

Vérzsírcsökkentők szerepe a terápiában

Paragh György dr., Balogh Zoltán dr.

Debreceni Egyetem OEC, I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

Az epidemiológiai, primer és szekunder prevenciós tanulmányok alapján ma már egyértelmű, hogy a koleszterinszint csökkentésével kedvezően lehet befolyásolni mind a kardiovaszkuláris mortalitást, mind a betegek összhalálózását. A Heart Protection Study eredményei azt igazolták, hogy a nagy rizikójú csoportban alkalmazott napi 40 mg simvastatin szignifikánsan csökkentette a vaszkuláris események előfordulása mellett az összhalálózást is. A korábbi primer és szekunder prevenciót felváltotta a betegek személyre szabott komplex rizikóbecslése, amely kis, közepes és nagy rizikójú csoportot különít el, ennek megfelelően különböznek az LDL-célértékek. Az utóbbi években elfogadottá vált a betegek holisztikus szemléletű, az összes ismert rizikófaktort egyidejűleg megszüntető terápia igénye.

A rizikótényezők szerepe a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában

A koleszterinszint jelentősége

A Framingham-tanulmány során igazolódott az ún. rizikótényezők – ezek között a magas koleszterinszint – szerepe a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában (1). Az 1960-as években az Egyesült Államokban 7,8 mmol/l-ben definiálták a koleszterinszint felső és 6,5 mmol/l-ben alsó határértékét. 1970-ben közölt Seven Countries tanulmány azt mutatta, hogy azokban az országokban, ahol a lakosság koleszterinszintje magasabb, a kardiovaszkuláris halálozás jóval nagyobb azokhoz az országokhoz képest, ahol a koleszterinszint alacsonyabb volt (2).

Az 1980-as években a *Multiple Risk Factor Intervention Trial* arra mutatott rá, hogy a korábban megadott normál koleszterinértékek nem tarthatók, hiszen a 7,8 mmol/l-es érték mellett négyszeres, a 6,5 mmol/l-es érték mellett kétszeres volt a kardiovaszkuláris halálozás az 5,2 mmol/l-es koleszterinértékhez képest (3). Ezért 1988-ban az Európai Atherosclerosis Társaság a korábban megadott normál koleszterinértékeket módosította és 30 éves életkor alatt normál értéknek a 4,7 mmol/l vagy az alatti, 30 éves kor felett az 5,2 mmol/l vagy az alatti értéket határozta meg (4). A primer prevenciós tanulmányok közül a Helsinki Heart Study az elsők között hívta fel a figyelmet arra, hogy a lipidfrakciók közül a koleszterinen kívül a HDL-nek és a trigliceridnek is szerepe lehet az ateroszklerózis kialakulásában (5). Ezt Később a VA-HIT-tanulmány is igazolta, hogy a HDL-emelkedés csökkenti a kardiovaszkuláris események kialakulását (6). A lipidparaméterek közül az alacsony HDL-szint mutatja a legszorosabb összefüggést az iszkémiás szívbetegeggel és a szívinfarktus bekövetkezé-

sét illetően háromszor jobb előrejelzőnek bizonyult, mint a többi lipidparaméter (7). Ezek alapján szintén módosítani kellett a korábbi HDL-normálértékeket. 1992-ben az Európai Atherosclerosis Társaság férfiak számára 1 mmol/l, nők számára 1,2 mmol/l vagy afeletti értéket határozott meg a kívánatos értéknek a korábbi 0,9 mmol/l, illetve az 1,16 mmol/l-es értékhez képest (8).

A trigliceridek szerepe

A Helsinki Heart Study-n kívül a PROCAM-tanulmány is arra hívta fel a figyelmet, hogy a trigliceridek is szerepet játszhatnak az érlemezés kialakulásában (9). *Hokanson és Austin* 17 prospektív, összesen közel 57 ezer beteget magába foglaló tanulmány metaanalízisét elvégezve arra a következtetésre jutott, hogy 1 mmol/l-es trigliceridcsökkenés férfiakban 30%-kal, nőkben 75%-kal csökkenti a kardiovaszkuláris rizikót (10). Ezen eredmények is hozzájárultak ahhoz, hogy a korábbi 2,3 mmol/l-es vagy az alatti normálértéknek megadott triglicerid-határértéket 1,7 mmol/l-re csökkentették (11).

A korai primer prevenciós tanulmányok azt bizonyították, hogy a koleszterin, triglicerid és a HDL egyaránt szerepet játszik a kardiovaszkuláris események kialakulásában, azonban az alkalmazott lipidcsökkentő kezelés a kardiovaszkuláris események csökkentése mellett kétélyeket támasztottak az összhalálózást illetően.

A statinok jelentősége a kezelésben

A statinokkal végzett vizsgálatok

Az 1988–1989-ben forgalomba került statinok a lipidcsökkentő kezelést forradalmasították. Jóval hatékonyabbak az összkoleszterin és LDL-koleszterin-

1. táblázat: GREACE-vizsgálat

LDL csökkenés	LDL csökkenés tartama	ISZB-rizikó csökkenés	Stroke-rizikó csökkenés
1,0 mmol/l	1 év	11%	10%
1,0 mmol/l	2 év	24%	
1,0 mmol/l	3-5 év	33%	
1,0 mmol/l	5 év	36%	
1,8 mmol/l		61%	17%

csökkentés terén, mint a korábbi készítmények. A statinokkal végzett vizsgálatok közül jelentős, a lipid-csökkentő terápiás szemléletünket alapvetően befolyásoló tanulmány volt a Scandinavian Simvastatin Survival Study, amelyben azt igazolták, hogy a definitív koronáriabetegeknél alkalmazott simvastatin kezelés az összhálozás rizikóját 30%-kal, a kardiovaszkuláris rizikóját 42%-kal csökkenti (12).

A primer prevenció WOSCOPS és az AFCAPS/ TexCAPS-tanulmány azt igazolta, hogy a koronáriabetegség nélküli személyeknek adott statin is jelentős mértékű kardiovaszkuláris eseménycsökkenést, valamint a WOSCOPS-tanulmányban 22%-os összhálozás-csökkenést eredményez (13, 14). A fenti és egyéb tanulmányokban a cukorbetegek számára a lipidcsökkentő kezelés nagyobb haszonnal járt, mint a nem-diabéteses populációban. Ezen vizsgálatok után a gyógyszerceégektől függetlenül szervezett HPS- és GREACE-tanulmány azért volt jelentős, mert eredményeivel alátámasztotta a statinok kedvező hatását a klinikai végpontokra.

A HPS-tanulmányban mintegy 20.500 beteget kezeltek 5 éven keresztül napi 40 mg simvastatinnal és azt találták, hogy az összes vizsgált klinikai végpontban szignifikánsan kedvezőbb eredményt kaptak a placebo-csoporthoz képest (15). Ennek alapján sokan azt fogalmazták meg, hogy minden olyan betegnek, akinek a 10 éven belüli ISZB rizikója 20% feletti, vagy

2. táblázat: GREACE-vizsgálat: relatív rizikócsökkenés

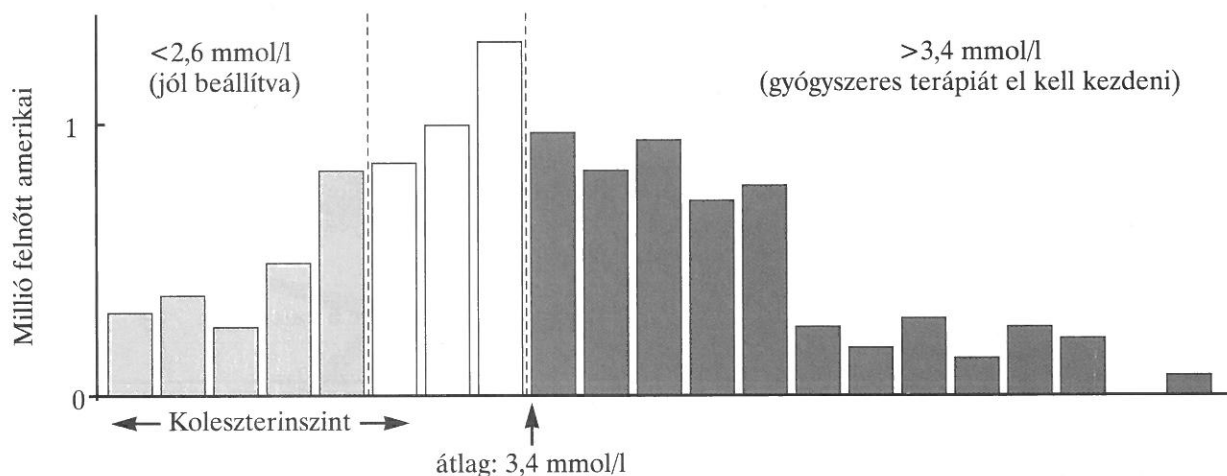
Összmortalitás	43%
Koronáriumortalitás	47%
Nemfatális MI	59%
Instabil angina	52%
PTCA/CABG	51%
CHF	50%
Stroke	47%

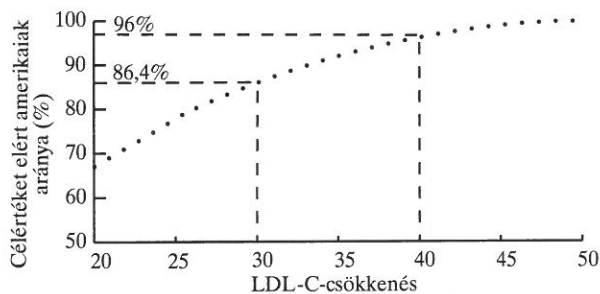
akinek diabetes mellitusa van, vagy előzményében hipertónia szerepel, napi 40 mg simvastatin ajánlott függetlenül a kiindulási összkoleszterin és LDL-koleszterinszinttől.

A GREACE-tanulmányban azt vizsgálták, hogy a szokványosan kezelt betegcsoporthoz képest hogyan változik az LDL-célértéket elért betegek klinikai kimenetele (1. táblázat). Az 1600, 3 évig kezelt betegnél azt találták, hogy viszonylag kis dózisu, átlagosan napi 24 mg atorvastatin elegendő volt a célérték eléréséhez. Minden klinikai végpontban az előző vizsgálatokhoz képest is sokkal markánsabb, kedvező eredményt kaptak (2. táblázat) (16). Az akut kardiovaszkuláris események kimenetelét jelentős mértékben befolyásolta az urgens perkután koronária-intervenció (PCI) bevezetése.

Az utóbbi évtizedben az Egyesült Államokban, de hazánkban is jelentősen nőtt ezen beavatkozások száma. Azonban komoly probléma az, hogy a PCI után a betegek jelentős részénél 3-6 hónapon belül restenosis alakul ki, amely ismételt akut kardiovaszkuláris eseményt generálhat. Ezért volt érdekes a LIPS-vizsgálat, amelyben primer PCI-n átesett betegeket napi 2x40 mg fluvastatinnal kezelve azt vizsgálták, hogy a major kardiovaszkuláris események hogyan változnak, hiszen ezek csökkenése indirekt módon a restenosis csökkenésének a jelzője. Azt találták, hogy 22%-kal csökkent a major kardiovaszkuláris események száma a kezelt csoportban a nem kezeltéhez képest. Érdekes megfigyelés volt az, hogy a

1. ábra: A koszorúérbetegek átlagos LDL-koleszterinszintje amerikai felmérés alapján. Forrás: NHANES III., 2. fázis, 1988-1994 (8476 amerikai lakos szűrése alapján)





2. ábra: Az LDL-koleszterincsökkentés mértéke és a célértéket elért betegek száma közötti összefüggés. Forrás: NHANES III., 2. fázis, 1988–1994 (8476 amerikai lakos szűrése alapján)

magas rizikójú, többér-betegek, illetve a cukorbeteg számára még nagyobb haszonnal járt a fluvasztatin alkalmazása (17).

A terápia hasznát nagyban befolyásolja az, hogy a betegek elérik-e azokat a terápiás célértékeket, amely mellett optimális a klinikai kimenetel. *Jacobson és mtsai.* amerikai koronáriabetegeken történt vizsgálataik során azt észlelték, hogy a betegek nagy részének az átlagos LDL-koleszterinszintje 3,4 mmol/l (1. ábra). Ilyen átlagos LDL-koleszterinszintű betegek-nél 30%-os LDL-csökkenés azt eredményezi, hogy a betegek 86%-a, míg 40%-os LDL-csökkenésnél a betegek 96%-a eléri a kívánt célértéket (18) (2. ábra).

A *GOALLS*-vizsgálatban arra voltak kíváncsiak, hogy a simvastatinnal kezelt betegek hány százaléka éri el a célértéket napi 20 és 80 mg simvastatin alkalmazása mellett. A 198 koronáriabeteg kiindulási LDL-koleszterinszintje 3–4,7 mmol/l között volt, ami reprezentálja a kardiovaszkuláris betegségben leggyakrabban előforduló kiindulási LDL-koleszterinértéket. A 14 hetes kezelés során azt tapasztalták, hogy a 20–80 mg simvastatin mellett az LDL-koleszterin 41%-kal, az összkoleszterin 28%-kal, az apo-B 31%-kal, a trigliceridszint 16%-kal csökkent, míg a HDL szérumszintje 5,5%-kal és az apo-A₁-é 4%-kal növekedett. Ezen LDL-koleszterinszint csökkenése napi 20 mg simvastatin mellett azt eredményezte, hogy a betegek 72,4%-a elérte a 2,6 mmol/l-es és 92,7%-a a 3 mmol/l-es célértéket. Csak a betegek 14%-ának volt szüksége napi 80 mg simvastatin alkalmazására az LDL-célérték eléréséhez (17).

Law és mtsai. 58 tanulmány metaanalízisét elvégezve azt igazolták, hogy 1 mmol/l-es LDL-szint csökkenés az első évben 11%-kal csökkenti az ISZB rizikóját és 10%-kal a stroke rizikóját, a második évben 24%-kal, a harmadik-ötödik évben 33%-kal, az ötödik év után pedig 36%-kal csökkenti az ISZB rizikóját, míg az 1,8 mmol/l-es LDL-csökkenés 61%-os ISZB-rizikócsökkenést és 17%-os stroke-rizikócsökkenést hozott létre (20) (3. táblázat).

A tanulmányok okozta szemléletváltozás

Ezek a tanulmányok módosították a korábbi szemléletünket és 1988-ban az ATP I, 1993-ban az ATP II,

3. táblázat: 58 tanulmány metaanalízise alapján megállapítható LDL-csökkenés és ISZB-rizikócsökkenés közötti kapcsolat

LDL csökkenés	LDL csökkenés tartama	ISZB-rizikó csökkenés	Stroke-rizikó csökkenés
1 mmol/l	1 év	11%	10%
1 mmol/l	2 év	24%	
1 mmol/l	3–5 év	33%	
1 mmol/l	5 év	36%	
1,8 mmol/l		61%	17%

2001-ben az ATP III tartalmazta azokat a szemléletváltozásokat, amelyek beépültek a tanulmányok tapasztalatai alapján (11, 21, 22) (4. táblázat). Ezen tanulmányok együttes eredményeként a legutóbbi ajánlások felismerték azt, hogy az ISZB kialakulása komplex folyamat. Több rizikótényező együttes eredményeként alakul ki a legtöbb betegben, ezért a terápia tervezésénél figyelembe kell venni a beteg rizikóstátuszát, és attól függően kell meghatározni a terápiás célértékeket. Ez alapján magas, közepes és kis rizikójú csoportokat különíthetünk el. Az amerikai ajánlás alapján azok a betegek, akiknek az akut kardiovaszkuláris esemény rizikója 10 éven belül 20% feletti a nagyrizikójú csoportba tartoznak, míg az európai ajánlás szerint azon betegek tartoznak a nagyrizikójú csoportba, akiknek a 10 éven belüli akut kardiovaszkuláris halálozásuk 5% feletti. A közepes rizikójú csoportba az amerikai ajánlás alapján 20% és 10% közötti, míg az alacsony rizikójú csoportba a 10% alatti rizikóval rendelkező személyek tartoznak. A nagyrizikójú csoportban a 2,6 mmol/l-es, a közepesben a 3,4 mmol/l-es, míg az alacsony rizikójúban a 4,1 mmol/l-es LDL-koleszterin a célérték (5. táblázat).

4. táblázat: Az egyes tanulmányok nyújtotta bizonyítékok hatása a terápiás szemléletünk változására, amelynek eredményeként ATP I, ATP II, ATP III ajánlás született

1970	ATP I 1988	ATP II 1993	ATP III 2001	jövő ?
Framingham	Angio-gráfiai vizsgálatok	4S		
MRFIT	FATS	WOSCOPS		
LRC-CPPT	POSCH			
	SCOR	CARE	HPS	
	STARS	LIPID		
Coronary Drug Project	Ornish		ALLHAT	
Helsinki	MARS	AFCAPS/		
Heart Study	Meta-analízis	TexCAPS	PROSPER	
CLAS (angio)	Holme, Rossouw	VA-HIT	ASCOT	

5. táblázat: Különböző célértékek a három kockázati kategóriában

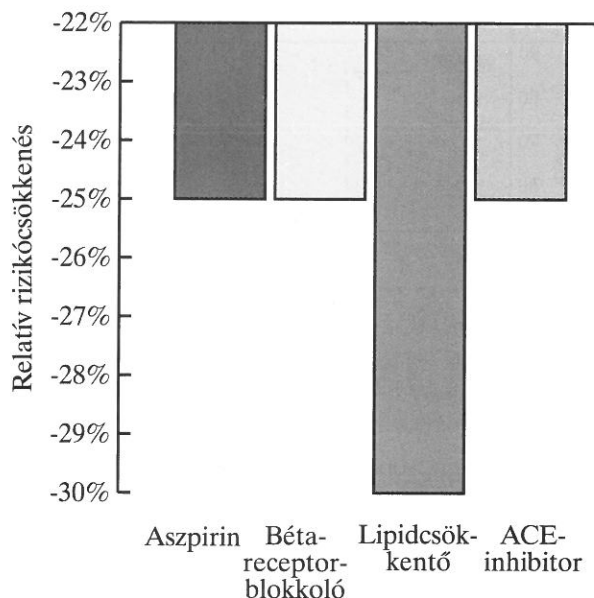
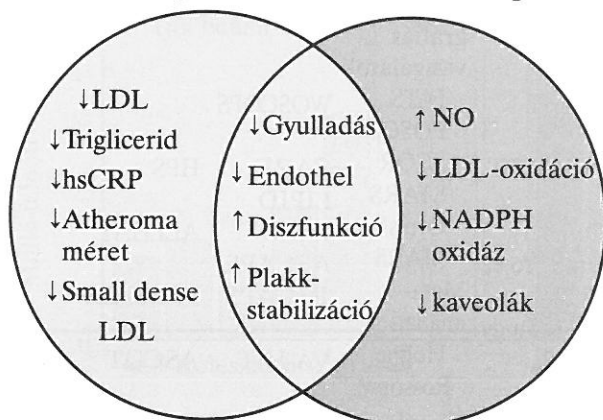
Kockázati kategória	Célérték	LDL-C Koleszterin (mmol/l)	Koleszterin (mmol/l)
I.	ISZB és ISZB ekvivalensek, kockázat 20%	2,6	4,0
II.	2 vagy több rizikófaktor, kockázat 10-20%	3,4	5,2
III.	0-1 kockázati tényező kockázat <10%	4,1	6,5

lázat). Yusuf korábbi vizsgálatai alátámasztják azt a szemléletet, hogy az érlemeszesedés folyamatában több tényező együttes kezelése fontos. Az aszpirin, béta-receptor-blokkoló és ACE-inhibitor alkalmazása önmagában, külön-külön, mintegy 25%-kal csökkenti a stroke, a kardiovaszkuláris és összhálalozás együttes rizikóját, míg az 1,5 mmol/l-t meghaladó mértékű LDL-koleszterincsökkenéssel járó lipidcsökkentő kezelés önmagában 30%-kal (23) (3. ábra). Ezen kedvező eredmények hátterében a lipidcsökkentő gyógyszerek (elsősorban a statinok) lipidekre kifejtett hatásai mellett az ún. pleiotróp hatásoknak is fontos szerepe lehet (4. ábra). Ezen ismeretek birtokában Wald és mtsai. azt ajánlották, hogy a betegek életkilátásainak javítása érdekében szükséges lenne olyan kombinált terápia alkalmazása, amely együttesen tartalmazza az A típusú evidenciával igazolt, a klinikai végpontokra kedvező hatást kifejtő gyógyszereket. Így statin, thiazid, béta-receptor-blokkoló, ACE-gátló, vagy angiotenzin-receptor-blokkoló, folsav és aszpirin együttes alkalmazását javasolja polipill formájában.

Számításaik szerint az ISZB rizikója 88%-kal, a stroke rizikója 80%-kal csökkenthető lenne. Ajánlásaik szerint minden 55 év utáni betegnek szednie kellene ezeket a gyógyszereket függetlenül attól, hogy van-e valamilyen klinikai tünete. Ennek eredménye-

4. ábra: A statinok ateroprotektív hatása

HMG-CoA-dependens HMG-CoA-independens



3. ábra: Relatív rizikócsökkenés stroke-, kardiovaszkuláris- és összhálalozás alapján

ként a betegek 1/3-ánál 11 évvel lehetne meghosszabbítani az ISZB-mentes periódust (5. ábra). Ezen ajánlásuk alapján az is nyilvánvaló, hogy az ISZB-ben szenvedő betegeknek történő alkalmazás pedig még nagyobb mértékben csökkenthetné az akut kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris események rizikóját (24). Amennyiben figyelembe vesszük ezeket az ajánlásokat és a mindennapi klinikai gyakorlatban alkalmazzuk ezeket lehetőséget teremtünk arra, hogy hazánkban is jelentős mértékben csökkenjen az akut kardiovaszkuláris események gyakorisága és az akut kardiovaszkuláris halálozás.

5. ábra: A korábbi prospektív tanulmányok alapján kardiovaszkuláris rizikót csökkentő gyógyszerek (polipill) együttes alkalmazásának klinikai haszna

Polipill

Statin (10 mg atorvastatin vagy 40 mg simvastatin)
 Thiazid, β-receptor-blokkoló,
 ACE-gátló vagy AT₁-receptor-blokkoló
 Folsav 0,8 mg
 Aszpirin 75 mg

↓

ISZB	88%	csökkenés
Stroke	80%	csökkenés

– 55 év után mindenki szedje ennek eredményeként: 1/3-ának 11 év ISZB-mentes
 – ISZB-ben szenvedő szedje

- Irodalom: 1. Kannel WB, Dawber TR, Friedman GD, et al. Risk factors in Coronary Heart Disease. An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1964; 61: 888–899. – 2. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970; 41 (Suppl 1): 11–21. – 3. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial: Risk factor changes and mortality result. *JAMA* 1982; 248: 1465–77. – 4. Study Group European Atherosclerosis Society: The recognition and management of hyperlipidaemia in adults; A policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 1988; 9: 571. – 5. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. The Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidaemia. Safety of treatment, changes in risk factors and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237–45. – 6. 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. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–8. – 7. Franceschini G. Epidemiologic evidence for high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2001; 88 (Suppl 1): S9–13. – 8. EAS. Prevention of coronary heart disease: scientific background and new clinical guidelines, Recommendations of the European Atherosclerosis Society prepared by the International Task Force for Prevention of CHD. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1992; 2: 113. – 9. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl A): A2–11. – 10. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213–9. – 11. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 19: 2486–97. – 12. 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: 1383–9. – 13. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301–7. – 14. 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. – 15. 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. – 16. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREACE Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study. *Curr Med Res Op* 2002; 18: 220–8. – 17. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 3215–22. – 18. Jacobson TA, Griffiths GG, Varas C, et al. Impact of evidence-based „clinical judgment” on the number of American adults requiring lipid-lowering therapy based on updated NHANES III data. *National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med* 2000; 160: 1361–9. – 19. Garmendia F, Brown AS, Reiber I, Adams PC. Attaining United States and European guideline LDL-cholesterol levels with simvastatin in patients with coronary heart disease (the GOALLS study). *Curr Med Res Opin* 2000; 16: 208–219. – 20. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1–7. – 21. Ernst ND, Cleeman J, Mullis R, et al. The National Cholesterol Education Program: implications for dietetic practitioners from the Adult Treatment Panel recommendations. *J Am Diet Assoc* 1988; 88: 1401–8, 1411. – 22. National Cholesterol Education Program. Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). National Institutes of Health, NIH Publication No. 93-3095. *Circulation* 1993; 89: 1329–1445. – 23. Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet* 2002; 360: 2–3. – 24. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419.

Felhívás

Új, kétéves, Paul Völgyesi-féle kínai orvoslási tanfolyam indul szeptemberben.

Elmélet + gyakorlat + szakirodalom.

Bővebb információ: 06-30/355-6821 + www.szakember.hu/elobiologia