

A LEGÚJABB EVIDENCE BASED LIPIDVIZSGÁLATOKRÓL

A DYSLIPIDAEMIA A KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSEK EGYIK LEGFONTOSABB RIZIKÓFAKTORA. KLINIKAI VIZSGÁLATOK SORA TÁMASZTJA ALÁ A LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS HASZNÁT A PRIMER ÉS A SZEKUNDER PREVENCIÓBAN. A NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM ADULT TREATMENT PANEL (ATP) AJÁNLÁSBAN BEKÖVETKEZETT MÓDOSÍTÁSOK TÜKRÖZIK A SZEMLÉLETBELI VÁLTOZÁST: A GLOBÁLIS RIZIKÓBECSLÉS ÉS KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZAT MEGHATÁROZÁSA, VALAMINT AZ EGYRE AGRESSZÍVEBB LIPID CÉLÉRTÉKEK MEGADÁSÁNAK IRÁNYÁBA TÖRTÉNŐ ELMOZDULÁST A KARDIOVASZKULÁRIS MORBIDITÁST ÉS MORTALITÁST CSÖKKENTÉSE ÉRDEKÉBEN. EZEN ÖSSZEFOGLALÓ CÉLJA A LEGFONTOSABB KLINIKAI EVIDENCIÁKNAK, VALAMINT AZOKNAK A JELENLEG ÉRVÉNYES AJÁNLÁSOKRA GYAKOROLT HATÁSÁNAK ISMERTETÉSE.

KULCSSZAVAK: LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS, IRÁNYELVEK, KOLESZTERIN, KARDIOVASZKULÁRIS PREVENCIÓ

A lipidcsökkentő kezelés jelentősége évtizedek óta nem kérdés, azonban a klinikai irányelvek meghatározása folyamatosan változik, és ennek elsődleges oka a nagy, multicentrikus, randomizált vizsgálatok eredményeinek napvilágra kerülése. Ezen vizsgálatok alapvetően befolyásolják a terápiás célértékeket, és ezek hatására alakulnak ki az újabb kockázati csoportok, lehetővé téve a kardiovaszkuláris morbiditás- és mortalitás csökkentését. Az ajánlások pedig tükrözik a szemléletváltást, amelyet egy-egy vizsgálat eredményeinek ismertetése okoz. Az alábbiakban rövid történeti áttekintést követően az utóbbi évek legfontosabb vizsgálatait ismertetjük, amelyek segítenek értelmezni az ajánlásokban bekövetkezett változtatásokat, és felvetik a magas kockázati

csoport létrehozásának szükségességét a hazai ajánlásokban is.

A TERÁPIÁS SZEMLÉLETET MEGHATÁROZÓ KLINIKAI VIZSGÁLATOK HATÁSAI

A LIPIDKEZELÉS VÁLTOZÁSA

A korábbi nagy multicentrikus, kettős vak, prospektív vizsgálatok eredményei következtében az elmúlt időszakban folyamatosan változtak a lipidkezelés irányelvei. 1988-ban az ATP-I ajánlás az emelkedett lipidértékek korrekciója alapján elsősorban a hosszú távú primer prevencióra hívta fel a figyelmet (1). Az ATP (Adult Treatment Panel) I szerint a hyperlipoproteinemiák felosztásának alapja az élet-

kortól függetlenül az össz- és low-density lipoprotein (LDL)-koleszterin-érték. Kivánatos koleszterinértéknek az 5,2 mmol/l-nél kisebb, határértéknek az 5,2–6,5 mmol/l közöttit, magasnak a 6,2 mmol/l feletti értéket tekintették. Az 1993-ban és 1994-ben megjelent ATP-II-ajánlás a szekunder prevencióra és a kardiovaszkuláris események megismétlődésének megelőzésére helyezte a hangsúlyt (2, 3). Az ATP-II pontosabban definiálta az iszkémiás szívbetegség (ISZB) rizikófaktorait. Elsődlegesnek az LDL-célérték elérését tekintette a kezelés során. A nagy rizikójú csoportban 2,5 mmol/l, a 2 vagy több rizikóval rendelkező egyéneknél a 3,1 mmol/l, míg a rizikófaktor nélküli vagy 1 rizikófaktorral rendelkező egyéneknél a 4,1 mmol/l LDL-t tekintette célértéknek.

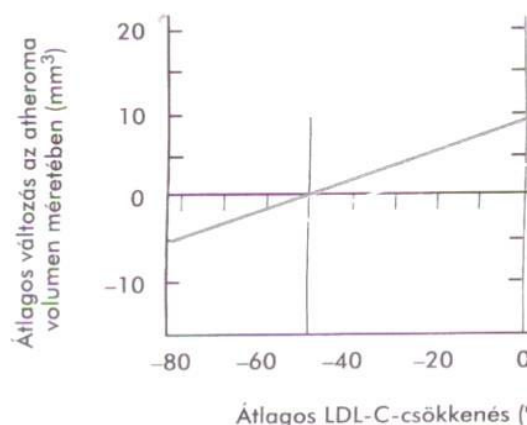
6,5 mmol/l alatti összkoleszterinszinttel rendelkező betegeket vizsgált, azonban az ALLHAT-LLT-vel szemben napi 10 mg atorvastatinnal történt, és a stroke-gyakoriság a 3,3 éves követés végére 27%-kal, a kardiovaszkuláris események száma 21%-kal, a koronáriesemények gyakorisága 29%-kal csökkent az atorvastatinnal kezelt csoportban, 29%-os LDL-koleszterinszint-csökkenés mellett. Bár a mortalitás csökkenése nem érte el a szignifikancia határát, az atorvastatin kezelés egyértelműen hasznosnak mutatkozott a többszörös kardiovaszkuláris rizikófaktorral rendelkező betegek számára (16).

Nemrégiben számoltak be az Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) vizsgálat eredményeiről. Ebbe a vizsgálatba 8888 akut miokardiális infarktuson átesett beteget vontak be, akik napi 80 mg atorvastatin, illetve 20 mg simvastatin kezelésben részesültek. A követési idő 4,8 év volt. A kardiovaszkuláris halálozás és a mortalitási mutatók tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. Az atorvastatinnal kezelt csoportban ezzel szemben szignifikánsan alacsonyabb volt a koronáriesemények száma és a nem-halálos miokardiális infarktus előfordulási gyakorisága. Ezek az eredmények azt igazolják, hogy ezen magas kockázati csoportba tartozó betegek esetén indokolt az intenzív lipidcsökkentő kezelés (17).

A PLAKK MÉRETÉNEK IN VIVO VIZSGÁLATA

Az intravaszkuláris ultrahangvizsgálat lehetővé teszi azt, hogy in vivo nyomon tudjuk kísérni a plakk méretének változását. A Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) tanulmányban 657, olyan iszkémiás szívbetegét vizsgáltak, akiknél a lumenátmérő csökkenése több mint egy koronária artériában 20% felett volt vagy a bal főtörzsben 50% felett volt a lumenátmérő csökkenése. A betegek egyik fele 80 mg atorvastatin, a másik fele a szokványos dóziszú 40 mg pravastatin kezelésben részesült. 18 hónapos követési idő alatt azt tapasztalták, hogy a nagy dóziszú, jelentősebb LDL-koleszterin-csökkenést létrehozó atorvastatin kezelés mellett szignifikáns alakk reabszorpció jött létre (18). A viz-

1. ÁBRA: REVERSAL STUDY. AZ 50%-NÁL NAGYOBB LDL-KOLESZTERIN CSÖKKENÉS ELÉRHETŐ AZ ATEROSZKLERÓZIS PROGRESSZIÓJA



gálat arra is felhívta a figyelmet, hogy a plakk regresszió eléréséhez legalább 50%-os LDL-szint csökkenése szükséges (1. ábra).

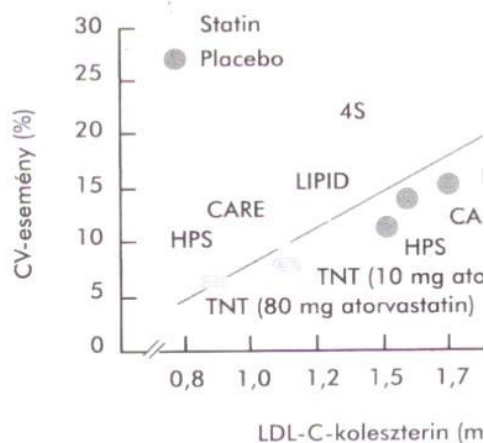
A Treating to New Targets (TNT) vizsgálat megerősítette az előző eredményeket (2. ábra). Ez a vizsgálat is azt mutatta, hogy a nagy dóziszú, napi 80 mg-os atorvastatin kezelés mellett jelentősebb mértékű kockázatsökkenés figyelhető meg a kisdóziszú, napi 10 mg-os kezeléshez képest. Mintegy 20% kockázatsökkenést hozott létre a nagy dóziszú kezelés (19). Az előző vizsgálat eredményei arra hívják fel a figyelmet, hogy minél alacsonyabb a koleszterinszint, annál kedvezőbbek a klinikai végpontok. Más vizsgálatokban, így az ARBITER (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol), a MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Low-

ring), és az Athero-Cross-Sectional Progression (ACAP) vizsgálatok (20, 21) is megerősítették a nagy dóziszú atorvastatin nagyobb mértékű kockázatsökkenés hatásait (20,

A KOCKÁZATCSÖKKENÉS ELÉRHETŐ A KISDÓZISÚ ATORVASTATIN KEZELÉSSEL

Felvetődik a kérdés, hogy a kisdóziszú atorvastatin csökkentsük-e a kockázatot. A válasz: a kockázatsökkenés mértéke nem ismétlődött meg a kisdóziszú atorvastatin kezelés mellett. A válasz: a kockázatsökkenés mértéke nem ismétlődött meg a kisdóziszú atorvastatin kezelés mellett. A válasz: a kockázatsökkenés mértéke nem ismétlődött meg a kisdóziszú atorvastatin kezelés mellett.

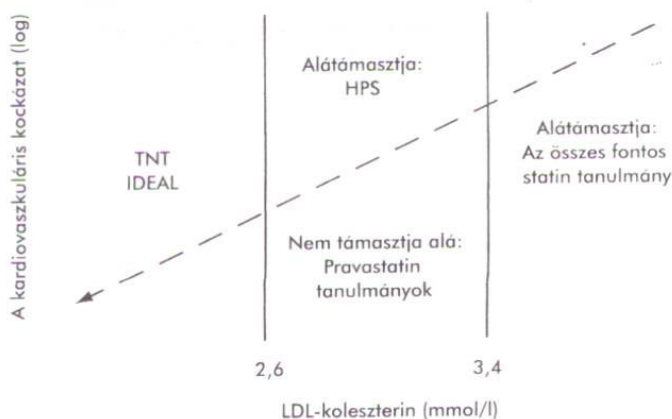
2. ÁBRA: TNT STUDY. MEGERŐSÍTETTE AZ AGRESSZÍV KOLESZTERIN CSÖKKENÉS ELÉRHETŐ A KISDÓZISÚ ATORVASTATIN KEZELÉSSEL



2. TÁBLÁZAT: AJÁNLÁS AZ ATP-III MÓDOSÍTÁSÁRA

KOCKÁZATI KATEGÓRIA	CÉLÉRTÉK	LDL-C (MMOL/L)	KOLESZTERIN (MMOL/L)
NAGYON MAGAS	KORONÁRIABETEG + DIABETES MELLITUS + ERŐS DOHÁNYOS + AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMA + METABOLIKUS SZINDRÓMA	1,8	3,0
MAGAS	ISZB ÉS ISZB EKIVALENSEK, KOCKÁZAT > 20%	2,6	4,0
KÖZEPES	2 VAGY TÖBB RIZIKÓFAKTOR, KOCKÁZAT < 20%	3,4	5,2
ALACSONY	0-1 KOCKÁZATI TÉNYEZŐ	4,1	6,5

3. ÁBRA: AZ LDL-KOLESZTERIN CSÖKKENÉSÉNEK HATÁSA A KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZATRA MAGAS RIZIKÓCSOPORTBA TARTOZÓ BETEGEK ESETÉN.



leszterinszintje átlagosan 3,4 mmol/l. Ez arra utal, hogy a civilizációs ártalom következtében mintegy megduplázódott az LDL-koleszterinszint. A li-

pidcsökkentő kezeléssel nem csinálunk mást, mint ezt a civilizációs ártalmat próbáljuk normalizálni. Ezen eredményeket figyelembe véve Grundy és

mtsai. módosították az ATP-III-ajánlást és a korábbi rizikókatóriákat egy újabb, nagyon magas rizikójú beteg-kategóriával egészítették ki (2. táblázat), amelybe azok az egyének tartoznak, akiknek definitív koronáriabetegségük van és emellett vagy diabéteszesek vagy erős dohányosok vagy metabolikus szindrómájuk vagy akut koronária szindrómájuk van vagy a rizikóbecslés alapján a 10 éven belüli akut koronáriaesemény rizikója 20% felett van a koronáriabetegségtől függetlenül (23). Ezen egyéneknél az LDL-koleszterin célérték 1,8 mmol/l (3. ábra), hiszen itt nem elég csak a meglévő állapot fenntartása, hanem a beteg életkilátásainak javítása érdekében az erőteljesebb koleszterincsökkentéssel esetleges plakk regresszió létrehozásával a beteg rizikóstatusát is javíthatjuk, és ezáltal elkerülhetjük a koronáriaesemény kialakulását.

KÖVETKEZTETÉSEK

Felvetődik az a kérdés, hogy az előbb említett evidenciák elegek-e ahhoz, hogy a Konszenzus Konferencián módosítsunk a korábbi ajánlásokon, hiszen a betegek jelentős része még a korábbi célértékeket sem éri el? Úgy gondoljuk, hogy a korábban említett tanulmányok által nyújtott bizonyítékoktól nem tekinthetünk el és opcionálisan a konszenzus ajánlásban is szerepeltetni kellene a nagyon magas rizikójú beteg kategóriát.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

4S Scandinavian Simvastatin Survival Study; ALLHAT-LLT Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack; ARBITER Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol; ASAP Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention; ASCOT-LLA Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm; ATP Adult treatment Panel; CARE Cholesterol and Recurrent Events; HDL high-density lipoprotein; HPS Heart Protection Study; IDEAL Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering; ISZB iszkémiás szívbetegség; LDL low-density lipoprotein; LIPID Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease; MIRACL Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering; NCEP National Cholesterol Education Program; PROSPER Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk; PROVE IT Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy REVERSAL Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering; SCORE Systemic Coronary Risk Evaluation; TIMI Thrombolysis in Myocardial Infarction; TNT Treating to New Targets

- Expert Panel, Report of the National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Arch Intern Med* 1988; 148: 36–69.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 269: 3015–3023.
- National Cholesterol Education Program, Second report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994; 89: 1329–1445.
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary artery disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
- 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: 1301–1307.
- Sacks FM, Pfeffer MA for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335:1001–1009.
- 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; 279:1615–1622.
- The long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349–1357.
9. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282: 2340–2346.
10. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
11. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24:1601–1610.
12. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
13. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–1504.
14. Shepherd J, Blouw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. *Lancet* 2002; 360: 1623–1630.
15. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998–3007.
16. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
17. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2437–2445.
18. Nissen SE. Rationale for a postintervention continuum of care: insights from intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 2000; 86 (4B): 12H–17H.
19. 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.
20. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima media thickness. *Circulation* 2002; 106: 2055–2060.
21. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. [The MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711–1718.
22. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive vs. conventional lipid-lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577–581.
23. Grundy SM, Cleeman JJ, 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: 720–732.