

PARAGH GYÖRGY DR.<sup>1</sup>, MÁRK LÁSZLÓ DR.<sup>2</sup>, FÜLÖP PÉTER DR.<sup>1</sup><sup>1</sup>Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Debrecen; <sup>2</sup>Békés Megyei Központi Kórház Pándy Kálmán Kórház, II. Belgyógyászati Osztály, Kardiológia, Gyula

# LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS IDŐSKORBAN

**A KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSEK A HALÁLOZÁS LEGGYAKORIBB OKAI A FEJLETT NYUGATI ORSZÁGOKBAN. KORÁBBI NAGY, PROSPEKTÍV, MULTICENTRIKUS, RANDOMIZÁLT, KETTŐS VAK KONTROLLÁLT TANULMÁNYOK BIZONYÍTOTTÁK AZT, HOGY AZ ÖSSZKOLESZTERIN ÉS AZ LDL-C CSÖKKENTÉSE JELENTŐS MÉRTÉKBEN CSÖKKENTI AZ ÖSSZHALÁLOZÁST ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS HALÁLOZÁST. BÁR A KOR ELŐREHALADTÁVAL NŐ A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK PREVALENCIÁJA, EZEN TANULMÁNYOKBAN VISZONYLAG KIS SZÁMBAN KERÜLTEK BEVONÁSRA IDŐS EGYÉNEK, EZÉRT AZ AMERIKAI ÉS EURÓPAI AJÁNLÁSOK AZ IDŐSKORBAN ALKALMAZOTT LIPIDCSÖKKENTŐ TERÁPIÁT ILLETŐEN KEVÉSBÉ HATÁROZOTTÁK. TEKINTETTEL ARRA, HOGY AZ ILYEN JELLEGŰ EVIDENCIÁK LIMITÁLTAN ÁLLNAK RENDELKEZÉSRE A LIPIDCSÖKKENTÉS BŐL SZÁRMAZÓ NEMKÍVÁNATOS MELLÉKHATÁSOK – A TÁRSBETEGSÉGEK ÉS EGYÉB GYÓGYSZEREK ALKALMAZÁSA MIATT IS – NAGYOBB GYAKORISÁGGAL FORDULHATNAK ELŐ IDŐSEBB KORBAN. A SZERZŐK JELEN MUNKÁJUKBAN RÖVIDEN ÁTTEKINTIK AZ IDŐSEK KÖRÉBEN VÉGZETT PRIMER ÉS SZEKUNDER PREVENCIÓS TANULMÁNYOKAT ÉS BEMUTATJÁK AZOKAT A NAGY METAANALÍZISEKET, AMELYEK A KORÁBBI VIZSGÁLATOK ALAPJÁN ELEMZIK 1 MMOL/L LDL-C CSÖKKENTÉS HATÁSÁT A KARDIOVASZKULÁRIS KIMENETELRE. A SZERZŐK SZINTÉN ISMERTETIK A 2019-ES EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC) ÉS A MAGYAR ATHEROSCLEROSIS TÁRSASÁG (MAT) DYSLIPIDAEMIÁK IDŐSKORBAN TÖRTÉNŐ KEZELÉSÉVEL KAPCSOLATOS AJÁNLÁSÁT.**

**KULCSSZAVAK: LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS, STATIN, KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓ, IDŐSKOR**

**LIPID LOWERING THERAPY IN THE ELDERLY. CARDIOVASCULAR DISEASES ARE THE MOST COMMON CAUSES OF DEATH IN THE DEVELOPED WESTERN COUNTRIES. PREVIOUS LARGE, PROSPECTIVE, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND CONTROLLED STUDIES DEMONSTRATED THAT LOWERING TOTAL CHOLESTEROL AND LDL-C LEVELS SIGNIFICANTLY REDUCED TOTAL MORTALITY AND CARDIOVASCULAR MORTALITY, AS WELL. THOUGH THE PREVALENCE OF CARDIOVASCULAR DISEASES INCREASES WITH AGE, THESE STUDIES INCLUDED A RELATIVELY SMALL NUMBER OF ELDERLY INDIVIDUALS, MAKING US AND EUROPEAN RECOMMENDATIONS FOR LIPID-LOWERING THERAPY IN THE ELDERLY LESS CLEAR. GIVEN THE LIMITED AVAILABILITY OF SUCH EVIDENCE AND DUE TO THE PRESENCE OF OTHER CO-MORBIDITIES AND THE USE OF OTHER MEDICATIONS, PREVALENCE OF THE ADVERSE REACTIONS OF LIPID LOWERING THERAPY IS INCREASED AMONG THE ELDERLY. IN THIS WORK, THE AUTHORS PROVIDE A BRIEF OVERVIEW OF PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION STUDIES IN THE ELDERLY. WE ALSO DETAIL THE LARGE META-ANALYSES DEALING WITH THE EFFECT OF 1 MMOL/L LDL-C REDUCTION ON CARDIOVASCULAR OUTCOME. FINALLY, THE 2019 RECOMMENDATIONS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC) AND HUNGARIAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY ON THE TREATMENT OF DYSLIPIDEMIAS IN THE ELDERLY ARE ALSO PRESENTED.**

**KEYWORDS: LIPID LOWERING THERAPY, STATIN, CARDIOVASCULAR RISK, ELDERLY**

## BEVEZETÉS

A lipidmetabolizmusban az endogén és az exogén tényezők együttesen játszanak szerepet. Így a táplálékkal felvett összkalória, valamint a zsírok mennyisége befolyásolhatja a szérum

lipidszinteket azáltal, hogy fokozzák a bélben történő kilomikron-képződést. A kilomikron a keringésben az erek falához lehorgonyzott lipoprotein-lipáz hatására hidrolizálódik, ezáltal csökken a trigliceridtartalma. A felszabaduló zsírsav és glicerol a sejtek

számára fontos energiaforrások és egyben hatással vannak az endogén lipidszintézisre, amelynek kitértetett szerve a máj. A májból szekretálódó VLDL – a kilomikronhoz hasonlóan – a keringésben a lipoprotein-lipáz hatására elveszti triglicerid tartalmát.

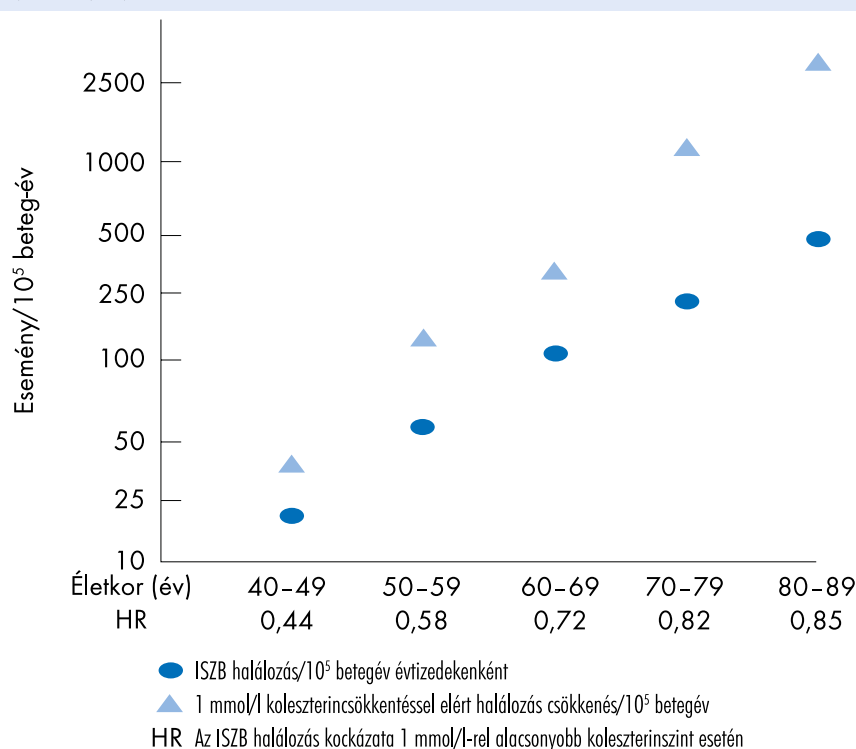
nak jelentős részét és ún. IDL-lé alakul, amelyből a későbbiek során a hepatikus lipáz hatására LDL jön létre, amely lipoprotein a keringésben lévő koleszterin fő szállítója.

Korábbi tanulmányok arra hívták fel a figyelmet, hogy időskorban a fent részletezett lipidmetabolizmus megváltozik, amelynek hátterében a kalóriafelvétel módosulása, a hormonális tényezők megváltozása és a lipidanyagcserében résztvevő fehérjék termelésének módosulása áll. A kor előrehaladtával a szérumban koleszterinszint nő, míg a HDL-C-szint csökken. Ezen fiziológiai változásokat tovább módosítják egyéb tényezők, így az idősebb korban gyakrabban előforduló társbetegségek, pl. májbetegség, immunológiai eltérések, magas húgysavszint, elhízás, krónikus vesebetegség, endokrin betegségek és gyógyszerek (1). Az idősebb korban gyakran szedett antihipertenzív gyógyszerek közül a hidroklorotiazid növeli a keringő VLDL- és LDL-szintet.

A béta-blokkolók és a posztmenopauzális osteoporosis kezelésére alkalmazott ösztrogénszármazékok szintén emelik a VLDL-szintet.

A szociális és egészségügyi helyzet javulása azt eredményezi, hogy a lakosság egyre nagyobb százaléka éli meg az időskort. Mivel a kardiovaszkuláris betegségek adják ebben az életkorban a vezető halálokokat, ezért továbbra is az egészségügy egyik nagy kihívása az általuk okozott betegségteher csökkentése. A

1. ÁBRA: AZ 1 MMOL/L KOLESZTERINSZINT CSÖKKENTÉSSEL ELÉRT 100 000 BETEGÉVRE VONATKOZÓ ISZB HALÁLOZÁSCSÖKKENÉS ÉS HALÁLOZÁSI KOCKÁZAT (HR) ÖSSZEHAJONLÍTÁSA ÉVTIZEDENKÉNT



korábbi nagy primer és szekunder prevenció, prospektív, multicentrikus, kettős vak, randomizált tanulmányok azt igazolták, hogy az összkoleszterin- és az LDL-C-szintek csökkentése szignifikánsan javítja a kardiovaszkuláris rizikót (2). Ezekbe a tanulmányokba jelentős számban fiatalabb egyéneket vontak be, ezért továbbra is kérdéses, hogy a lipidcsökkentés hogyan befolyásolja a kardiovaszkuláris rizikót idősebb életkorban.

## A KOLESZTERINCÖKKENTÉS HATÁSA A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓRA PRIMER PREVENCIÓS TANULMÁNYOKBAN

Corti és munkatársai 1997-ben multicentrikus, longitudinális tanulmányt végeztek, amelyben 4066 idős férfi- és nőbeteget vizsgáltak (átlagéletkor: 79,2 év). Azt találták, hogy a krónikus betegségtől függetlenül a szérumban koleszterin és az ISZB-halálozás között pozitív

1. TÁBLÁZAT: A LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS ISZKÉMIÁS SZÍVBETEGSÉGRE KIFEJTETT HATÁSÁT VIZSGÁLÓ NAGY TANULMÁNYOK IDŐSKORI ALCSOPORTJAINAK EREDMÉNYEI

TANULMÁNY	ÉLETKOR	N (%)	NEM	NEM ISZB % RELATÍV RIZIKÓCSÖKKENÉS A KEZELÉST KÖVETŐEN	ISZB HALÁLOZÁS % RELATÍV RIZIKÓCSÖKKENÉS A KEZELÉST KÖVETŐEN
<b>SZEKUNDER PREVENCIÓ</b>					
4S (SIMVASTATIN)	65-70	1021 (23)	FÉRFI/NŐ	34	43
CARE (PRAVASTATIN)	65-75	1283 (31)	FÉRFI/NŐ	32	45
LIPID (PRAVASTATIN)					
HIT (GEMFIBROZIL)	65-69	2168 (24)	FÉRFI/NŐ	28	-
	70-75	1346 (15)	FÉRFI/NŐ	15	-
	66-73	1266 (50)	FÉRFI	26	-
<b>PRIMER PREVENCIÓ</b>					
WOSCOPS (PRAVASTATIN)	55-64	3370 (51)	FÉRFI	27	-
AFCAPS/TEXCAPS (LOVASTATIN)	57-73 FÉRFI 62-73 NŐ	3180 (48)	FÉRFI/NŐ	30	-

összefüggés van (3). Ugyanakkor egy nagy vihart kavart másik vizsgálatban harminc kohort tanulmányban szereplő, összesen mintegy 68 094 idős egyén adatait elemezve azt észlelték, hogy a magas LDL-szint fordított összefüggést mutatott a halálozással a 60 év felettiekben (4). Ezzel szemben, korábbi nagy primer és szekunder prevenció tanulmányok idős egyénekre vonatkozó alcsoport-elemzéseit mutatták, hogy a 4S-tanulmányba (5) bevont 1021, a CARE-tanulmányba (6) bevont 1283 beteg relatív kardiovaszkuláris rizikója és az ISZB-halálozás rizikója szignifikánsan csökkent a lipidcsökkentés hatására. A LIPID-vizsgálatban (7) pravastatin adása mellett a 65–69 éves korosztályban 28%-os, míg a 70–75 év közötti korosztályban 15%-os kardiovaszkuláris rizikócsökkenést észleltek.

A primer prevenció tanulmányok közül a WOSCOPS-vizsgálatba 3370, 55–64 év közötti egyéneket vontak be, akik körében a pravastatin alkalmazása mellett 27%-kal csökkent a kardiovaszkuláris rizikó (8). Az AFCAPS/TexCAPS-vizsgálatban lovastatin adását követően 57–73 év közötti betegeknek (n=3180) 30%-os rizikócsökkenést észleltek (9) (1. táblázat). Megemlítendő, hogy a most felsorolt tanulmányokban csak a későbbi alcsoportelemzések alapján következtettek a lipidcsökkentő kezelés által indukált kardiovaszkuláris rizikó csökkenésére az idősebb korosztályban, ezért ezek kis evidenciaértékkel bírnak. Az első, idős emberek körében végzett prospektív, randomizált kontrollált, multicentrikus tanulmány a PROSPER volt (10), amelybe 2804 férfi- és 3000 nőbeteget vontak be 70–82 éves kor között és akiket átlagosan 3,2 évig követtek. A betegek egyik fele 40 mg pravastatint kapott, a másik fele placebokezelésben részesült; primer végpont az összes koszorúér-eredetű halálozás, nem-halálos miokardiális infarktus, valamint a halálos, vagy nem-halálos stroke volt. Az LDL-C 34%-os csökkenése mellett a koronáriaeredetű halálozás és a nem-halálos miokardiális infarktus rizikója 19%-kal csökkent. Emellett a stroke-rizikó nem változott, de a TIA kockázata 25%-kal csökkent. Összességében, ez a tanulmány megerősítette azt a feltételezést, hogy az időskorban történő koleszterincsökkentés kedvező lehet.

A Prospective Studies Collaboration-ban 61 obszervációs vizsgálat közel 900 ezer betegének adatai szerepelnek. A közel 12 millió betegév 55 ezer vaszkuláris, több mint 33 ezer ISZB-halálának elemzése azt igazolta, hogy a fiatalabb korosztályban a relatív haszon ugyan nagyobb – az 1 mmol/l összkoleszterin-csökkentés melletti relatív kockázat (HR) alacsonyabb (a 40–49 éves korosztályban ez 0,44, ami fokozatosan nő, a 80–89 évesekben 0,85-re), de az abszolút kockázatsökkenés mégis nagyobb (1. ábra) (11). Ugyanis az ISZB-gyakoriság a 40–49 évesekben 38/100 ezer, a 80–89 évesekben 2534/100 ezer. Mindezt figyelembe véve az ötödik évtizedben 1 mmol/l összkoleszterin-csökkentéssel 100 ezer főre nézve 21, a kilencedik évtizedben 380 ISZB-halált tudunk megelőzni a kezeléssel eltöltött tíz évben (12). Savarese és munkatársai 65 évnél idősebb, kardiovaszkuláris esemény nélküli egyén (n=24 974, átlagéletkor: 73 év) adatait elemezte nyolc tanulmány alapján és azt találták, hogy a miokardiális infarktus rizikója 39,4%-kal, a stroke rizikója pedig 23,8%-kal csökkent a statinkezelés hatására, míg az összhálozás nem változott (13). Orkaby és munkatársai obszervációs vizsgálatában 7213, 70 évnél idősebb férfi részesült statinkezelésben, primer prevenció részeként. A lipidcsökkentő terápia mellett az összhálozás 18%-kal, míg a kardiovaszkuláris események nem szignifikánsan csökkentek (14). Ramos és munkatársai a 75 évnél idősebbeknél, primer prevencióban elkezdett statinkezelés hatását vizsgálva azt észlelték, hogy a gyógyszer adása nem csökkentette szignifikánsan a koronáriaesemények és a stroke rizikóját a nem diabéteszesek körében. Ugyanakkor, a cukorbetegekben az ateroszklerotikus eredetű kardiovaszkuláris betegségek rizikója 24%-kal csökkent (15). A viszonylag kisszámú beteget felölelő SAGE-vizsgálatban 893, 65–85 év közötti egyént tanulmányoztak. A betegek egyik fele napi 80 mg atorvastatin, másik fele napi 40 mg pravastatin kezelésben részesült és a harmadik, valamint a tizenkettedik hónapban szignifikánsan csökkent mindkét kezelt csoport körében a miokardiális iszkémiás epizódok hossza. A koleszterinszint, a major kardiovaszkuláris események és az összhálozás

rizikója pedig szignifikánsan csökkent az atorvastatint szedő csoportban (16). Összességében, a primer prevenció tanulmányok eredményei megerősítették azt a feltételezést, hogy az idősebb korosztályban történő összkoleszterin- és LDL-C-csökkentés mérsékli a kardiovaszkuláris rizikót.

## SZEKUNDER PREVENCIÓS TANULMÁNYOK

A másik kérdés az, hogy definitív érbe-tegességgel bíró idős egyének kardiovaszkuláris rizikóját hogyan befolyásolja a koleszterincsökkentés. Afialo és munkatársai metaanalízisében olyan 65–85 év közötti beteget vizsgáltak (n=19 569), akiknek már volt kardiovaszkuláris történések. Az összhálozás öt évre vonatkoztatott relatív rizikója 22%-kal, a kardiovaszkuláris halálozásé 30%-kal, a nem-halálos szívinfarktusé 26%-kal, a stroke relatív kockázata 25%-kal, a revaszkularizáció pedig 30%-kal csökkent (17). Egy másik tanulmányban stabil koronáriabetegségben szenvedő, 65–78 év közötti dyslipidaemiás egyént átlagosan 54 hónapig követtek és a lipidcsökkentő kezelés adagját az 1,8 mmol/l-es LDL-C-érték eléréséig, vagy a napi maximális 80 mg atorvastatin dózissig titrálták. Ezen, intenzív lipidcsökkentő kezelésben részesült csoportban 27%-os relatív rizikócsökkenést észleltek a primer végpontban a szokványosan kezelt betegekhez képest és szignifikánsan csökkent a nem-halálos miokardiális infarktus, a szívrevaszkularizáció, a szív eredetű halálozás és nemhalálos szívinfarktus rizikója (18).

A TNT-vizsgálatba bevont 10 001 koszorúérbeteg közül 3809-en voltak 65 éven feletti. Azt találták, hogy a nagydózisú (napi 80 mg) atorvastatin kezelés 19%-kal csökkentette a major kardiovaszkuláris események relatív kockázatát, ugyanakkor nem észleltek CK-emelkedést a kezelés során (19). A 2010-ben végzett CTT-vizsgálatban résztvevő 75 év felettiéknél azt mutatták ki, hogy 1 mmol/l LDL-csökkentés a major éresemények gyakoriságát 16%-kal csökkenti (20). A 2019-ben végzett CTT-metaanalízisben 28 randomizált kontrollált tanulmány közel 187 ezer betegének adatait elemezték. A betegeket 6 korcsoportra osztva (55 évnél fiatalabb, 56–60

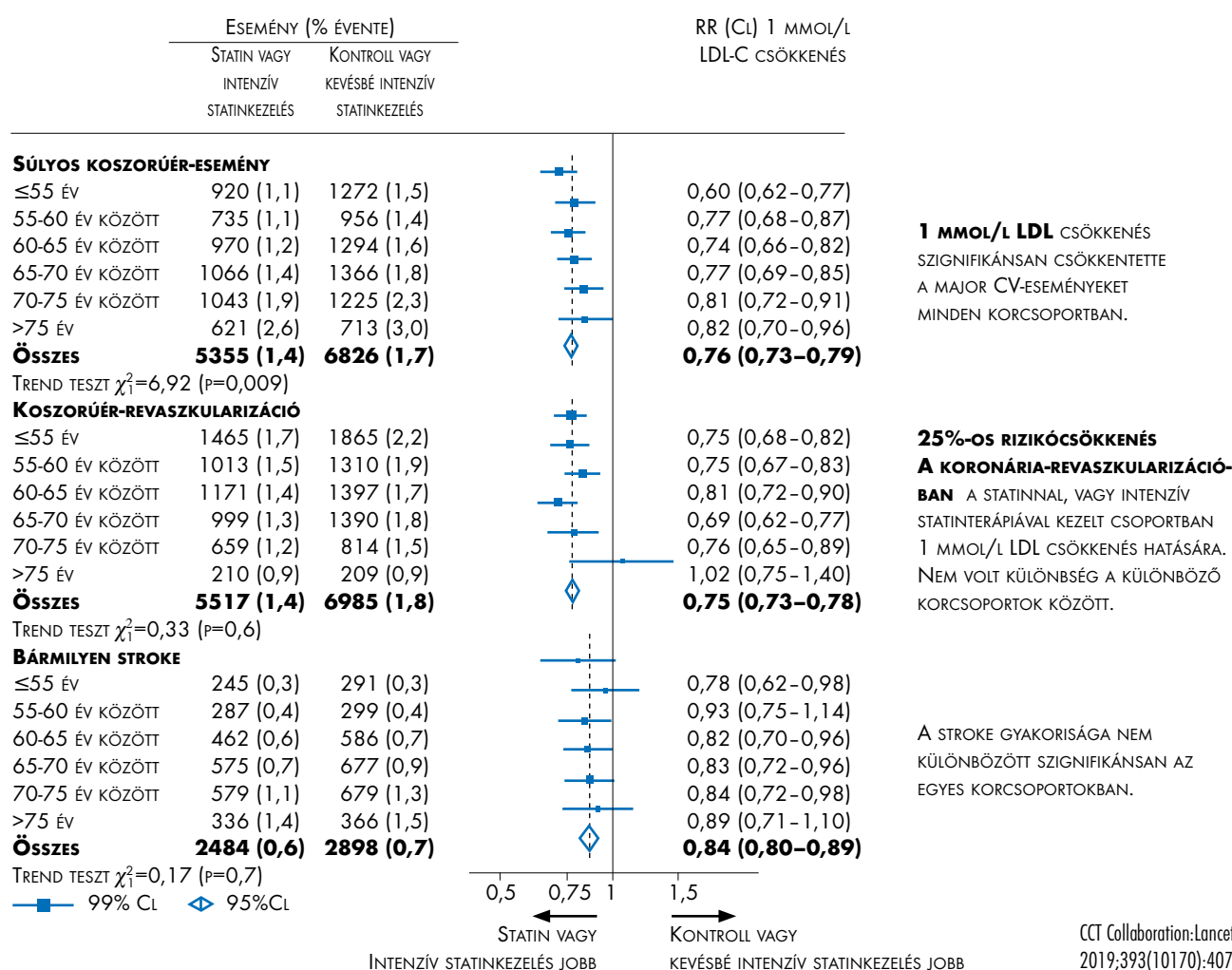
## A KORÁBBI LIPIDCSÖKKENTŐ AJÁNLÁSOK ÉS AZOKAT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK IDŐSKORBAN

A fentiek mellett számos más tanulmány is igazolta, hogy a statinok a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésében kedvező hatást fejtenek ki az idősebbek körében is (23–25), ugyanakkor a 75 évnél idősebb korosztály a randomizált, kontrollált tanulmányokban alulreprezentáltak (26, 27). Abból a megfontolásból, hogy az idős egyének több gyógyszert szednek és a társbetegségek is gyakrabban fordulnak elő körükben, ezekben a korosztályokban a nagy dózisú statinkezelést nem preferálják olyan mértékben, mint fiataloknál (23, 28). Az American College of Cardiology (ACC) és az American Heart Association (AHA) 2013-ban elismerte azt, hogy az idősekben rendelkezésre álló adatok limitáltak a sta-

év közötti, 61–65 év közötti, 66–70 év közötti, 71–75 év közötti és 75 évnél idősebbek) vizsgálták a major vaszkuláris események alakulását, a halálozás okát, a daganatincidenciát és az 1 mmol/l-nyi LDL-C-csökkenés hatását a kardiovaszkuláris rizikóra. A betegek 8%-a (n=14 483) volt 75 évnél idősebb. Azt találták, hogy az LDL-C 1 mmol/l-rel történő csökkentése szignifikánsan javította a major kardiovaszkuláris események rizikóját minden korcsoportban, míg 25%-os rizikócsökkenést észleltek a koronáriarevaszkularizációt vizsgálva a statinnal, vagy intenzív statinterápiával kezelt csoportban, amely nem különbözött jelentősen az egyes korcsoportok között. A bármilyen eredetű stroke rizikója általánosan 16%-kal csökkent és szintén nem mutatott jelentős különbségeket az egyes korcsoportokban (2. ábra). A vaszkuláris betegségben nem szenvedő egyéneknél kisebb mértékű rizikócsökkenést

észleltek a kor előrehaladtával, míg az ismert érbetegeknél a major vaszkuláris eseménycsökkenés minden életkorban azonos volt (3. ábra). A primer prevenció tanulmányok adatai alapján egy 63 éves beteg esetében a kardiovaszkuláris esemény esélye 2,5%/év, míg egy 78 éves, egyébként azonos kockázati tényezőkkel bíró betegnél 4%/év. Ha 1 mmol/l LDL-C-csökkenés 1/5-ével csökkenti a rizikót, akkor ez azt jelenti, hogy 10 000 kezelt beteg közül 63 éves korban 50 betegnél, míg 78 éves korban 80 betegnél előzhető meg a kardiovaszkuláris esemény (21). Érdekes adalék, hogy 419 Parkinson-kóros beteg retrospektív vizsgálata alapján azt észlelték, hogy a statint szedő betegekben 9 évvel később kezdődött a Parkinson-kór és náluk a kisebb dózisban alkalmazott antiparkinson szerek is hatásosak voltak a korban illesztett, de statinnal nem kezelt csoporthoz képest (22).

2. ÁBRA: A MAJOR KORONÁRIA-ESEMÉNYEK, A REVASZKULARIZÁCIÓ ÉS A STROKE KORCSOPORTONKÉNTI GYAKORISÁGA A CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS' (CTT) COLLABORATION METAANALÍZISBEN



tinkezelés vonatkozásában és az individuálisan meghatározott lipidcsökkentő terápia fontosságát hangsúlyozták a 75 év feletti egyének primer prevenció kezelésében (23). A szekunder prevenció tanulmányok is igazolták a nagydózisú statinterápia a mérsékelt intenzív statinkezeléshez viszonyított hatásosabb voltát a kardiovaszkuláris események rizikócsökkentésében, de ezekben a tanulmányokban csak kevés 75 évnél idősebb egyén szerepelt, míg a 80 évesnél idősebbek közül egyetlenegy sem volt bevonva (29–31).

A 2016-os ESC- és EAS-ajánlás nem tesz határozott javaslatot a 75 évnél idősebb betegek primer prevenciójára a kardiovaszkuláris betegségeket illetően és a MAT sem fogalmazott meg határozott álláspontot erre vonatkozólag a megfelelő erejű bizonyítékok hiánya miatt (31). Ezek ismeretében különösen érdekes, hogy mi a mindennapi gyakorlat mind a 75 évnél idősebb, mind pedig a 75 évnél fiatalabb egyének primer és szekunder prevenciójában a statinhasználatot és a statin dózist illetően. A PALM (Patient and Provider Assessment of Lipid Management) Regiszterbe 138 amerikai praxisból 6717 egyén került be, akiknek 25%-a volt 75 évnél idősebb (n=1704) és 3424 alanyak

klínikailag igazolt ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegsége volt. A vizsgálok többek között kíváncsiak voltak arra, hogy az idősebb korosztály kevésbé részesül-e statinkezelésben, milyen mértékben alkalmaznak nagydózisú statinokat körükben, valamint milyen mértékűek és gyakoribbak-e a mellékhatások. Primer prevenció statinkezelésben a 75 évnél idősebbek 62,6%-a, míg a fiatalabbak 63,1%-a részesült; ugyanezek az arányok 81,1%-nak és 84,2%-nak adódtak szekunder prevenció során. A 75 évnél idősebb korosztályban

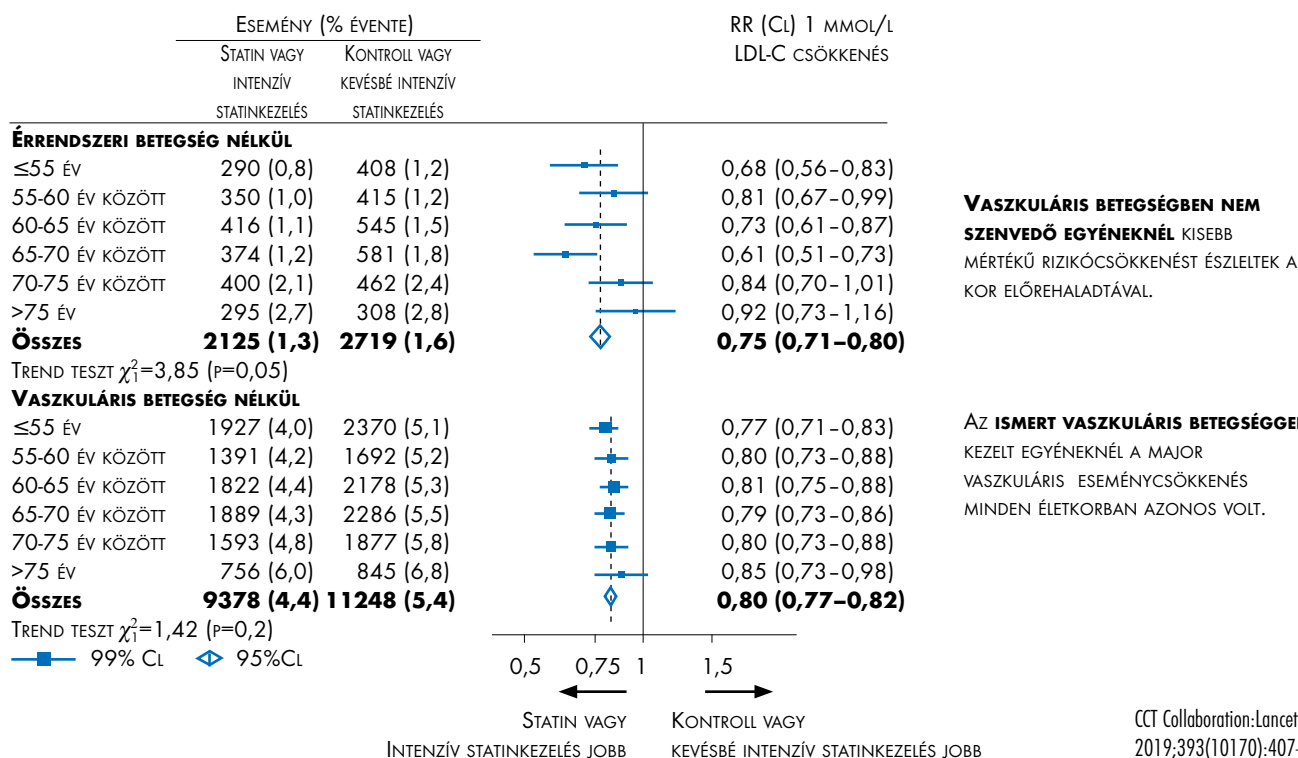
szignifikánsan nagyobb százalékban fordult elő perifériás artériás érbetegség, carotis stenosis és szívinfarktus. A szekunder prevenció során a 75 év feletti korosztály 56,6%-a, míg a 75 év alatti korosztály 47,9%-a mérsékelt intenzív statinkezelésben részesült; nagydózisú statinterápiát a 75 év feletti 23,5%-a, míg a 75 évnél fiatalabbak 36,2%-a kapott. Az idősebbek 27,3%-ában, a fiatalabbak 33,3%-ában fordult elő myalgia; egyéb mellékhatást 41,3%-ban és 46,6%-ban figyeltek meg (2. táblázat). Összességében elmond-

2. TÁBLÁZAT: A 75 ÉVNÉL FIATALABB ÉS IDŐSEBB BETEGET STATINTERÁPIÁJÁNAK ÖSSZEHASONLÍTÁSA A PALM (PATIENT AND PROVIDER ASSESSMENT OF LIPID MANAGEMENT) REGISZTERBEN

PRIMER PREVENCÍÓBAN NEM KÜLÖNBÖZÖTT A STATINOK DÓZISA A KORCSOPORTOKBAN		
	>75 ÉVNÉL IDŐSEBBEK	<75 ÉVNÉL FIATALABBAK
<b>PRIMER PREVENCÍÓBAN</b>		
STATINT SZEDŐK	62,6%	63,1%
NAGYDÓZISÚ STATIN	10,2%	12,3%
<b>SZEKUNDER PREVENCÍÓBAN</b>		
STATINT SZEDŐK	81,1%	84,2%
NAGYDÓZISÚ STATIN	<b>23,5%</b>	36,2%
STATINNAL ÖSSZEFÜGGŐ TÜNET	41,3%	46,6%
MYALGIA	<b>27,3%</b>	33,5%

Primer prevencióban nem volt különbség a statinhasználatban a 75 évnél idősebb és 75 évnél fiatalabb korosztályban. Az idősebb betegek kisebb számban szedtek nagydózisú statint szekunder prevencióban és a statint ugyanolyan jól tolerálták, mint a fiatalabb korosztály.

3. ÁBRA: A ISMERT ÉRBETEGSÉGBEN SZENVEDŐ ÉS NEM SZENVEDŐ BETEGET KORCSOPORTONKÉNT EREDMÉNYEI A CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS' (CTT) COLLABORATION METAANALÍZISBEN



CCT Collaboration: Lancet. 2019;393(10170):407–15.

ható, hogy szekunder prevencióban a nagy dózisú statin szedők száma szignifikánsan alacsonyabb volt az idősebb korosztályban, pedig a 75 évnél idősebbek körében szignifikánsan kevesebbszer fordult elő myalgia, vagy egyéb, statinnal összefüggő mellékhatás (32).

Egy másik tanulmány primer prevenció során adott statinkezelés legalább háromhónapos megszüntetésének kardiovaszkuláris kimenetelre gyakorolt hatását vizsgálta 75 évnél idősebb egyének körében. Mintegy 120 173 beteget követtek átlagosan 2,4 évig, akik közül 17 204 egyén (14,3%) szakította meg a lipidcsökkentő kezelést és ezen egyének közül 5396-nál következett be kardiovaszkuláris esemény. A vizsgálatok alapján a statinkezelés megszakítása primer prevencióban betegeknek 33%-kal növeli a bármely kardiovaszkuláris esemény miatti kórházi felvétel rizikóját, míg 46%-kal nő a koronária- és 26%-kal a cerebrovaszkuláris események miatti hospitalizáció kockázata. Ezek az adatok is megerősítik azt, hogy a 75 év feletti korosztálynál az LDL-csökkentés az a betegek életminősége és élettartama szempontjából is meghatározó (33). A folyamatban lévő STAtins in Reducing Events in the Elderly (STAREE) tanulmány remélhetőleg fontos információkat fog szolgáltatni a 70 évnél idősebb egyének lipidcsökkentő terápiáját,

3. TÁBLÁZAT: DYSLIPIDAEMIA KEZELÉSÉRE VONATKOZÓ ESC/EAS 2019 AJÁNLÁS IDŐS (65 ÉV FELETTI) EGYÉNEKNÉL

AJÁNLÁS	OSZTÁLY	EVIDENCIA SZINT
ATEROSZKLEROTIKUS CV-BETEGSÉGBEN SZENVEDŐ IDŐS EMBEREKNÉL UGYANAZ A STATINTERÁPIA JAVASOLT, MINT A FIATALABBAKNÁL.	I	A
75 ÉVNÉL FIATALABB EGYÉNEKNÉL A STATINTERÁPIA PRIMER PREVENCIÓBAN A RIZIKÓKATEGÓRIÁTÓL FÜGGŐEN JAVASOLT.	I	A
A STATINKEZELÉS ELKEZDÉSE 75 ÉVNÉL IDŐSEBB EGYÉNNÉL PRIMER PREVENCIÓBAN MEGFONTOLANDÓ, HA NAGY, VAGY A NAGYON NAGY RIZIKÓ KATEGÓRIÁBA TARTOZIK.	IIb	B
KISDÓZISÚ STATINKEZELÉS JAVASOLT, HA SZIGNIFIKÁNS VESEFUNKCIÓ-KÁROSODÁS, VAGY GYÓGYSZER-INTERAKCIÓ ÉSZLELHETŐ ÉS A STATIN DÓZISÁT FEL KELL TITRÁLNI A CÉLÉRTÉK ELÉRÉSÉIG.	I	C

valamint életminőségére és túlélésére vonatkozóan (34).

### KÖVETKEZTETÉSEK

A kérdés fontosságát felismerve az Európai Atherosclerosis Társaság és Kardiológus Társaság legújabb, a dyslipidaemiák kezelésére vonatkozó ajánlásában azt javasolja, hogy az arterioszklerotikus kardiovaszkuláris betegségben szenvedő idős egyének számára ugyanaz a statinterápia javasolt, mint a fiatalabbaknak, amelyet la típusú evidenciaként ajánl. A 75 évnél fiatalabb egyéneknek a statinterápia primer prevencióban a rizikó kategóriától függően javasolt (Ia). A 75 évnél idősebb egyének statinkezelése primer prevencióban nagyon nagy, vagy nagy kardiovaszku-

lár rizikó esetén megfontolandó (IIb), míg kis dózisú statinkezelés javasolt, ha szignifikáns vesefunkció károsodás vagy gyógyszer-interakció észlelhető, valamint a statin dózist fel kell titrálni a célérték eléréséig (IC) (35) (3. táblázat). Úgy gondoljuk, hogy ezen ajánlásokat szem előtt tartva, a háziorvos és szakorvos kollégák az idősebb korosztály számára is hatékony és biztonságos lipidcsökkentő kezelést biztosíthatnak Magyarországon.

*Köszönetnyilvánítás: A publikáció elkészítését a GINOP-2.3.2-15-2016-00005 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.*

### IRODALOM

- Sniderman A, Durrington P. Facts: Hyperlipidemia 2010.
- Kastelein JJ. The future of best practice. *Atherosclerosis* 1999; 143(Suppl 1): S17–21.
- Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Harris T, Ferrucci L, Glynn RJ, et al. Clarifying the direct relation between total cholesterol levels and death from coronary heart disease in older persons. *Ann Intern Med* 1997; 126(10): 753–60.
- Ravnskov U, Diamond DM, Hama R, Hamazaki T, Hammarskjöld B, Hynes N, et al. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. *BMJ Open* 2016; 6(6): e010401.
- Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O, et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997; 96(12): 4211–8.
- Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998; 129(9): 681–9.
- Hunt D, Young P, Simes J, Hague W, Mann S, Owensby D, et al. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: Results from the LIPID trial. *Ann Intern Med* 2001; 134(10): 931–40.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(20): 1301–7.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TextCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*. *JAMA* 1998; 279(20): 1615–22.
- Kulbertus H, Scheen AJ. [The PROSPER Study (PROspective study of pravastatin in the elderly at risk)]. *Rev Med Liege* 2002; 57(12): 809–13.
- Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370(9602): 1829–39.
- Braunwald E. Reduction of LDL-cholesterol: important at all ages. *Eur Heart J* 2016; 37(25): 1982–4.
- Savarese G, Gotto AM, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(22): 2090–9.
- Orkaby AR, Gaziano JM, Djousse L, Driver JA. Statins for

Primary Prevention of Cardiovascular Events and Mortality in Older Men. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65(11): 2362–8.

15. Ramos R, Comas-Cufi M, Martí-Lluch R, Balló E, Ponjoan A, Alves-Cabrata L, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study. *BMJ* 2018; 362: k3359.

16. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, Cosin-Aguilar J, Koylan N, Luo D, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation* 2007; 115(6): 700–7.

17. Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical Bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(1): 37–45.

18. Koren MJ, Feldman T, Mendes RA. Impact of high-dose atorvastatin in coronary heart disease patients age 65 to 78 years. *Clin Cardiol* 2009; 32(5): 256–63.

19. Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, Bittner V, Welty FK, Investigators TINTSSCa. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2007; 147(1): 1–9.

20. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753): 1670–81.

21. Collaboration CT. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019; 393(10170): 407–15.

22. Mutez E, Duhamel A, Defebvre L, Bordet R, Destée A, Kreisler A. Lipid-lowering drugs are associated with delayed onset and slower course of Parkinson's disease. *Pharmacol Res* 2009; 60(1): 41–5.

23. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129(25 Suppl 2): S1–45.

24. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380(9841): 581–90.

25. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD004816.

26. Forman DE, Rich MW, Alexander KP, Zieman S, Maurer MS, Najjar SS, et al. Cardiac care for older adults. Time for a new paradigm. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(18): 1801–10.

27. Dodson JA, Geda M, Krumholz HM, Lorenze N, Murphy TE, Allore HG, et al. Design and rationale of the comprehensive evaluation of risk factors in older patients with AMI (SILVER-AMI) study. *BMC Health Serv Res* 2014; 14: 506.

28. Jacobson TA. Overcoming 'ageism' bias in the treatment of hypercholesterolaemia: a review of safety issues with statins in the elderly. *Drug Saf* 2006; 29(5): 421–48.

29. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352(14): 1425–35.

30. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, 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(19): 2437–45.

31. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350(15): 1495–504.

32. Nanna MG, Navar AM, Wang TY, Mi X, Virani SS, Louie MJ, et al. Statin Use and Adverse Effects Among Adults >75 Years of Age: Insights From the Patient and Provider Assessment of Lipid Management (PALM) Registry. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(10).

33. Giral P, Neumann A, Weill A, Coste J. Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France. *Eur Heart J* 2019.

34. Lacaze P, Woods R, Zoungas S, McNeil J, Group AI, Biobank AHA, et al. The genomic potential of the Aspirin in Reducing Events in the Elderly and Statins in Reducing Events in the Elderly studies. *Intern Med J* 2017; 47(4): 461–3.

35. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019 Aug 31. pii: ehz455. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. [Epub ahead of print]

# METABOLIZMUS

A MAGYAR ATHEROSCLEROSIS TÁRSASÁG HIVATALOS FOLYÓIRATA



**Látogasson el weboldalunkra, ahol sok aktualitás mellett további szakmai anyagokat talál:**

- összefoglaló közlemények, szakcikkek,
- hazai és kongresszusi beszámolók
- videointerjúk belföldi és külföldi szak-kintélyekkel,
- videoutdóítások belföldi és külföldi kongresszusokról
- szakmai hírek,
- aktuális események

[www.metabolizmusonline.hu](http://www.metabolizmusonline.hu)