

BALOGH ZOLTÁN DR., PARAGH GYÖRGY DR.

Debreceni Egyetem OEC, I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen

DIABÉTESZES DYSLIPIDAEMIA KEZELÉSE – STATIN, FIBRÁT VAGY EGYÉB?

A DIABÉTESZES DYSLIPIDAEMIA AZ EGYIK LEGFONTOSABB PATOGENETIKAI TÉNYEZŐJE A 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉGBEN ÉSZLELHETŐ FELGYORSULT ATEROZSKLERÓZISNAK ÉS NAGYMÉRTÉKBEN NÖVELI A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓT. A DIABÉTESZES DYSLIPIDAEMIÁRA JELLEMZŐ A MAGAS TRIGLICERID-, ÉS ALACSONY HDL-KOLESZTERINSZINT, AZ ELNYÚJTOTT ÉS FOKOZOTT MÉRTÉKŰ POSZTPRANDIÁLIS HYPERLIPIDAEMIA, VALAMINT A DÖNTŐEN NORMÁLIS ÖSSZKOLESZTERIN- ÉS LDL-KOLESZTERINSZINTEN BELÜL A KIFEJEZETTEN ATHEROGEN KICSÍ-SÚRÚ LDL ARÁNYÁNAK MEGNÖVEKEDÉSE. A DIABÉTESZ DYSLIPIDAEMIA KEZELÉSÉNEK ELSŐ LÉPÉSE AZ ÉLETMÓD-VÁLTOZTATÁS – ELHÍZÁS ESETÉN A KALÓRIABEVITEL MEGSZORÍTÁSA, A FIZIKAI AKTIVITÁS FOKOZÁSA –, VALAMINT A NORMOGLYKAEMIA ELÉRÉSE MELLETT AZ EGYÉB RIZIKÓTÉNYEZŐK (HIPERTÓNIA) KEZELÉSE, A DOHÁNYZÁS ELHAGYÁSA. 2-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZBEN JELENLEGI CÉLÉRTÉK A 2,5 MMOL/L-ES LDL-KOLESZTERINSZINT, AMELYET STATIN-MONOTERÁPIÁVAL VAGY STATIN+EZETIMIB KOMBINÁCIÓVAL ÉRNETÜNK EL. HA A DIABÉTESZES DYSLIPIDAEMIÁBAN ELSŐKÉNT VÁLASZTANDÓ STATINNAL ELÉRJÜK AZ LDL-CÉLÉRTÉKET, AZONBAN A TRIGLICERIDSZINT TÚLSÁGOSAN MAGAS MARAD, ÓVATOSAN ALKALMAZHATUNK STATIN+FIBRÁT KOMBINÁCIÓT IS. A FREDRICKSON V. TÍPUSÚ HYPERLIPOPROTEINAEMIÁBAN FIBRÁT ÉS ELNYÚJTOTT FELSZÍVÓDÁSÚ NIKOTINSAV-KÉSZÍTMÉNY KOMBINÁCIÓJA JÖHET SZÓBA. AZ IGEN NAGY KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓJÚ BETEGEK SZÁMÁRA AZ LDL-KOLESZTERINSZINTNEK A JELENLEG AJÁNLOTT 2,5 MMOL/L ALÁ CSÖKKENTÉSE TOVÁBBI, EGYÉRTÉLMŰ HASZONNAL JÁR. A SZERZŐK ÁTTEKINTIK A LEGÚJABB CÉLÉRTÉK-AJÁNLÁSOK HÁTTÉRÉT, VALAMINT AZ ÚJABB TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEKET.

Kulcsszavak: atherogen dyslipidaemia, lipidcsökkentők, statin, fibrát, nikotinsav, ezetimib

TREATMENT OF DIABETIC DYSLIPIDAEMIA – STATIN, FIBRATE OR OTHER? DIABETIC DYSLIPIDAEMIA IS ONE OF THE MOST IMPORTANT PATHOGENETIC FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF ACCELERATED ATHEROSCLEROSIS AND CONTRIBUTES TO THE SIGNIFICANTLY ELEVATED CARDIOVASCULAR RISK ASSOCIATED WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS. DIABETIC DYSLIPIDAEMIA CONSIST OF ELEVATED SERUM TRIGLYCERIDE, LOW HDL (HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN) CHOLESTEROL, ATTENUATED POSTPRANDIAL LIPEMIA AND ESSENTIALLY NORMAL TOTAL AND LDL (LOW-DENSITY LIPOPROTEIN) CHOLESTEROL CONCENTRATIONS. HOWEVER, THE DISTRIBUTION OF LDL SUBFRACTIONS IS ALTERED, WITH A PREDOMINATION OF SMALL DENSE LDL PARTICLES WHICH ARE STRONGLY RELATED TO MACROVASCULAR DISEASE. MANAGEMENT OF DIABETIC DYSLIPIDAEMIA BEGINS WITH LIFESTYLE MODIFICATION – DIETARY RESTRICTION FOR THE OBESE, INCREASED PHYSICAL EXERCISE – AND IMPROVED CONTROL OF HYPERGLYKAEMIA AND OTHER RISK FACTORS (HYPERTENSION, SMOKING). IN TYPE 2 DIABETES, THE GOAL OF LDL-CHOLESTEROL LEVEL 2.5 MMOL/L. IN MOST CASES, THESE LDL-CHOLESTEROL VALUES CAN BE ACHIEVED WITH A HIGH-DOSE STATIN MONOTHERAPY OR STATIN-EZETIMIBE COMBINATION. IN DIABETIC DYSLIPIDAEMIA, THE FIRST CHOICE IS STATIN, AND, IF THE LDL-CHOLESTEROL LEVEL GOES BACK TO NORMAL, BUT THE TRIGLYCERIDE LEVEL STAYS TOO HIGH, THEN STATIN THERAPY CAN BE CAREFULLY COMPLEMENTED WITH FIBRATES. IN CASE OF TYPE V HYPERLIPOPROTEINAEMIA BY FREDRICKSON, THE POSSIBILITY OF A COMBINED FIBRATE+EXTENDED-RELEASED NICOTINIC ACID TREATMENT MAY BE CONSIDERED. DECREASING THE LDL-CHOLESTEROL OF SUBJECTS WITH VERY HIGH CARDIOVASCULAR RISK LEVEL BELOW THE RECOMMENDED 2.5 MMOL/L, FURTHER UNAMBIGUOUS AND SIGNIFICANT BENEFIT MAY BE ACHIEVED. IN THIS REVIEW, THE AUTHORS DISCUSS THE BACKGROUND OF RECOMMENDED LIPID TARGET VALUES AND NEW THERAPEUTIC TOOLS.

Keywords: atherogenic dyslipidemia, lipid-lowering therapy, statin, fibrate, nicotinic acid, ezetimibe

Haffner és mtsainak 7 éves nyomon követéses vizsgálata szerint a szívinfarktuson átesett, nem-diabétes betegek halálozása közel azonos, mint a szívinfarktust el nem szenvedett 2-es típusú cukorbeteg halálozása, másként fogalmazva: a manifest diabétesz a koszorúér-betegséggel egyenértékű kockázatonövelő tényező (1). Hasonló adatokról számoltak be Mukamai és mtsai. (2), valamint Whiteley munkacsoportja egy, Skóciában végzett 25 éves nyomon követéses tanulmány alapján (3).

A 2-es típusú cukorbeteg 75%-a a korai, felgyorsult ateroszklerózis okozta nagyér-szövődmények miatt hal meg, így a szívinfarktus és az iszkémiás stroke 2-3-szor, a perifériás artériás érszűkület 4-szer gyakrabban fordul elő diabéteszes személyekben, mint az egészséges populációban. A fejlett nyugati országokban az egészségügyi költségek 6-12%-át a diabéteszre és szövődményeire fordított kiadás jelenti. Mindez azt jelenti, hogy a cukorbeteg (a 2-es típusúak, illetve az 1-es típus mikro- vagy makroalbuminuriával, nefropátiával társuló formái) a nagyon magas kardiovaszkuláris rizikó kategóriába tartoznak, ennek megfelelően változtak – egyre csökkentek – az LDL-C és triglicerid célértékek, valamint megnőtt a HDL-célérték elérésének jelentősége is.

Az alábbi közleményben tárgyalt 2-es típusú diabétes mellitus kialakulásában – az inzulinsekreció zavara mellett – alapvető tényező az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia.

A DIABÉTESZES DYSLIPIDAEMIA PATOGENEZISE

A 2-es típusú diabéteszben észlelhető ún. atherogen dyslipidaemiára jellemző a hypertrigliceridaemia, a csökkent HDL-szint, a normális vagy enyhén emelkedett összkoleszterin- és LDL-koleszterinszint mellett a kicsi-sűrű (small-dense) LDL- és HDL-partikulumok arányának megnövekedése, illetve az egyes lipoprotein-partikulumok trigliceridtartalmának fokozódása, valamint az elhúzódó posztprandiális hyperlipidaemia (1. táblázat). A fenti kedvezőtlen anyagcsere-állapotok a diabétesz felismerése előtt is már többnyire kimutathatók. Ezzel magyarázható, hogy a klinikai cukorbetegség di-

agnosztizálásakor már gyakran előrehaladott érlemezésedésre utaló tünetek észlelhetők.

A 2-es típusú diabétes mellitusban az inzulinrezisztencia miatt a perifériás sejtek receptorai érzéketlenek az inzulin iránt, így a sejtek kevésbé tudják felvenni a glükózt. Mindez a vércukorszint emelkedéséhez és kompenzatórikus hyperinsulinaemiához vezet. A zsírsejtek inzulinrezisztenciája a zsírok fokozott lebontását és a szabad zsírsavak (FFA) felhalmozódását eredményezi. Az emelkedett vércukorszint, szabad zsírsav (FFA) és inzulinszint együttesen a májban fokozza az apo-B₁₀₀ apoprotein és a VLDL₁ képződését. A fokozott VLDL-szintézis mellett a trigliceridben gazdag lipoproteinek lebontásáért felelős lipoprotein-lipáz (LPL) enzim aktivitása csökken. Ennek következtében megemelkedik a triglicerid-, és csökken a HDL-szint, amelyet a koleszterinszint mérsékelt emelkedése kísér. A csökkent LPL-aktivitás miatt elhúzódó és kifejezett posztprandiális hyperlipidaemia jellemzi a 2-es típusú diabéteszt, ami azt jelenti, hogy a szérumban trigliceridszint 8 órával az étkezés után sem tér vissza a kiindulási értékre. A plazma glükóz- és inzulinszint szabályozza a reverz koleszterintranszport kezdeti lépésében jelentős szerepet játszó ABCA₁-aktivitást és a HDL lebontásában, eliminálásában fontos SRB1-receptor aktivitását, valamint hatással van a foszfolipid transzferprotein (PLTP) expressziójára is (4, 5).

Egészséges személyekben az inzulin a mikroszomális transzferprotein (MTP) expresszióját csökkentve gátolja a VLDL képződését és szekrécióját a májban. 2-es típusú diabéteszben ennek ellenkezője észlelhető: az MTP és az SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein-1c) aktivitása fo-

kozódik. Az SREBP-1c a májban a de novo lipidszintézis kulcsenzimeit, a zsírsav-szintetáz és az acetyl-CoA-karboxiláz aktiválja.

Az MTP a májsejtekben képződött lipidfrakciót az apo-B₁₀₀-hoz kapcsolja, így elősegítve a VLDL-képződést. A szérumban trigliceridszint növekedésében a fokozott képzés mellett a csökkent, időben elhúzódó lebontásnak is szerepe van. A triglicerid lebontásáért felelős lipoprotein-lipáz (LPL) aktivitása – az inzulinhiány hiányában – csökken 2-es típusú cukorbetegségben, egyúttal fokozódik az LDL→LDL átalakulást segítő hepatikus lipáz aktivitása (6). A LPL aktivitásának csökkenéséért a trigliceridben gazdag VLDL apo-C_{III}-tartalmának növekedése is felelős lehet, ui. az apo-C_{III} közvetlenül gátolja az LPL aktivitását, valamint interferál az apo-E₄-et kötő receptor-mediált remnant-felvétellel. Ezt támasztja alá, hogy az apo-C_{III}-tartalmú triglicerid-részecskék lebomlása meglassult. A magas szérumban trigliceridszint magasabb fibrinogénszinttel, a VII. és X. véralvadási faktorok fokozott aktivitásával, valamint a plazminogén-aktivátor-inhibitor-1 (PAI-1) fokozott képződésével, azaz protrombotikus állapottal és csökkent fibrinolízissel társul.

2-es típusú diabétes mellitusban a kicsi, sűrű LDL aránya jelentősen megnő, ami az emelkedett trigliceridszinttel magyarázható. Taskinen és mtsai. szerint 1,3–1,7 mmol/l szérumban triglicerid-koncentráció az a küszöb szint, ami fölött a kicsi, sűrű LDL mennyisége jelentősen megnő. 2,3 mmol/l-nél magasabb triglicerid-koncentráció esetén már 90%-ban található kicsi, sűrű LDL, míg 0,9 mmol/l-nél alacsonyabb trigliceridszint mellett főleg nagy LDL észlelhető (7). A trigliceridszint emelkedésén kívül a koleszterinészter transzferprotein (CETP) fokozott aktivitása és a HDL szerepe is alapvető az LDL denzitásának változásában az inzulinrezisztens 2-es típusú diabéteszben. A trigliceridben gazdag VLDL lebontásának eredménye a kicsi, sűrű LDL kialakulása, egyúttal 2-es típusú diabéteszben fokozódik az LDL fehérjéinek nem-enzimatisz glikációja, ami megváltoztatja annak metabolizmusát a receptoron keresztül, módosul az oxidációs képessége és nő a kicsi, sűrű LDL aránya, amelynek plazmából történő eliminációja 2,5-szer lassúbb. A kicsi, sűrű LDL artériafalhoz való kötődése

1. TÁBLÁZAT: A DIABÉTESZES DYSLIPIDAEMIA FONTOSABB JELLEMZŐI

- EMEKEDETT TRIGLICERIDSZINT
- ALACSONY HDL-C-SZINT
- A KICSI, SŰRŰ LDL FELSZAPORODÁSA
- ELNŰJTOTT POSZTPRANDIÁLIS HYPERLIPIDAEMIA
- KICSI, SŰRŰ HDL ARÁNYÁNAK NÖVEKEDÉSE
- CETP-AKIVITÁS NÖVEKEDÉSE
- LIPOPROTEIN-LIPÁZ AKIVITÁS CSÖKKENÉSE
- HEPATIKUS LIÁZ AKIVITÁS FOKOZÓDÁSA

fokozott, könnyebben bejut a szub-endotheliális térbe, egyúttal oxidációra, glikációra való hajlama is kifejezett. A módosult LDL-t a szubendotheliális térben levő makrofágok a scavenger-receptoraiakon keresztül felveszik és ún. habos sejtekké alakulnak, magukban felhalmozva a koleszterint. Mindez az ateroszklerózis kezdeti lépése.

A védő hatású HDL fő feladata a perifériás sejtekből a koleszterin felvétele és annak májsejtekbe történő szállítása a reverz koleszterintranszport során. A májsejtekben levő 7- α -hidroxiláz hatására a koleszterinből epesav képződik, s a szervezet így tud megszabadulni fölös koleszterintartalmától. Ebben a bonyolult folyamatban számos fehérje és receptor vesz részt.

A HDL a reverz koleszterintranszport mellett:

- antioxidáns hatású (az LDL-oxidációt gátolja a paraoxonáz),
- gyulladáscsökkentő hatású (csökkenti a komplement-aktiválódást és a lipopoliszacharid okozta TNF- α -felszabadulást, gátolja az endothel-eredetű adhézis molekulákat: VCAM, ICAM),
- az antikoaguláns protein-C és -S aktivitást, valamint a fibrinolízist fokozza, egyúttal csökkenti a TF és X-véralvadási faktor aktivitását,
- az endothelsejtek apoptózisát – a caspase-3 gátlásával – csökkenti, fokozza a vazodilatátor anyagok (NO és prosztaciklin), csökkenti a vazokonstriktor endothelin-1 aktivitását (8).

Ezen sokrétű érvédő, antiatherogen hatás miatt értékelődött fel az utóbbi években a HDL-szintjének emelését célzó kezelési megközelítés.

A koleszterinészter- és trigliceridtranszfer során a – CETP diabéteszben fokozott aktivitásának hatására – a HDL trigliceridtartalma megnő, koleszterinészter-tartalma csökken, egyúttal kicsi, sűrű HDL alakul ki, amely a májban levő hepatikus lipáz és a vesében található megalin- és kubulin-receptorok hatására gyorsabban metabolizálódik, mindez az antiatherogen hatású HDL szintjének csökkenéséhez vezet (9).

Emiatt csökken a HDL által közvetített érvédő hatás, nem képes kellő mértékben a reverz koleszterintranszportra, és csökken a fentebb részletezett antioxidáns, gyulladásgátló, vazodilatátor hatás.

STATINOKKAL VÉGZETT KLINIKAI VIZSGÁLATOK DIABÉTESZBEN

A Scandinavian Simvastatin Survival Study-ban a napi 20-40 mg simvastatinnal kezelt csoportban (vs. placebo) 30%-kal csökkent az összesített halálozás és 42%-kal csökkent a kardiovaszkuláris események rizikója (10). A tanulmányba bevont 202 ismert cukorbeteg halálozásának rizikója 43%-kal, a koronáriaesemény rizikója 55%-kal csökkent a nem diabéteszes egyénekhez viszonyítva, ami arra utal, hogy a fokozottan veszélyeztetett cukorbetegnek haszna nagyobb volt a lipidcsökkentő kezelésből, mint a nem-diabéteszes egyéneké (11).

A 20.536 betegen (köztük 5963 cukorbetegben) elvégzett Heart Protection Study (HPS) az LDL-koleszterin kiindulási értékétől függetlenül igazolta a napi 40 mg simvastatin kezelés előnyeit (vs. placebo) a keményvégpontokat illetően (a vaszkuláris nagy események relatív kockázata 24%-kal csökkent, a cukorbetegség meglététől, illetve hiányától függetlenül), valamint cukorbetegben az összesített halálozás 15%-kal csökkent (12). A HPS felépítése, valamint eredményei óta elvesztette korábbi jelentőségét a primer és szekunder kardiovaszkuláris prevenció éles elkülönítése, ehelyett előtérbe került a globális kardiovaszkuláris rizikóbecslés, valamint a rizikó kategóriák alapján a lipidcélértékek kijelölése, egyúttal a koleszterinszint eddigi normálértéke sem tartható tovább.

A GREACE-vizsgálat 3 éves követése alatt az atorvastatin dózisznövelésével (napi 10 mg-ról átlagosan 23,7 mg-ra) 97%-ban lehetett elérni az aktív ágon a 2,6 mmol/l alatti NCEP (National Cholesterol Education Program) LDL-célértéket, míg a standard ágon („usual care”) ez csak 4%-ban történt meg (13). A cukorbeteg-alcsoport analízist (313 cukorbetegből 161 az aktív ágon, 153 pedig a standard ágon szerepelt) külön közzölték (14). A tanulmányban az aktív és a standard ág statisztikailag szignifikánsan ($p < 0,0001$) elkülönült a vaszkuláris nagy események és a halálozás tekintetében, a relatív kockázatcsökkenés 58%-os volt. A cukorbeteg-alcsoportban 3 év alatt a szoros kontroll hatására a koronáriaeredetű halálozás 62%-kal, az iszkémiás stroke előfordu-

lása pedig 68%-kal csökkent. A CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) tanulmányban 2838, 2-es típusú cukorbeteg primer kardiovaszkuláris prevenciója terén napi 10 mg atorvastatin (vs. placebo) hatását vizsgálták 3,9 éven keresztül. A tanulmányt a tervezett vizsgálati idő előtt 2 évvel be kellett fejezni, mert etikai okokból nem lehetett folytatni a placebokezelést, az atorvastatin előnyös hatása miatt. Az atorvastatin kezelés hatására az akut koronáriaesemények száma 36%-kal csökkent ($p = 0,001$), a stroke gyakorisága pedig 48%-kal csökkent. Ezen tanulmány igazolta az atorvastatin kezelés előnyeit 2-es típusú cukorbetegben, függetlenül a kiindulási koleszterin-, LDL-C-, HDL-C- és trigliceridszintektől, valamint a nemtől és életkortól (15).

A statinok a lipidcsökkentő hatáson kívül ún. pleiotróp hatásokkal is rendelkeznek: javítják az endothelfunkciót, plakkstabilizáló hatásúak, antioxidáns és antiinflammatorikus hatásúak, csökkentik a C-reaktív protein, valamint az adhézis molekulák (VCAM, ICAM), a vazokonstriktor hatású endothelin-1 szintjét, növelik a nitrogén-monoxid (NO) szintjét, javítják a 2-es típusú diabéteszben gyakran károsodott fibrinolízist. A fenti módon hozzájárulnak az ateroszklerózis progressziójának gátlásához (16). Dincer és mtsai. 149 cukorbeteg nem-randomizál, retrospektív koronarográfiás vizsgálata során (legalább egy nagyobb koronária ágon volt 95%-ot meghaladó stenosis) azt észlelték, hogy a stabil angina pectoris és a naponta legalább 10-20 mg atorvastatinnal ekvivalens statint szedők között javult a koronária-kollaterálisok megnyílásának esélye (17).

Ez az együttes hatás hozza létre azokat a kedvező hatásokat, amelyek a 4S, HPS, GREACE, CARDS-tanulmányokban a klinikai keményvégpontok tekintetében is megnyilvánultak. A fenti és egyéb vizsgálatok arra hívták fel a figyelmet, hogy a lipidcsökkentő kezelés haszna a 2-es típusú cukorbetegben nagyobb, mint a nem-diabéteszes populációban.

FIBRÁTOKKAL VÉGZETT KLINIKAI VIZSGÁLATOK DIABÉTESZBEN

A Helsinki Heart tanulmányban gemfibrozillal kezelt 4081 betegből

135 diabetes mellitusban szenvedett és azt találták, hogy a cukorbetegség relatív rizikócsökkenése 65%-os volt, ami meghaladta a nem-cukorbetegség rizikócsökkenését (18). Az igazolt koronáriabetegség és alacsony HDL-szint miatt gemfibrozilal végzett VA-HIT (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial) vizsgálatban a HDL-szint emelkedése és a trigliceridszint csökkenése jelentős szerepet játszhatott a nem-halálos szívinfarktus, valamint a halálos koronária-események 5 éves követés alatti 22%-os csökkenésében (19). A VA-HIT-tanulmány diabéteszes és fokozottan inzulinrezisztens csoportjának későbbi elemzése során azt találták, hogy a gemfibrozil nagyobb mértékű (41%-os), koronária-eredetű halálozást csökkentő hatású volt kifejezettebb inzulinrezisztencia és diabétesz esetén ($p=0,02$) (20).

A 418, 2-es típusú cukorbetegben 3 évig végzett angiográfiás DAIS-tanulmány (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) igazolta, hogy napi 200 mg mikronizált fenofibrát a lipid-paraméterekre gyakorolt kedvező hatásai mellett szignifikánsan csökkentette a koronáriszűkület progresszióját (21), azonban a kardiovaszkuláris események gyakoriságának 23%-os csökkenése nem bizonyult szignifikánsnak. A fibrátok a máj PPAR- α -receptorát aktiválva fejtik ki hatásukat. Elsősorban a trigliceridszintet csökkentő és a HDL-C-szintjét növelő hatásúak, az összkoleszterin- és LDL-C-szintet csak kevésbé mérséklék. A fibrátok transzkripcionális szinten fokozzák a lipoprotein-lipáz (LPL) és az – antiathe-rogen HDL-ben alapvető jelentőségű – apo-A1 valamint az apo-A_{IV} termelődését, illetve csökkentik az apo-C_{III} produkcióját, egyúttal csökkentik a leptin és a tumor nekrosis faktor- α (TNF- α) termelődését, így javítják az inzulinérzékenységet (ún. pleiotróp hatások). Ezen kívül a zsírsav transzportprotein aktiválásával fokozzák a zsírsavak sejt általi felvételét és az acil-CoA-szintáz enzim aktiválásával a zsírsavak metabolizmusát, csökkentik az inzulinrezisztenciáért felelős szabadzsírsav-szintet (FFA). Ezek eredményeként fokozódik a sejtek glükóz felvétele. A bezafibrát, a ciprofibrát és a fenofibrát kb 20%-kal csökkenti a fibrinogén szintet (viszont a gemfibrozil emeli azt), csökkentik a plazmaviszkozitást és a kicsi,

sűrű LDL-koncentrációját. A ciprofibrát és a fenofibrát fokozza a fibrinolízist és csökkenti a trombociták aggregációs készségét, azaz kedvező hatásúak a cukorbetegségben gyakran károsodott hemosztázisra is. A fibrátok képesek gátolni az NF κ B-t, ezen keresztül a gyulladásos folyamatokat az artériákban, valamint csökkentik a CRP értéket (22). A ciprofibrát és a fenofibrát közel 60%-kal csökkenti a posztprandialis hypertrigliceridaemiát, döntően az intesztinális kilomikrontermelés csökkentése, valamint a lipolitikus hatás (LPL aktiválása) révén, azonban az éhomi trigliceridszintet is jelentősen csökkentik (23).

A fibrátokkal végzett hosszú távú vizsgálatok kardiovaszkuláris keményvégpontokra kifejtett hatása jóval kevésbé dokumentált, mint a statinok esetében, valamint a vizsgálatokba bevont betegek száma is jóval elmarad a statinokkal végzett vizsgálatokhoz mérten.

A nagy várakozással folytatott FIELD-tanulmányban napi 200 mg mikronizált fenofibrát (vs. placebo) kardiovaszkuláris preventív hatását vizsgálták átlagosan 5 éves nyomon követés során, 9795, 50–75 év közötti 2-es típusú cukorbetegben (24). A vizsgálat indításakor statint szedők nem kerültek be a tanulmányba, azonban a későbbiekben statin bevezethető volt mindkét ágon (a placebo-csoportban 17%, a fenofibrát csoportban a betegek 8%-a szedett valamilyen statint). A fenofibrát ágon az LDL-C-szint 12%-os, a trigliceridszint 30%-os csökkenése mellett a HDL-C-szintje nem-szignifikánsan emelkedett. A primer végpontot jelentő koronáriaesemény gyakorisága nem-szignifikánsan (11%-kal csökkent), azonban a nem-fatális szívinfarktus szignifikánsan, 24%-kal ritkábban alakult ki, valamint a revaszkularizációs beavatkozások száma csökkent szignifikáns mértékben (21%-kal), viszont a koronáriabetegség okozta mortalitás nem-szignifikánsan, 19%-kal növekedett. A kardiovaszkuláris és az összesített halálozást, valamint a stroke gyakoriságát illetően nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. A fenti eredmények után továbbra sem rendelkezünk a kardiovaszkuláris prevenciót illetően a fibrátokkal kapcsolatban a statinokkal hasonló mértékben kedvező adatokkal. A diabéteszes mikrovaskuláris szövődményeket illetően a fenofibrát

kezelés szignifikánsan csökkentette az albuminuria és a lézerkezelésre szoruló diabéteszes retinopátia előfordulását, mindez felvetheti a fenofibrát lipidektől független, pleiotrópiás hatásainak lehetőségét, amelyet fentebb részletesen tárgyaltunk. Az eredményeket alapvetően befolyásolta, hogy a vizsgálat megkezdése után egyéb lipidcsökkentő szer (statin) is alkalmazható volt mindkét ágon. A vizsgálat egyúttal a statin+fibrát kombináció biztonságossága mellett szóló adatokat is nyújtott (25). Emellett a betegcsoportok is eléggé heterogének voltak (2131 betegnek volt, 7664 betegnek nem szerepelt előzményében iszkémiás szívbetegség).

NIKOTINSAV-SZÁRMAZÉKOK

A nikotinsav-készítmények (napi 3×250 mg acipimox, illetve a nagy dóziszú, napi 500–1500 mg-os, elnyújtott hatású Niaspan®) is elsősorban a szérumban trigliceridszintet csökkentő, valamint a HDL-C szintjét 20–41%-kal növelő hatásúak, egyúttal gátolják az LDL-oxidációját, csökkentik a C-reaktív protein és a fibrinogén szintjét, a PAI-1 aktivitását, valamint javítják az endothelműködést, csökkentik a VLDL trigliceridtartalmát, az LDL-partikulumok méretének növelésével csökkentik az atherogen small-dense LDL arányát. A nikotinsav-származékok mindmáig a leghatékonyabb HDL-C-szintet növelő gyógyszerek, csökkentik a májsejtek apo-A₁ felvételét, csökkentik az apo-A₁ tartalmú részecskék lebontását, ami a HDL₂-szintjének növekedését eredményezi (26). A nikotinsav közvetlenül gátolja májban a diacylglycerol-aciltranszferáz-2 enzimét, ami a VLDL-be beépülő trigliceridek szintézisének sebesség-meghatározó enzime, valamint a G-fehérjéhez kapcsolt HM74 (orphan) membránreceptoron keresztül közvetlenül gátolja a lipolízist (27). A trigliceridszintézis gátlása a HDL₂ és az apo-B₁₀₀-tartalmú lipoproteinek közötti koleszterinészter-, illetve triglicerid-kicserélődés révén közvetve emeli a HDL-C-szintjét (26).

Sokáig háttérbe szorult – elsősorban Európában – a diabéteszes dyslipidaemia kezelésében a nikotinsav, mivel a korai vizsgálatok azt mutatták, hogy kedvezőtlenül befolyásolja a vércukorszinteket és rontja a szövetek inzulin

iránti érzékenységét. A nikotinsav bevétele utáni mérsékelt vércukorszint-emelkedés oka valószínűleg a keringő oxidált szabad zsírsavak szintjének csökkenése lehet, ami csökkenti a szövetek inzulinfüggő glükózfelvételét és fokozza a máj glükózleadását.

Azonban az ADMIT-vizsgálatban (Arterial Disease Multiple Interventions Trial) 486 – köztük 125 diabéteszes – perifériás érszűkületes betegen napi 2,5 g nikotinsav 1 éves kezelés alatt mindössze 0,4 mmol/l-rel növelte a vércukorszintet, a HbA_{1c}-szintre pedig nem volt hatással (28).

Az ADVENT (Assessment of Diabetes Control and Evaluation of the Efficacy of Niaspan Trial) során 148, 2-es típusú cukorbeteg kapott napi 1000, vagy 1500 mg elnyújtott hatású nikotinsavat (vs. placebo), és a HDL-szintjének dózisfüggő növelése, az éhomi trigliceridszint dózisfüggő csökkentése mellett mindössze 0,2%-kal emelkedett a HbA_{1c}-szint (29). Ez a hatás is csak néhány hónapig tartó, átmeneti, ezért a HDL-C-szint növelése érdekében az ADA (American Diabetes Association) cukorbeteg számára kis dózisban (napi 2 g alatt) javasolja a nikotinsav-terápiát (30).

A HATS (HDL Atherosclerosis Intervention Trial) során napi 10-20 mg simvastatin mellé nikotinsavat adtak 3 éven át (vs. placebo), alacsony HDL-szintű, koronarográfiával igazolt koronáriabetegeknek. Azt találták, hogy koronária plakk-regresszió volt észlelhető a simvastatin+nikotinsav csoportban és a placebo-ághoz viszonyítva a kombinált kezelésű csoportban 90%-kal csökkent az összesített kardiovaszkuláris végpont rizikója (31, 32).

A normál LDL- és alacsony HDL-szintű, dokumentáltan koronáriabetegek körében elvégzett ARBITER-2 (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol) tanulmány a napi legalább 20 mg simvastatin kezelés mellé adott extended release niacin (vagy placebo) hatását vizsgálta a carotis intima-media vastagság alakulására, és a kombinált kezelés esetén jóval kevésbé progrediált a carotisokban az ateroszklerózis (ellentétben a placebo is kapó csoporttal) (33).

A 2005. novemberben prezentált ARBITER-3-vizsgálatban a korábbi tanulmány betegei közül a simvastatin mellé a korábban placebo is

naponta egyszer 1000 mg késleltetett felszívódású nikotinsavat kaptak, és a további 2 éves nyomon követés során mindkét betegcsoportban a carotisokban az ateroszklerózis regressziója (az intima-media vastagság csökkenése) volt kimutatható. Ez volt az első kombinált lipidcsökkentő kezeléssel elért ateroszklerózis regressziós eredmény. Ezenkívül a statin+nikotinsav kombináció jól tolerálhatónak bizonyult. Az USA-ban igen elterjedt Niaspan®+statin kombináció esetén sem észlelték a myopathia gyakoriságának növekedését (34).

EZETIMIB

Napi 10 mg dózisban a vékonybél hámsejtjeiben a koleszterinfelszívódást szelektíven 40-50%-kal gátolja a Niemann-Pick C1 Like 1 transzportfehérje gátlása révén. Az epesavakat megkötő ioncserélő gyantákkal (cholestyramin, colestipol, colestevam) ellentétben nem a bélumenben hat, hanem a proximális vékonybél enterocytáiban. A táplálékkal bevitt exogén, valamint az epével a bélbe jutó (az enterohepatikus körforgásban résztvevő) koleszterin abszorpcióját egyaránt csökkenti. 22 órás felezési ideje miatt elegendő naponta egyszer adni, 10 mg-os adagban, kiválasztása döntően a széklettel történik. Kiválóan tolerálható szer (35). Monoterápiában 18-20%-os LDL-C-szint-csökkenést eredményez (placebóval szemben), egyúttal a HDL-C szintjét 3-4%-kal növeli, mellékhatás (myopathia, májenzimek szintjének növekedése) nem jelentkezett, illetve a zsírlódkony A-, D- E- és K-vitamin felszívódását érdemben nem befolyásolja. Elsősorban az étkezési koleszterin jó felszívódása esetén képes csökkenteni az LDL-C-szintet, azaz akik koleszterinszegény diétára is jobban reagálnak. Ennél ígéretesebb, hogy szinergikus hatású a statinokkal kombinálva. Napi 10 mg atorvastatinhoz adva 10 mg ezetimibet, az LDL-C-célértéket elérők aránya 81,3% volt, ezt az arányt csak napi 80 mg atorvastatinnal vagy simvastatinnal lehet megközelíteni (36).

Nagy dózisú statinok mellett gyakoribbak a nemkívánatos mellékhatások (myalgia, myositis, myopathia, rhabdomyolysis) Az ún. „igen nagy rizikójú betegcsoport” számára ajánlott 1,8 mmol/l LDL-C-célérték pedig jelenleg

elsősorban közepes dózisú statin mellé adott napi 10 mg ezetimibbel érhető el.

A statin+ezetimib kombináció kettős hatásmechanizmusú (koleszterinszintézis és -felszívódás együttes gátlása) LDL-C-szint csökkentést tesz lehetővé, de a statinok dózisznövelésével együtt járó myopathiás és hepatotoxikus mellékhatások gyakoriságának fokozódása nélkül. Ezen kombináció általi duális gátlással a két szer együttes hatásként az LDL-C szintjének 54%-os, a trigliceridszint közel 30%-os csökkenése, valamint a HDL-C-szint 11%-os növekedése érhető el. A 3030 hypercholesterinaemiás betegen elvégzett EASE-vizsgálatban a korábban folytatott statinkezelés mellé napi 10 mg ezetimibet adva (vs. placebo) az LDL-C szintjének további 25,8%-os csökkenését észlelték, egyúttal szignifikánsan csökkent a CRP-érték is. Ezen kívül az ezetimibet is kapó betegek 71%-a érte el az NCEP ATP-III LDL-C-célértékét, míg a statin-monoterápia mellett csak a betegek 20,6%-ánál volt ez igazolható (37).

A STATINVÁLASZTÁS SZEMPONTJAI

A statinok farmakokinetikája különbözik. A mellékhatások szempontjából fontos a vesén keresztül történő ürülés mértéke, ezenkívül a citokróm-P450-izoformon történő metabolizáció. A hazánkban forgalomban lévő statinok közül az atorvastatin 2%-ban ürül a vesén keresztül, a fluvastatin 6%-ban, a simvastatin 13%-ban. A fluvastatin inaktív metabolitja ürül a vesén keresztül, ezért beszűkült vesefunkció esetén nem kell tartani a gyógyszer akkumulációjától. Az atorvastatin, simvastatin, lovastatin a citokróm-P450 3A4-izoenzimen, míg a fluvastatin a citokróm-P450 2C9-en keresztül metabolizálódik. Kerülni kell azon gyógyszerek együttes alkalmazását, amelyek ugyanezeket a metabolikus utakat veszik igénybe, hiszen ezek jelentős mértékben fokozhatják a statinok vérszintjét és így a nem kívánt mellékhatások gyakoriságát (38). A 2-es típusú diabéteszben leggyakrabban észlelhető Fredrickson II/B típusú hyperlipoproteinaemia esetén első választandó lipidcsökkentő szer a statin, és az LDL-célérték elérése esetén magas értéken maradó trigliceridszint esetén a statin

mellé óvatosan fibrát hozzáadása javasolt. A statin+fibrát kombináció előnye, hogy alacsonyabb dózisok mellett is átfogó lipidkontrollt biztosít (az LDL-C, VLDL, HDL-C és a tri-gliceridszintet is kedvezően befolyásolja), azonban myopathia vagy májtoxicitás miatt az esetek 1%-ában abba kell hagyni a kezelést. Kombinált statin+fibrát terápia esetén reggel adjunk harmadik generációs ciprofibrátot vagy mikronizált fenofibrátot, míg a statinok közül elsősorban este 40 mg fluvastatin, vagy még inkább az elnyújtott felszívódású, ezért alacsonyabb plazmaszinttel járó extended-release fluvastatin – Lescol® XL (napi 80 mg) alkalmazása tűnik jelenleg a myopathia, rhabdomyolysis, illetve he-patotoxicitás szempontjából legbiztonságosabbnak. Statin+fibrát kombináció esetén a beteg fokozott ellenőrzésre szorul, a mellékhatások gyakoribb előfordulása miatt. A rosuvastatin azzal tűnik ki a statinok közül, hogy már 10 mg-os dózisban nagyobb mértékű LDL-C-szint csökkenéshez vezet, mint a többi statin jóval nagyobb napi dózisa (39). Azonban a statinok nem dózis-ekvivalensek, mert vannak köztük lipofil, illetve hidrofíl tulajdonságúak, valamint különböznek a metabolizmusukat illetően is.

KEZELÉSI IRÁNYELVEK DIABÉTESZES DYSLIPIDAEMIA ESETÉN

A lipidcsökkentő kezelés során elsőleges szempont az LDL-C-szint csökkentése (40). Ennek első lépése az életmód-változtatás, amely magába foglalja a testsúlycsökkentést, speciális diéta alkalmazását és a fizikai aktivitást. (Megjegyzendő, hogy önmagában a diétás és életmódbeli változtatásokkal – rendszeres testmozgás, túlsúly esetén fogyás, a dohányzás abbahagyása – a kívánt célértéket a cukorbeteg nagy részénél nem tudjuk elérni, általában csak 0,6-0,8 mmol/l-es LDL-C-szint-csökkentést eredményez). Ha a cukorbeteg kardiovaszkuláris betegséggel rendelkezik, és az LDL-C értéke 2,6 mmol/l-nél nagyobb, az életmód-változtatással együtt azonnal el kell kezdeni a gyógyszeres kezelést (elsősorban statinnal, de statin okozta mellékhatások esetén ezetimib, vagy – ma már nagyon ritkán, speciális esetekben – ioncserélő gyanta is szóba jö-

het). Ha a cukorbetegnek nincs kardiovaszkuláris betegsége, és az LDL-érték 2,6-3,3 mmol/l között van, kezdetben életmódbeli változtatás javasolt, amennyiben ez nem vezet eredményre gyógyszeres kezelés ajánlott. Ha a cukorbetegnek nincs kardiovaszkuláris szövődménye, de az LDL-C-szintje 3,4 mmol/l fölötti, akkor az életmódbeli változtatással együtt azonnal gyógyszeres kezelés javasolt. A HPS-tanulmány szolgáltatta bizonyítékok alapján minden 40 év fölötti, 3,4 mmol/l-nél magasabb LDL-C-szinttel rendelkező cukorbeteg statinnal kell kezelni.

A kezelés másodlagos szempontja a HDL-C-szintjének emelése. A HDL-C-szint növelésében az életmód-változtatásnak, testsúlycsökkentésnek, a fizikai aktivitás fokozásának és a dohányzás megszüntetésének igen nagy szerepe van. Amennyiben a fentiekkel nem érjük el a kívánt értéket, a fibrátok, illetve korszerű nikotinsav-származék adása javasolt.

A kezelés harmadik szempontja a trigliceridszint csökkentése. Ha a cukorbeteg trigliceridszintje 2,3-4,5 mmol/l között van, életmód-változtatás javasolt. Ennek hatástalansága esetén fibrát vagy korszerű nikotinsav-származék adása indokolt. Ha a kiindulási trigliceridszint 4,5 mmol/l fölötti, az életmódbeli változtatással együtt el kell kezdeni a gyógyszeres kezelést. Amennyiben a triglicerid 11,3 mmol/l-nél nagyobb, arra kell törekednünk, hogy a napi összkalória 10%-ánál kevesebb legyen a zsiradék bevitel. Ha a fenti kezelésekkel sem érjük el a terápiás célértékeket, szükségessé válhat a kombinált kezelés, mely statin+fibrát, statin+korszerű nikotinsav-származék, illetve statin+ezetimib kombinációt jelenthet.

A vércukorcsökkentő hatás, a normoglykaemiára törekvés mellett az antidiabetikus kezelés során annak a lipidanyagcserére gyakorolt hatásait is figyelembe kell venni, valamint az ismert kardiovaszkuláris hatásokat is.

Az utóbbi években nagy lipidcsökkentő vizsgálatok (HPS, PROSPER, ALLHAT-LLA, ASCOT-LLA, PROVE-IT, TIMI 22, TNT, IDEAL, REVERSAL) zárultak le, amelyek további adatokat nyújtottak a legújabb kezelési irányelvek és lipidcélértékek összeállításához. A PROVE-IT igazolta, hogy akut koronária szindrómás betegekben a nagy dó-

zisú, napi 80 mg atorvastatinnal (vs. 40 mg pravastatin) elért igen jelentős LDL-C-szint-csökkentés (1,6 mmol/l-es LDL-C-érték) a korábbi célértékekhez képest további klinikai haszonnal járt, az agresszívabb lipidcsökkentő kezelés nagyobb mértékben csökkentette az összhálozást, az akut szívinfarktus kialakulását, a revaszkularizációs igényt, valamint a stroke gyakoriságát (38). A TNT (Treating to New Targets) vizsgálatban a napi 10 mg atorvastatinnal szemben a napi 80 mg-os dózis további 20%-os kockázatsökkenést eredményezett (41). Úgy tűnik, hogy minél alacsonyabb a koleszterinszint és LDL-C-szint, annál kedvezőbbek a klinikai végpontok. Kérdés, hol a határ, meddig csökkentjük az LDL-C szintjét? A modern civilizációtól mentes környezetben (újszülött, illetve vadászó-gyűjtő ember) az LDL-C szintje 1,2-1,6 mmol/l közötti, míg az átlagos felnőtt amerikai LDL-C értéke 3,4 mmol/l, azaz a civilizációs ártalom hatására közel megduplázódott az LDL-C-szint. A korszerű lipidcsökkentő kezeléssel ezt a civilizációs ártalmat próbáljuk korrigálni, illetve a különösen veszélyeztetettek erőteljesebb LDL-szint csökkentésével plakk-regressziót elérve a beteg rizikóstatusát is javíthatjuk és csökkenthetjük a kardiovaszkuláris mortalitást.

A fentiek vezettek ahhoz, hogy 2004-ben Grundy és mtsai. módosították az addigi ATP-III ajánlást, és egy újabb, ún. „igen nagy kardiovaszkuláris rizikójú” betegkategóriát (valamint számukra új LDL-C-célértéket, 1,8 mmol/l alatti LDL-C-t, összkoleszterin-szint 3,5 mmol/l alatt) vezettek be. Ebbe a csoportba azok az igazoltan definitív koronáriabetegségben szenvedők kerültek, akiknek emellett diabetes mellitusuk vagy metabolikus szindrómájuk, vagy akut koronária szindrómájuk van, vagy erős dohányosok (42). A 2005. novemberben megtartott II. Magyar Terápiás Konszenzus Konferencia átvette a fenti új irányelveket és ajánlásába beépítette az új (opcionális) kezelési célértéket. A kis és közepes kockázatú betegcsoport feltételrendszere nem változott, viszont a nagy kockázati kategórián belül opcionálisan megfogalmazták a „igen nagy kardiovaszkuláris rizikójú” betegkategóriát, ahol – bár opcionálisan – jelentősen csökkentett, 1,8 mmol/l-es LDL-C és 3,5 mmol/l-es összkoleszterin-szint elérése javasolt.

A nagy kockázatú kardio- és cerebrovaszkuláris, illetve perifériás érbetegek, a 2-es típusú, vagy mikro-, illetve mikroalbuminuriával járó 1-es típusú cukorbeteg, valamint az IDF (International Diabetes Federation) 2005. évi kritériumainak megfelelő metabolikus szindrómás személyek számára az alábbi lipidcélértékek elérése javasolt: összkoleszterin 4,5 mmol/l alatt, LDL-C 2,5 mmol/l alatt, triglicerid 1,7 mmol/l alatt, HDL-C-szint férfiakban 1 mmol/l fölött, nőkben 1,3 mmol/l fölött. Az életmód-változtatás sikertelensége (az összkoleszterin- és az LDL-C-szintje a célérték fölött marad) esetén gyógyszeres kezelés javasolt (statin, ezetimib, fibrát, nikotinsav, omega-3 zsírsav, vagy kombinációik) (43).

Az LDL-C-szintet 20-30%-kal csökkentő kezelés lassíthatja az érlemezésedés progresszióját, míg – a REVERSAL intravaszkuláris ultrahangos vizsgálat adatai alapján (44) – legalább 50%-os LDL-C-szint-csökkenés kell ahhoz, hogy az ateroszklerotikus plakk regresszióját elérjük. Sajnos a mindennapi gyakorlatban igen messze vagyunk a célértékektől, nemzetközi adatok szerint a nagy rizikójú betegek mindössze 15-20%-a éri el tartósan az LDL-C-célértéket (45). Ennek oka a statinok kicsi kezdőadagja, a dózistitrlás elmaradása, valamint a kombinált kezelés ritka alkalmazása. Sajnos a hazai CÉL-programban is a vizsgált 15.404 betegnek (ebből nagy rizikójú volt 90,8%-uk) csak 12%-a érte el a szérum kolesz-

terin-célértéket, sőt a betegek 54%-a semmilyen lipidcsökkentő kezelésben nem részesült. Az irányelveket tudatosító intervenció hatására a koleszterin célértéket elérők aránya 22,7%-ra nőtt (46). Az alulkezeltség a statinok dózistitrlását vagy ésszerű kombinált lipidcsökkentő terápiát sürget (47).

Jól ismert, hogy a statinok LDL-C-szintet csökkentő hatása dóziszfüggő, azonban míg a kezdő, átlagos adag kb. 35%-os LDL-C-szint csökkenést eredményez, a statinok adagjának ismételt megkétszerezése csak további 6-6-6 (max. 8) %-os LDL-C-szint-csökkenéshez vezet. A magas és az igen magas rizikójú betegcsoportok számára kitűzött LDL-célértékek erőlyes dózisznövelést igényelne, azonban ez a mellékhatások (myopathia, rhabdomyolysis, májenzim-szintek emelkedése) fokozott veszélyével jár. Ehelyett nyújt ésszerű alternatívát a kisdózisú statin+ezetimib kombinációja, jóval kedvezőbb mellékhatás-profillal.

Újfajta, komplex terápiás megközelítést célzott meg a 160, mikroalbuminuriával társult, 2-es típusú cukorbetegben elvégzett Steno-2-tanulmány, amely egyidejűleg törekedett az életmód-változtatásra, a hyperglykaemia, hipertónia, atherogen dyslipidaemia és a mikroalbuminuria gyógyszeres kezelésére. Az átlagosan 7,8 éves követés során az intenzív kezelés hatására 53%-kal csökkent a nagy ereket érintő kardiovaszkuláris történések (koronária-eredetű halálozás, nem-halálos

szívinfarktus) kialakulásának aránya, szemben a hagyományos terápiával ($p=0,02$). Mindez túlmutat a cukorbeteg lipidcsökkentő kezelésén, és az ún. holisztikus terápiás megközelítés helyessége mellett szól (48).

KÍSÉRLETES ADATOK, ÚJABB GYÓGYSZERFEJLESZTÉSEK

A CETP gátlói, így a JTT-705, valamint a torcetrapib igen nagymértékben növelik a HDL-C-szintjét, egyúttal – kisebb mértékben – csökkentik az LDL-C-szintet (49). A PPAR-agonista gemcabén, valamint az apo-A1-mimetikumok, így pl. az apo-A1-lipidkötő domainjét utánzó, kis méretű peptid, az L-4F és az orálisan is adható, stabilabb változata, a D-4F a jelenlegi gyógyszereknél nagyobb mértékben képesek fokozni a HDL antiatherogen hatását, egyúttal az LDL-oxidáció gátlása mellett az érfali makrofágokra is kedvező lokális hatással bírnak az eddigi gyógyszereknél. A kardiovaszkuláris történések közel 2/3-át az igen erőteljes LDL-C-szint csökkentés ellenére nem sikerül kivédeni, ezen javíthatna a HDL-szintjét növelő, vagy a HDL kedvező érhátását fokozó újabb – egyelőre még kísérletes stádiumban levő – szerek kombinációjában alkalmazása, remélhetőleg már a közeljövőben. Egyelőre nem adható még végleges vélemény az omega-3 zsírsavak terápiás hasznáról sem.

IRODALOM

- Haffner SM, Lehto S, Rönkä T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–234.
- Mukamai KJ, MacLure M, Nesto RW, et al. Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction-Comparability of risk with prior myocardial infarction. *Diabetes Care* 2001; 24: 1422–1427.
- Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, et al. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent? Result from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley Survey. *Diabetes Care* 2005; 28: 1588–1593.
- Taskinen MR, Lahdenperä S, Syväne M. New insights into lipid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996; 28: 335–340.
- Barter P. The realities of dyslipidaemia in metabolic syndrome and diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2005; 5 (Suppl 1): S7–S11.
- Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1496–1504.
- Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003; 46: 733–749.
- Calabrese L, Gomaschi M, Franceschini G. Endothelial protection by high-density lipoproteins: from bench to bedside. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1724–1731.
- Moestrup SK, Koziraki R. Cubilin, a high-density lipoprotein receptor. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 133–140.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
- Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614–620.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
- Mikhailidis DP, Wierzbicki S. The Greek atorvastatin and coronary-heart-disease evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 215–219.
- Athyros VG, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, et al. GREACE Study Collaborative Group: Early benefit from structured care with atorvastatin in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus. *Angiology* 2003; 54: 687–690.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. CARDS Investigators: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the

Rövidített alkalmazás
Sortis 10 mg, 20 mg
ATC: C10AA05
Hatóanyag: 10 mg, 20 mg
filmtabletta. Jav
erkezeskor
tisztán, ha a diéta és
kockázati tényezők
kimerültek, kockázati
tényezők csökkentése. E
myopathia: terhes
a betegnek a szokás
vastatin. Az adagolá
sokszorban indokolt
lehet venni. Beszükül
szükséges. Mellékha
%): székrekedés, puff
emelkedést (több, m
emelkedést (több, m
határát több mint 10
érzékenységgel vagy
azol-típusú antimito
III. - a myoglobinuria
csökkentést eredmény
célja érdekében. Ha az
Atorvastatin-kezelés
ötösorost meghaladó
okozó, izomzati kap
az atorvastatin-kezel
helyzetének visszak
mg atorvastatinnal v
koronariabetegekben
terhességben (a vizsg
medián változás -2,7
A biztonságosságra e
Megjegyzés: csak vé
Csomagolás: 30 db
További információ:
Alkalmazási előírás

Árak:
SORTIS atorvas
FILM TABS 10
FILM TABS 20
FILM TABS 40
FILM TABS 80
*Egészségbiztos

IRODALOM
1. Nissen SE, Tuzcu
A randomized contr



- Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–696.
16. Corsini A, Bernini F, Ouarato P, et al. Non-lipid-related effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Cardiology* 1996; 87: 458–468.
 17. Dincer I, Ongun A, Turhan S, et al. Effect of statin treatment on coronary collateral development in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006; 97: 772–774.
 18. Koskinen P, Mänttari M, Manninen V, et al. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992; 15: 820–825.
 19. 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. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–418.
 20. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, et al. For the VA-HIT Study Group: Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events. VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1585–1591.
 21. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators: Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study; randomized study. *Lancet* 2001; 357: 905–910.
 22. Okopien B, Kowalski J, Krysiak R, et al. Monocyte suppressing action of fenofibrate. *Pharmacol Rep* 2005; 57: 367–372.
 23. Paragh Gy, Harangi M. A fibrátok helye a 2-es típusú diabetes mellitus kezelésében. *Diabetol Hung* 2004; 12 (Suppl 3): 48–55.
 24. The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–1861.
 25. Colhoun H. After FIELD: should fibrates be used to prevent cardiovascular disease in diabetes? *Lancet* 2005; 366: 1829–1831.
 26. Malik S, Kashyap ML. Niacin, lipids, and heart disease. *Curr Cardiol Rep* 2003; 5: 470–476.
 27. Tunaru S, Kero J, Schaub A, et al. PUMA-G and HM74 are receptors for nicotinic acid and mediate its anti-lipolytic effect. *Nat Med* 2003; 9: 352–355.
 28. Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, et al. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease: the ADMIT study: a randomized trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1263–1270.
 29. Grundy SM, Vega GL, McGovern M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the Assessment of Diabetes Control and Evaluation of the Efficacy of Niaspan Trial. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1568–1576.
 30. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care* 2006; 29 (Suppl 1): S4–S42.
 31. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1583–1592.
 32. Asztalos BF, Batista M, Horváth KV, et al. Change in alpha1 HDL concentration predicts progression in coronary artery stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 847–852.
 33. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004; 110: 3512–3517.
 34. McGovern M. Niaspan®: creating a new concept for raising HDL-cholesterol. *Eur Heart J* 2005; 7 (Suppl): F41–F47.
 35. Lipka LJ. Ezetimibe: a first-in-class, novel cholesterol absorption inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev* 2003; 21: 293–312.
 36. Jurado J. Effectiveness of ezetimibe in clinical practice. *Am J Cardiol* 2004; 93: 641–643.
 37. Pearson TA, Denke MA, McBride PE, et al. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the Ezetimibe Add-On to Statin for Effectiveness (EASE) Trial. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 587–595.
 38. Paragh Gy, Harangi M, Balogh Z. A legújabb evidence based lipidvizsgálatokról. *Metabolizmus* 2006; 4 (Suppl A): A29–A33.
 39. 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: 152–160.
 40. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 286: 2486–2497.
 41. 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: 1425–1435.
 42. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CNB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 720–732.
 43. Karádi I. Megfontolások a lipidológiai célértékekben és kezelési irányelvekben. *Metabolizmus* 2006; 4 (Suppl A): A34–A38.
 44. Nissen SE. Rationale for a postintervention continuum of care: insights from intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 2000; 86: 12H–17H.
 45. Pearson TA. The undertreatment of LDL-cholesterol: addressing the challenge. *Int J Cardiol* 2000; 74 (Suppl 1): S23–S28.
 46. Pados Gy, Karádi I, Paragh Gy, Zámolyi K. CÉL program a terápiás konszenzus megvalósításáról. *Metabolizmus* 2005; 3 (Suppl B): 8–11.
 47. Pados Gy, Karádi I, Paragh Gy, Zámolyi K. Magyar Terápiás Konszenzus irányelvei gyakorlati megvalósításának vizsgálata és befolyásolása: a CÉL-program. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2005; 10: 226–231.
 48. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383–393.
 49. deGrooth GJ, Kuivenhoven JA, Stalenhoef AF, et al. Efficacy and safety of novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, JTT-705, in humans: a randomised phase II dose-response study. *Circulation* 2002; 105: 2159–2165.