csökkenést is kimutattak, ami arra utal, hogy a lipidcsökkentő kezelés primer prevencióban sem lipidkozmetika, hiszen a kemény végpontokat illetően is egyértelmű haszonnal jár (12). Ezek a tanulmányok segítettek feloldani a Clofibrát tanulmány után felvetődő kételyeket (28).

Ezen tanulmányok nyújtotta bizonyítékok módosították a korábbi lipidcsökkentéssel kapcsolatos elképzeléseket és ennek megfelelően az amerikai National

Cholesterol Education Program különböző megközelítési és kezelési irányelveket fogalmazott meg.

A hyperlipidaemiák kezelési lehetőségei

Életmódbeli változtatások

DIÉTA

Az étrend alapja a napi energia-bevitel csökkentése, másrészt a napi összkalória zsírtartalma ne haladja meg a 30%-ot és ebből is 7% telített zsírsav, 13% többszörösen telítetlen zsírsav, 10% egyszeresen telítetlen zsírsav a helyes arány. A napi energia-bevitel 50-60%-át a szénhidrátbevitel jelentse, amely elsősorban komplex szénhidrátok formájában történjen (1. táblázat).

A szénhidrát arányának jelentős növelése szerepet játszhatott a fejlett nyugati országokban az obesitas és a metabolikus szindróma incidenciájának növekedésében, ezért az utóbbi időszakban egyre többen azt javasolják, hogy a szénhidrát növelése helyett a telítetlen zsírok arányát növeljük. Az összkalória 10-20%-a legyen fehérjefogyasztás, ezen kívül naponta legalább 35 g rost bevétele szükséges, amely részben elősegíti a megfelelő bélmozgást, másrészt a rost a felszínén képes megkötni a szénhidrátokat és a zsírokat, így csökkenti azok bélből való felszívódását. Napi 600 g gyümölcs vagy zöldség fogyasztása ajánlott. A koleszterin-bevitel naponta 300 mg-nál ne legyen több. Az omega-3 zsírsavak kardiovaszkuláris prevencióban betöltött szerepe a populációsztű vizsgálatok alapján egyre egyértelműbb. Napi 1 g bevétele klinikailag jelentős hatást fejt ki a definitív koronáriabetegekben, de primer prevencióra is alkalmas. Ezért ajánlatos mind a definitív érbetegségben szenvedő egyének, mind a magas kockázatú betegek számára javasolni az omega-3 zsírsavak rendszeres fogyasztását.

FIZIKAI AKTIVITÁS

A rendszeres fizikai aktivitás, a sportolás a szervezetben olyan anyagcsere-változások sorozatát hozza létre, amely kedvezően befolyásolja a lipidanyagcserét és

1. táblázat. Az ideális étrend napi összetételének legfontosabb jellemzői

Tápanyag	Ajánlott bevitel (a napi összkalória százalékában)
Össz zsír	30%
Telített zsírsav	7%
Egyszeresen telítetlen zsírsav	10%
Többszörösen telítetlen zsírsav	13%
Szénhidrát	50-60%
Fehérje	10-20%
Koleszterin	200-300 mg
Rost	35 g

az egyéb ateroszklerózist elősegítő metabolikus állapotokat, ezért a fizikai aktivitás a legfiziológiásabb preventív és terápiás, nem-farmakológiai intervenciónak tekinthető.

Több tanulmány igazolta a rendszeres fizikai aktivitás előnyös hatását, amely a testsúlycsökkenésen keresztül létrejövő metabolikus változások láncolatán keresztül érvényesül. O'Dea olyan ausztrál bennszülötteken végzett kísérletet, akik a városi életmódhoz szoktak. Ezen bennszülötteknél a városi életmód mellett jelentkeztek azok a kedvezőtlen metabolikus hatások, amelyek elhízáshoz, lipid-abnormalitáshoz, magas vérnyomáshoz vezettek. Ezeket a bennszülötteket visszajuttatták a korábbi életkörülményeikhez, és azt tapasztalták, hogy 7 hét múlva az alapvetően megváltozott étrend, a fizikai aktivitás jelentős fokozódása normalizálta a kóros anyagcsere-állapotot (29). Krsika és mtsai. 2321 pima indián és 2716 mauritiusi, magas diabétesz kockázatú egyént vizsgálva azt találták, hogy a fizikai aktivitás mértékével arányosan csökkent az éhomi, illetve a 2 órás vércukorérték és az inzulin-szint, valamint a BMI (30). A Diabetes Prevention Programba bevont 3200 csökkent glükóztoleranciájú egyén 5 évig történő követése során azt találták, hogy a 2-es típusú diabétesz relatív kockázata 58%-kal csökkent az intenzív fizikai aktivitást folytatókon, míg a metformin kezelésben részesülőknél csak 32%-kal csökkent ez az arány. Ez is a fizikai aktivitás jelentőségére hívja fel a figyelmet (31). Ezek a kedvező hatások azzal is magyarázhatók, hogy az ateroszklerózist gátló HDL-C szintje emelkedik. A HDL szintjének emelkedése és a fizikai aktivitás mennyisége pozitív lineáris összefüggést mutat. A HDL₂ főleg az edzett egyének által végzett fizikai aktivitás során nő, míg a HDL₃ főleg a nem edzett egyének által végzett fizikai aktivitás alatt emelkedik. A HDL-szint magasabb, a trigliceridszint alacsonyabb atlétákon, mint az ülő életmódot folytató egyéneken (32, 33, 34). Más tanulmányok arra hívták fel a figyelmet, hogy a hosszútávúfutók HDL metabolizmusa nagyobb, mint az ülő életmódot folytatóké (33, 34). A fizikai aktivitás HDL-re gyakorolt hatásában szerepe lehet a testsúlycsökkenésnek is. Elsősorban dinamikus, aerob mozgásból javasolt rendszeresen, minimálisan másnaponta 35-40 percet eltölteni (séta, kocogás, túrázás, kerékpározás, kertészkedés, úszás). A fizikai aktivitás intenzitása akkor megfelelő, ha a pulzusszám a fizikai aktivitás idejének egy részében eléri a 110-120/min. értéket. Természetesen figyelemmel kell lenni a beteg kardiális állapotára, életkorára. Legcélszerűbb 50-70%-os intenzitással tartós, lassú, ciklikus, izokinetikus mozgással járó tevékenységet végezni. Az ilyen típusú tevékenységet reprezentálja a gyaloglás, kocogás, kerékpározás, úszás, evezés, de egyszerű lépcsőjárás, szobai tornagyakorlatok is megfelelőek. Az 5-9 MET

(metabolikus ekvivalens) értékű terhelés ajánlatos. A szokványos háztartási tevékenység 3 MET értéknek felel meg. 1 MET érték alatt 3,5 ml/perc oxigénfelvételt értünk testsúlykilogrammonként. A fizikai aktivitásnál fontos az, hogy az adott személy ne tekintse kényszernek a testmozgást, örömmel, megelégedéssel végezze azt. Előnyös lehet a csoportos fizikai aktivitás végzése. A csoport tagja egymást is stimulálhatja a rendszeres testmozgásra, ezzel elősegítheti azt, hogy az rendszeres és tartós legyen. A rendszeres fizikai aktivitás fokozza a lipoprotein-lipáz aktivitását, kissé csökkenti az inzulinrezisztenciát és a fölösleges testsúlyt.

Gyógyszeres kezelés

Az amerikai National Cholesterol Education Program ATPIII ajánlása alapján ma már nem különítjük el élesen a primer és a szekunder prevenciót, hanem nagy rizikójú, közepes rizikójú és alacsony rizikójú betegcsoportról beszélünk (35). A nagy rizikójú csoportba olyan betegek is beletartoznak, akiknek nincs kimutatott definitív érbetegsége, így például a metabolikus szindróma, diabetes mellitusban szenvedő betegek. Ezen rizikócsoportokban különböző terápiás céltérteket kell elérni (2. táblázat).

Amennyiben az életmódbeli változtatásokkal nem érjük el a céltérteket, akkor gyógyszeres kezelés szükséges. A gyógyszeres kezeléssel az elsőrendű cél az LDL-koleszterincsökkentés, másodrangú cél a HDL-koleszterin emelése, harmadrendű cél a trigliceridszint csökkentése. Ezen célokat leginkább a korábbi primer és szekunder tanulmányokban is már bizonyított statinokkal tudjuk elérni. A statinok az intracelluláris koleszterinszintézis kulcsenzimét gátolva a sejtek a számukra szükséges koleszterint az extracelluláris térből veszik fel, és így jelentős koleszterincsökkentő hatást észlelünk.

A lovastatint, simvastatint és pravastatint az Aspergillus terreusből állítják elő és ezért természetes statinoknak is nevezik őket. A simvastatin és a pravastatin

2. táblázat. Különböző céltértek a három kockázati kategóriában

Kockázati kategória	Céltérték	LDL-C (mM)	Koleszterin (mM)
I.	ISZB és ISZB ekvivalensek, kockázat >20%	<2,6	<4,0
II.	2 vagy több rizikófaktor, kockázat >20%	<3,4	<5,2
III.	0-1 kockázati tényező	<4,1	<6,5

szemisztetikus folyamat eredményeként éri el a végleges formáját (36, 37, 38). A fluvastatin, az atorvastatin és a cerivastatin szintetikusan előállított vegyületek, ezért ezeket a statinokat mesterséges statinoknak nevezik. A simvastatin és a lovastatin prodrug, míg a többi statin aktív hatóanyagot tartalmaz. A pravastatin a leghidrofilebb statin. A cerivastatin és a fluvastatin teljes mértékben, a pravastatin és a lovastatin kis mértékben szívódik fel a tápcsatornából. Roberts és mtsai. szerint 10 mg atorvastatinnal közel azonos hatást vált ki 20 mg simvastatin, 40 mg lovastatin, 80 mg lovastatin és 0,4 mg cerivastatin. Ezek a dózisok 22%-os összkoleszterin és 27%-os LDL-koleszterincsökkentő hatást eredményeznek (39). A dózis további duplázása a koleszterin további 5%-os és az LDL-koleszterin 7%-os csökkenését eredményezi (39). Ennek eredményeként a leghatékonyabb statinok akár 61%-os LDL-koleszterincsökkentő hatást is képesek kifejteni. A statinok hatása jelentősen fokozható a koleszterin felszívódást gátló új készítménnyel, az ezetimibbel, amely szelektíven a bél nyálkahártyájában gátolja a koleszterin felvételét. Az ezetimib önmagában alkalmazva 18-21%-os koleszterincsökkentő hatást fejt ki, míg a statinokkal történő kombináció azt eredményezi, hogy a statinok legkisebb dózisban történő alkalmazásával olyan hatást fejtenek ki, mintha a statint monoterápiában maximális dózisban alkalmazták volna. Így kivédhető a statinok nemkívánt mellékhatása, hiszen a statinok dózisának növelése jelentős mértékben fokozhatja a nemkívánt mellékhatásokat. Ennek kiküszöbölésére újabb statinokat fejlesztettek ki, amelyek kisdózisban jelentősebb koleszte-

rincsökkentő hatást fejtenek ki, ilyen a rosuvastatin és az itavastatin. A másik megközelítés, hogy úgy változtatják meg a statinok farmakokinetikáját, amely nagyobb dózisok alkalmazása mellett is az egyenletes felszívódás miatt folyamatos lipidcsökkentő hatást hoz létre anélkül, hogy jelentősen növekedne a szérumsztatin koncentrációja. Ennek reprezentánsa a Lescol® XL. Így jelentősen tudták fokozni a lipidcsökkentő hatást anélkül, hogy a toxikus hatás növekedett volna. Ezek azért is fontosak, mert a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésére a lipidcsökkentő kezelésen kívül többnyire trombocita-aggregációt gátló, angiotenzin II-receptor vagy ACE-gátló és bétareceptor-blokkoló adása javasolt. A több gyógyszer együttes alkalmazása a gyógyszer interakción keresztül fokozhatja a nemkívánt mellékhatásokat. Ha a statinokkal nem érjük el a megfelelő lipid célértéket és a trigliceridszint emelkedése vagy a HDL-szint csökkenése jelentős, szükséges lehet az ezeket előnyösen befolyásoló fibrátok alkalmazása mind monoterápiában, mind kombinációs kezelésben. Ezen szerek különösen a metabolikus szindrómás egyénekben a kedvező egyéb metabolikus hatásukkal inzulinrezisztencia-, fibrinogénszint-, plazminogén aktivátor inhibitor csökkentése révén is hozzájárulhatnak a kardiovaszkuláris események csökkentéséhez.

Kijelenthetjük, hogy hatékony gyógyszerek állnak rendelkezésünkre annak érdekében, hogy a lipidabnormalitást kezeljük. A megfelelő terápiás elvek betartásával csökkenthetjük a kardiovaszkuláris betegségek gyakoriságát és az emiatt kialakult családi tragédiákat, valamint az életminőség romlását.

Irodalom

1. Luscher TF. The endothelium as a target and mediator of cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 670-5.
2. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-9.
3. Falk E, Fernandez OA. Role of thrombosis in arteriosclerosis and its complications. *Am J Cardiol* 1995; 75: 3 B-11.
4. Brown BG, Albers JJ, Fischer LD, et al. Lipid lowering and plaque regression: New insights in the prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993; 87: 1781-91.
5. 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.
6. Castelli WP. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *Am J Cardiol* 1992; 70: H 6-9.
7. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial: Risk factor changes and mortality result. *JAMA* 1982; 248: 1465-77.
8. Keys A (ed). Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970; (Suppl 1): 186.
9. 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.
10. Patsch W, Gotto AM Jr. High-density lipoprotein cholesterol, plasma triglyceride, and coronary heart disease: pathology and management. *Adv Pharmacol* 1995; 32: 375-426.
11. Lipid Research Clinics Programme. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *J Am Med Assoc* 1984; 251: 351-64.
12. 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.
13. 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.

Paragh-Balogh: A hypercholesterinaemia kezelésének lehetőségei a primer prevencióban

14. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1490–1500.
15. Julius S, Jamerson K, Mejia A, et al. The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary risk. Tecumseh Blood Pressure study. *JAMA* 1990; 264: 354–358.
16. Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D, et al. Pressor and metabolic correlates to long-term development of stable hypertension in borderline hypertensive patients. *J Hypertens* 1997; 15: S111.
17. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al, for the ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
18. O'Donnell MP, Kasiske BL, Katz SA, et al. Lovastatin but not enalapril reduces glomerular injury in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension* 1992; 20: 651–658.
19. Wilson TW, Alonso-Galicia M, Roman RJ. Effects of lipid-lowering agents in the Dahl salt-sensitive rat. *Hypertension* 1998; 31: 225–231.
20. Jiang J, Roman RJ. Lovastatin prevents development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 30: 968–964.
21. Clarke SL. Protein isoprenylation and methylation at carboxyl-terminal cysteine residues. *Ann Rev Biochem* 1992; 61: 355–386.
22. Ide H, Fujiya S, Aonuma Y, et al. Effects of simvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on plasma lipids and steroid hormones. *Clin Ther* 1990; 12: 410–420.
23. Egashira K, Hirooka Y, Kai H, et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994; 89: 2519–24.
24. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997; 95: 1126–31.
25. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1129–1135.
26. Kaesemeyer WH, Caldwell RB, Huang J, et al. Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthase independent of its cholesterol-lowering actions. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 234–241.
27. Colhoun HM, Thomason MJ, Mackness MI, et al. and the CARDS Investigators. Design of the Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study (CARDS) in patients with type 2 diabetes. *Diab Med* 2002; 19: 201–211.
28. Committee of Principal Investigator. Report on a cooperative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. *Br Heart J* 1978; 10: 1069–1118.
29. O'Dea K. Marked improvement in carbohydrate and lipid metabolism in diabetic Australian Aborigines after temporary reversion to traditional lifestyle. *Diabetes* 1984; 33: 596–603.
30. Kriska AM, Pereira MA, Hanson RL, et al. Association of physical activity and serum insulin concentrations in two populations at high risk for type 2 diabetes but differing by BMI. *Diabetes Care* 2001; 24: 1175–1180.
31. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
32. Wood PD, Haskell WL, Stern MP, et al. Plasma lipoprotein distributions in male and female runners. *Ann NY Acad Sci* 1977; 301: 748.
33. Thompson PD, Cullinane EM, Sady SP, et al. High density lipoprotein metabolism in endurance athletes and sedentary men. *Circulation* 1991; 84: 140.
34. Herbert PN, Bernier DN, Cullinane EM, et al. High-density lipoprotein metabolism in runners and sedentary men. *J Am Med Assoc* 1984; 252: 1034.
35. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 19: 2486–2497.
36. Alberts AW, Chen J, Kuron G, et al. Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and cholesterol-lowering agent. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: S3957–3961.
37. Hoffman WF, Alberts AW, Anderson PS, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. 4. Side chain ester derivatives of mevinolin. *J Med Chem* 1986; 29: 849–52.
38. Blum CB. Comparison of properties of four inhibitors of 3-hydroxy-3 methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Am J Cardiol* 1994; 73: D3–11.
39. Roberts WC. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid lowering by statin drugs. *Am J Cardiol* 1997; 80: 106–107.