

PARAGH GYÖRGY DR., KÖBLING TAMÁS DR.

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. Belklinika, Debrecen

MIÉRT VAN SZÜKSÉG AZ EDDIGINÉL HATÉKONYABB LIPIDCSÖKKENTŐ TERÁPIÁRA?

LIPIDOLÓGIA

AZ ATEROSZKLERÓZIS KIALAKULÁSÁBAN IGEN NAGY SZEREPE VAN AZ LDL-KOLESZTERIN SZINTNEK. AZ UTÓBBI IDŐBEN SZÁMOS TANULMÁNY IGAZOLTA, HOGY AZ ALACSONYABB LDL-KOLESZTERINSZINT ELÉRÉSE NEM CSUPÁN LASSÍTJA AZ ATEROSZKLERÓZIS PROGRESSZIÓJÁT, HANEM VISSZA IS FORDÍTHATJA AZT. AZ ÚJABB VIZSGÁLATOK EGYRE ALACSONYABB LDL-KOLESZTERIN-CÉLTARTOMÁNYOK ELÉRÉSÉT JAVASOLJÁK. ENNEK ELLENÉRE MIND A NEMZETKÖZI, MIND A HAZAI VIZSGÁLATOK AZT BIZONYÍTOTTÁK, HOGY A BETEGEK JELENTŐS RÉSE NEM ÉRI EL A TERÁPIÁS CÉLÉRTÉKET. ENNEK OKA RÉSZBEN AZ, HOGY A LEGHATÉKONYABB LIPIDCSÖKKENTŐK, A STATINOK ALKALMAZÁSÁKOR SOKSZOR A NAGYOBB DÓZISOK ADÁSÁVAL BIZTOSÍTHATJUK A KIINDULÁSI KOLESZTERIN OLYAN MÉRTÉKŰ CSÖKKENÉSÉT, AMELY AZ LDL-CÉLÉRTÉKHEZ VEZET. A STATINOK DÓZISÁNAK EMELÉSE VISZONT NŐVELI A NEM KÍVÁNT MELLÉKHATÁSOKAT. ENNEK KIKÜSZÖBÖLÉSÉRE NAPJAINKBAN MÁR OLYAN ÚJ ÉS HATÉKONY KÉSZÍTMÉNYEK IS RENDELKEZÉSÜNKRE ÁLLNAK, MINT PL. A ROSUVASTATIN, AMELYEK MÁR KIS DÓZISBAN ALKALMAZVA NAGYMÉRTÉKBEN KÉPESEK CSÖKKENTENI AZ LDL-KOLESZTERINSZINTET. AZ EFFEKTÍVEBB LIPIDCSÖKKENTÉS ÉRDEKÉBEN A LIPIDCSÖKKENTŐ SZEREKET KOMBINÁCIÓBAN IS ALKALMAZHATJUK. A LEGTÖBB TAPASZTALAT EZIDÁIG A STATIN + FIBRÁT KOMBINÁCIÓVAL KAPCSOLATBAN ÁLL RENDELKEZÉSRE, AMELYNEK HOSSZÚ TÁVÚ MELLÉKHATÁSOKÉNT MYOPATHIA ÉS HEPATHOPATHIA ALAKULHAT KI. EGY MÁSIK, SOKKAL BIZTONSÁGOSABB LEHETŐSÉG A STATIN + EZETIMIB KOMBINÁCIÓ: A STATINOK KEZDŐ DÓZISÁNAK AZ EZETIMIBBEL VALÓ EGYÜTTES ALKALMAZÁSA OLYAN MÉRTÉKŰ LDL-KOLESZTERINCSÖKKENÉST EREDMÉNYEZ, MINTHA A STATIN MAXIMÁLIS DÓZISBAN ALKALMAZTUK VOLNA. A KORSZERŰ LIPIDCSÖKKENTŐ TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK ALKALMAZÁSÁVAL LASSÍTHATJUK AZ ATEROSZKLERÓZIS FOLYAMATÁT ÉS CSÖKKENTHETJÜK A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK KIALAKULÁSÁNAK KOCKÁZATÁT.

KULCSSZAVAK: LIPID-CSÖKKENTŐ TERÁPIA, STATINOK, TERÁPIÁS CÉLÉRTÉK

WHY DO WE NEED MORE EFFICIENT LIPID-LOWERING THERAPY? CARDIOVASCULAR AND CEREBROVASCULAR EVENTS DUE TO ATHEROSCLEROSIS ARE SOME OF THE LEADING CAUSES OF DEATH IN CIVILIZED EUROPEAN COUNTRIES. HIGH LEVELS OF LDL-CHOLESTEROL PLAY A MAJOR ROLE IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS. SEVERAL STUDIES HAVE SHOWN THAT LOWER LDL-CHOLESTEROL LEVELS NOT ONLY SLOW DOWN THE PROGRESSION OF ATHEROSCLEROSIS, BUT MAY EVEN REVERSE ITS COURSE. THIS IS ONE OF THE REASONS WHY LOWERING OF LDL-CHOLESTEROL LEVEL DECREASES BOTH THE INCIDENCE OF CARDIOVASCULAR DISEASES AND TOTAL MORTALITY. RECENT STUDIES SUGGEST LOWER AND LOWER LDL-CHOLESTEROL TARGET RANGES, HOWEVER, INTERNATIONAL EPIDEMIOLOGIC STUDIES INCLUDING OURS SHOW THAT MOST PATIENTS NEVER ACHIEVE THESE THERAPEUTIC TARGET PARAMETERS. THIS IS PARTLY DUE TO THE FACT THAT THE RECOMMENDED LDL-CHOLESTEROL TARGET VALUES CAN ONLY BE ENSURED USING HIGHER DOSES OF STATINS, WHICH IN TURN INCREASE THE APPEARANCE OF UNDESIRABLE SIDE EFFECTS. TO AVOID THIS, WE NOW HAVE SOME NEW AND HIGHLY EFFICIENT DRUGS, SUCH AS ROSUVASTATIN, WHICH CAN LOWER LDL-CHOLESTEROL VALUES EVEN IN SMALLER DOSES. ANOTHER APPROACH TO EFFECTIVELY DECREASE LIPID LEVELS IS COMBINATION THERAPY. UNTIL NOW, THE MOST EXPERIENCE WE HAD WITH STATIN + FIBRATE COMBINATION, WITH LONG-TERM SIDE EFFECTS LIKE MYOPATHY AND HEPATOPATHY. A MUCH SAFER COMBINATION IS STATIN + EZETIMIBE: USING THE RECOMMENDED INITIAL DOSES OF STATINS TOGETHER WITH EZETIMIBE RESULTS IN THE SAME DEGREE OF LDL-CHOLESTERON DECREASE AS WITH MAXIMUM DOSE STATIN ALONE. MODERN LIPID-LOWERING THERAPY CAN LOW DOWN THE PROGRESSION OF ATHEROSCLEROSIS AND CAN MODERATE THE RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASES.

KEYWORDS: LIPID-LOWERING THERAPY, STATINS, CHOLESTEROL TARGET RANGE

Az ateroszklerózis kialakulásában igen jelentős szerepe van az úgynevezett veszélyeztetettségi tényezőknek. Ezen veszélyeztetettségi tényezők közül is kiemelt szereppel bír a lipidabnormalitás. Walton a korábbi lipidekkel végzett tanulmányok alapján 1975-ben alakította ki a lipidteóriát, amelynek a lényege az, hogy nagy mennyiségű keringésben lévő LDL direkt károsítja az endothelt, megváltoztatja annak permeabilitását, ennek eredményeként az LDL jelentős része a subendothelialis térbe kerül, ott oxidálódik. Az oxidált LDL magas lizolecitin tartalma miatt a keringésben lévő monocitákra, makrofágokra, kemotaktikus, kemosztatikus hatást fejt ki, ezáltal elősegíti azok subendothelialis térben történő felhalmozódását. A makrofág aktiváció eredményeként felszabaduló szabad gyökök további LDL-oxidációt eredményeznek, amelyek következtében nő a módosult LDL mennyisége, ezen LDL-részecskéket a makrofágok felszínén megjelenő scavenger receptorokon keresztül veszik fel a makrofágok, miközben azokat felhalmozzák és úgynevezett habos sejtekké alakulnak (1).

A lipidteória létjogosultságát bizonyítják a több ezer betegen végzett primer és szekunder prevenciók tanulmányok, amelyek azt mutatták, hogy az LDL-koleszterin csökkentése mind a kardiovaszkuláris, mind az összhalálozás rizikójának szignifikáns csökkenését eredményezte. Az ASCOT-, AFCAPS-, WOSCOPS-tanulmányok primer prevenciók tanulmányok későbbi elemzése azt mutatták, hogy az LDL-koleszterincsökkentés és a kardiovaszkuláris események gyakorisága között lineáris kapcsolat van (2, 3). Ugyanakkor a korábbi tanulmányok arra is felhívták a figyelmet, hogy a hatékony lipidcsökkentő kezelés megtervezéséhez nélkülözhetetlen a beteg rizikóstátuszának ismerete. Ezért 2001-ben az amerikai ATP-III és 2003-ban az európai SCORE-ajánlás a betegeket három rizikó kategóriába sorolta, és a rizikóstátustól függően ajánlotta a terápiás célértéket (4, 5). Magas, közepes és alacsony rizikó kategóriát különítettek el. Az ATP-III alapján minden olyan egyén, akinek a 10 éven belüli akut kardiovaszkuláris esemény rizikója 20% felett van, magas, 10–20% között közepes, 10% alatt alacsony rizikó kategóriába tartozik. A SCORE-

ajánlás keményebb klinikai végpontot, a kardiovaszkuláris halálozást tekintetbe kiindulópontnak. Azokat az egyéneket, akiknek a kardiovaszkuláris halálozás rizikója 5% felett van, magas; 4–5% között közepes; 4% alatt alacsony rizikó kategóriába sorolták. Mindkét ajánlás a magas rizikó kategóriában a 2,6 mmol/l-es, a közepes rizikó kategóriában 3,4 mmol/l-es, az alacsony rizikó kategóriában 4,1 mmol/l-es LDL koleszterin célérték elérését javasolja (5).

ALACSONYABB LDL-KOLESZTERIN TOVÁBBI KLINIKAI ELŐNNYEL JÁR

Ezen ajánlásokat követően 20.536 beteg bevonásával cégektől függetlenül végezték a Heart Protection tanulmányt (HPS), amely bebizonyította, hogy a 40 mg simvastatin alkalmazása szignifikánsan csökkentette az összhalálozás kockázatát, az összes vaszkuláris halálozás kockázatát, az összes stroke kockázatát és a súlyos vaszkuláris esemény kockázatát (6). Ez a vizsgálat felhívta arra is a figyelmet, hogy a különböző kiindulási LDL-koleszterinértékekkel rendelkező betegeknél a simvastatin kezelés közel azonos rizikócsökkenést hozott létre (7), ami arra utal, hogy az alacsonyabb kiindulási LDL-koleszterinnél alkalmazott statinkezelés is további klinikai haszonnal jár. A Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT TIMI 22) vizsgálatban 4162 akut koronária szindrómás beteget vizsgáltak. A betegek egyik része szokványos dózisú pravastatin (40 mg) kezelésben, a másik része pedig nagy dózisú atorvastatin (80 mg) kezelésben részesült. Azt tapasztalták, hogy a szokványos dózisú pravastatin kezelést követően is elérték a betegek a korábban ajánlott LDL-célértéket; 2,46 mmol/l-re csökkent az LDL-koncentrációjuk, míg a nagy dózisú atorvastatin kezelés nagyobb mértékű LDL-koleszterincsökkenést hozott létre és jóval alacsonyabb értéket (1,6 mmol/l) értek el a betegek, mint a korábban ajánlott célérték. Ez a nagyobb mértékű csökkentés azt eredményezte, hogy további 16%-kal csökkent az összhalálozás az akut miokardiális infarktus, az instabil angina, vagy stroke előfordulása (8). Ezek az adatok arra

utalnak, hogy a még nagyobb mértékű LDL-csökkenés még további klinikai haszonnal jár. Ezt támasztotta alá a Treating to New Targets (TNT) vizsgálat eredménye is, amelyben a kisdózisú és nagy dózisú atorvastatin kezelést hasonlították össze, és azt tapasztalták, hogy a nagy dózisú atorvastatin kezelés mintegy 20%-kal csökkentette a kardiovaszkuláris kockázatot a kisdózisú kezeléshez képest (9). A korábbi szekunder prevenciók vizsgálatok (4S, lipid, CARE, TNT, HPS) hasonlóan a primer prevenciók vizsgálatokhoz azt igazolták, hogy az LDL-koleszterincsökkentés és a kardiovaszkuláris események kockázata között lineáris összefüggés található (9). A diagnosztika fejlődése lehetővé tette azt, hogy a plakkok méretének és volumenének változását egyre pontosabb módszerekkel vizsgáljuk. Az intravaszkuláris UH technika (IVUS) segítségével pontosan megítélhető a plakk volumenváltozása. A Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) vizsgálatban 657 definitív koronáriabeteget vizsgáltak. A betegek egyik fele nagy dózisú atorvastatin kezelésben, másik fele szokványos dózisú pravastatin kezelésben részesült. A kezelés előtt és a 18 hónapos kezelés után IVUS-vizsgálattal követték a plakkok méretének változását. Azt tapasztalták, hogy a nagy dózisú atorvastatin kezelés mellett az ateroszklerózis progressziója szignifikánsan kisebb volt. Arra is felhívták a figyelmet, hogy azoknál az egyéneknél, akiknél a kiindulási LDL-érték 50%-nál nagyobb mértékű volt az LDL-csökkenés, ott nemcsak a progresszió lassult, hanem a plakk csökkenése is bekövetkezett (3, 10). A regressziós vizsgálatok (PLAC-1-P, REGRESS-P, CCAIT-P, LCAS-P, PLAC-1-S, REVERSAL-PR, MARS-S, REVERSAL-AT, LCAS-S, MAAS-S, REGRESS-S, OCAIT-S, MARS-P, MAAS-P) hasonlóan a primer, szekunder prevenciók vizsgálatokhoz azt igazolták, hogy az LDL-koleszterincsökkentés lineárisan függ össze az ateroszklerózis progresszió csökkenésével. Ezen korábbi vizsgálati eredményeket figyelembe véve 2004-ben módosították az ATP-III-at (1. táblázat). A korábbi magas-közepes és alacsony rizikó kategória mellett egy nagyon magas rizikó kategóriát állapítottak meg (11). Ebbe a csoportba azokat az egyéneket sorolták, akiknek definitív koronária-

1. TÁBLÁZAT: AZ ATP-III MÓDOSÍTÁSÁRA AJÁNLÁS

NAGYON MAGAS	KORONÁRIABETEG + DIABETES MELLITUS + ERŐS DOHÁNYOS + AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMA + METABOLIKUS SZINDRÓMA	1,8	3,0
MAGAS KÖZEPES	ISZB ÉS ISZB EKIVALENSEK, KOCKÁZAT >20% 2 VAGY TÖBB RIZIKÓFAKTOR, KOCKÁZAT <20%	2,6	4,0
ALACSONY	0–1 KOCKÁZATI TÉNYEZŐ	4,1	6,5

betegség mellett vagy diabéteszük, vagy metabolikus szindrómájuk, vagy akut koronária szindrómájuk volt, vagy erős dohányosok voltak. Ezen egyéneknél már nem a 2,6 mmol/l-es, hanem az 1,8 mmol/l-es LDL koleszterint kell célértéknek tekinteni, hiszen ezen betegek már rövidtávon is jelentős mértékben veszélyeztetettek, és ha csökkenteni akarjuk rizikójukat, nem elég a plakk progresszió lassítása, hanem annak regressziójára is törekedni kell (12).

MILYEN LEHETŐSÉGEI VANNAK A TERÁPIÁS CÉLÉRTÉKEK ELÉRÉSÉNEK?

Az egyre alacsonyabb LDL-célértékek felvetik azt a kérdést, hogy vajon a rendelkezésre álló gyógyszerek alkalmazás-e olyan mértékű LDL-csökkentésre, amellyel a betegek jelentős része eléri a célértékeket. Ez természetesen függ a betegek kiindulási LDL-szintjétől. Jacobson és mtsai. megnézték az átlagpopuláció LDL-koleszterinszintjét, és azt találták, hogy a populá-

ció 69%-ának 3,1 és 4 mmol/l között, 24%-ának 4,1 és 4,9 mmol/l között, 7%-ának 5 mmol/l felett volt a kiindulási LDL-koleszterinszintje (13, 14), 3,4 mmol/l-es kiindulási LDL-koleszterinszintnél 30%-os LDL-csökkenéssel a betegek 86%-a éri el a célértéket, míg 40%-os LDL-csökkenéssel a betegek 96%-a (13). A ma rendelkezésre álló lipidcsökkentők közül a statinok a leg-erélyesebb LDL-csökkentő hatású gyógyszerek (2. táblázat).

A korábban alkalmazott statinok azonban az előbb említett mértékű LDL-csökkenést csak nagyobb dózisok alkalmazása mellett érik el. A dózis növelése viszont fokozza a nem kívánt mellékhatást (15). Emiatt az orvosok sokszor nem végzik el a dózis titrálását, és így a betegek jelentős része nem éri el a célértéket. A hatékonyabb lipidcsökkentés érdekében egyik lehetőség a lipidcsökkentő szerek kombinációja; statin + fibrát, statin + niacin, statin + ezetimib kombináció.

Az első kettő kombinációnál a fő probléma az, hogy nemcsak a lipidcsökkentő hatás adódik össze, hanem a nem kívánt mellékhatás is, ezért ezen

kombinációk során nőhet a myopathia és a májenzim-emelkedés gyakorisága. Az elmúlt évben hazánkban is bevezetett gyógyszer az ezetimib ideális kombinációs szernek tűnik, szelektíve gátolja a vékonybélből a koleszterin felszívódását, gyakorlatilag nincs lényeges mellékhatása. A statinok kezdő dózisa és az ezetimib együttes alkalmazása olyan mértékű LDL-koleszterincsökkenést hoz létre, mintha a statint maximális dózisban alkalmaztuk volna (16).

A másik lehetőség a célérték elérésére új hatékonyabb szerek kifejlesztése. Ezt bizonyítja a ma már hazánkban is forgalomban lévő rosuvastatin, amely szintetikusan előállított hidrophil, májhoz szelektíven kötődő statin (17). Gyorsan szívódik fel a tápcsatornából, a csúcskoncentrációját 3 óra alatt éri el, a fél életideje 20 óra (18), 90%-a a széklettel ürül 10%-a a vizelettel. Minimálisan metabolizálódik a CYP 2C9-en és a 2C19-en (19). A rosuvastatin 5 mg-os dózisban történő alkalmazással 39%-os és 40 mg-os alkalmazás mellett 58%-os LDL-koleszterincsökkenést tud kifejteni. Ilyen mértékű LDL-csökkenés a betegek jelentős részében már monoterápiában is az LDL-célérték elérését jelenti, de amennyiben a monoterápia nem hatásos, a kis dózis és az ezetimib együttes kombinálásával a betegek jelentős részénél elérhető a terápiás célérték, ezzel csökkenthetjük az ateroszklerózis progresszióját, megelőzhetjük a kardiovaszkuláris betegségeket és meggátolhatjuk a már kifejlődött vaszkuláris betegségek rosszabbodását és szövődményeit.

2. TÁBLÁZAT: A STATINOK LIPIDEKRE GYAKOROLT HATÁSAI

KOLESZTERIN	↓17–46%	↓13–21%	↓17–34%	↓11–28%	↓20–40%	↓30–50%
LDL	↓35–61%	↓17–31%	↓24–40%	↓17–35%	↓28–45%	↓36–65%
HDL	↓3–↑12%	↓3–↑10%	↑5–9%	↑3–10%	5–15%	↑9–15%
TRIGLICERID	↓10–45%	↓1–13%	↓2–19%	↓10–24%	↓10–20%	↓20–45%

IRODALOM

- Mertens A, Holvoet P. *FASEB J* 2001; 15: 207–2084.
- Jacobson TA, et al. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1977–89.
- O'Keefe JH, et al. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2142–46.
- JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
- De Backer G, et al. *Eur Heart J* 2003; 17: 1601–1610.
- Lancet* 2002; 360: 7–22.
- Eur Heart J* 1999; 20: 725–741.
- Cannon CP, et al. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–1504.
- LaRosa JC, et al. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425–1435.
- Nissen SE, et al. *JAMA* 2004; 291: 1071–1080.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 720–732.
- Jacobson TA, Griffiths GG, Varas C, et al. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1361–1369.
- Ballantyne CM, Pazzucconi F, Pinto X, et al. *Clin Ther* 2001; 23: 177–192.
- Leitersdorf E. *Eur Heart J* 2001; Suppl 3: E17–E23.
- Saam T, et al. Assessment of rosuvastatin treatment on carotid atherosclerosis in moderately hypercholesterolemic subjects using high-resolution MRI. Late-breaking Poster Presented at European Atherosclerosis Society Congress, Prague, April 2005. 2005. Ref Type: Thesis/Dissertation
- McLaggart F, Buckett L, Davidson R, et al. *Am J Cardiol* 2001; 87: 288–328.
- White CM. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 963–970.
- Chong PH, Yim BT. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 93–101.
- Roach AE, et al. *Formulary* 2002; 37: 179–185.