

PARAGH GYÖRGY DR.<sup>1</sup>, KARÁDI ISTVÁN DR.<sup>2</sup>, DR. PALIK ÉVA DR.<sup>2</sup>,  
MÁRK LÁSZLÓ DR.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>DEOEC, I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

<sup>2</sup>SE Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>3</sup>Békés Megyei Képviselő-testület Pándy Kálmán Kórháza II. Belgyógyászat-Kardiológia, Gyula,

# A DISZLIPIDÉMIA KOMBINÁLT KEZELÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI

AZ LDL-KOLESZTERINSZINT CÉLÉRTÉKEK UTÁN A NEMZETKÖZI ÉS A HAZAI AJÁNLÁSOKBAN EGYARÁNT SZEREPEL AZ ELŐÍRT HDL-KOLESZTERIN ÉS TRIGLICERIDSZINT ELÉRÉSÉNEK SZÜKSÉGESSÉGE. ERRE A FIBRÁTOK VAGY A HOSSZÚ HATÁSÚ NIKOTINSAV ALKALMASAK. MIVEL EZ UTÓBBI MAGYARORSZÁGON NEM HOZZÁFÉRHETŐ, AZ ELSŐNEK VÁLASZTANDÓ STATINOK MELLÉ A HDL-KOLESZTERINSZINT EMELÉSÉRE ÉS A TRIGLICERIDSZINT CSÖKKENTÉSÉRE A FIBRÁTTAL VALÓ KOMBINÁCIÓ JÖN SZÓBA. A LEGTÖBB BIZONYÍTÉK A GEMFIBROZIL ÉS A FENOFIBRÁT ALKALMAZÁSÁVAL VAN, ÉS MIVEL A GEMFIBROZIL STATINOKKAL VALÓ KOMBINÁCIÓJA NEM AJÁNLOTT, A STATIN+FENOFIBRÁT ADÁSÁRA VAN SZÜKSÉG A MEGFELELŐ LIPIDPARAMÉTER VÁLTOZÁSOK, A TELJES LIPIDKONTROLL ELÉRÉSE CÉLJÁBÓL. EZ A KOMBINÁCIÓS TERÁPIA BIZTONSÁGOS ÉS SEGÍTSÉGÉVEL EGY SZÉLESEBB ALAPÚ KARDIOVASZKULÁRIS PREVENCIÓ VALÓSULHAT MEG.

**Kulsszavak:** *prevenció, statin, fibrát, kombinációs kezelés*

**COMBINATION THERAPY IN DYSLIPIDAEMIA. SUMMARY** BEYOND ACHIEVING THE LDL-CHOLESTEROL TARGET VALUES THE INTERNATIONAL AND HUNGARIAN GUIDELINES ALSO INCLUDE THE NEED FOR OPTIMIZING HDL-CHOLESTEROL AND TRIGLYCERIDE LEVELS. FIBRATES AND LONG-ACTING NICOTINIC ACID ARE APPROPRIATE FOR THIS. AS THE LATTER IS NOT AVAILABLE IN HUNGARY, FOR THE ELEVATION OF HDL-CHOLESTEROL LEVEL AND REDUCTION OF ELEVATED TRIGLYCERIDE LEVEL – IN ADDITION TO STATINS, THE DRUGS OF FIRST CHOICE – THE ADMINISTRATION OF FIBRATES COMES INTO ACCOUNT. GEMFIBROZIL AND FENOFIBRATE HAVE THE MOST EVIDENCES, AND SINCE THE COMBINATION OF STATIN+GEMFIBROZIL IS NOT ADVISABLE, THE ADMINISTRATION OF STATIN+FENOFIBRATE IS RECOMMENDED FOR THE ATTAINMENT OF DESIRABLE CHANGES IN LIPID PARAMETERS AND TOTAL LIPID CONTROL. THIS COMBINATION THERAPY IS SAFE, AND WITH IT A WIDER CARDIOVASCULAR PREVENTION BECOMES POSSIBLE.

**Keywords:** *prevention, statins, fibrates, combination therapy*

Európa és Észak-Amerika államai-ban a kardiovaszkuláris betegségek okozzák a legtöbb halálestet (1), rizikófaktorai között igen előkelő helyen szerepelnek a lipideltérések. A magas LDL-koleszterinszint mellett jelentősen emeli a kockázatot az alacsony HDL- és a magas trigliceridszint is. A genetikusan meghatározott Fredrickson-szerinti IIa, IIb és IV-es típusú lipoprotein fenotípus minden 20 egyénből egynél fordul elő, de azok között, akiknek családjában ISZB sze-

repe, több mint 50%-os gyakoriságú. Genest és munkatársai szerint korai ISZB-ben szenvedők között a kombinált hiperlipoproteinémia előfordulása 40%, míg a csökkent HDL-é 39%, ugyanakkor a hiperkoleszterinémia előfordulását csak 11%-ban észlelték (2). A kombinált hiperlipoproteinémia kialakulásában jelentős szerepe van a metabolikus szindróma és a 2-es típusú diabetes mellitus fennállásának. A metabolikus szindróma gyakorisága a felnőtt lakosságban a kor előrehalad-

tával nő, idősebb korban elérheti a 40%-ot (3). A metabolikus szindróma egyik jellemzője az inzulinrezisztencia. Az inzulinrezisztencia következtében csökken a vázizom- és a zsírszövetek glükózfelvétele, emiatt hiperglikémia alakul ki. A hiperglikémia fokozza a pancreas béta-sejtjeinek inzulinszekrúcióját, ami hiperinzulinémiához vezet. A zsírszövetek csökkent glükózfelvétele fokozza a szabad zsírsav kiáramlását, aminek eredményeként ezek felgyűlése észlelhető a szérumban.

A hiperglikémia, a magas szabadzsír-sav-szint és a hiperinzulinémia együttesen fokozza a máj endogén lipidszintézisét (1. ábra). A májban a durva endoplazmatikus retikulumban termelődik a VLDL fő apolipoproteinje, az apoB<sub>100</sub>. A mikroszomális transzfer protein (MTP) jelentős szerepet játszik abban, hogy az apoB<sub>100</sub>-hoz kapcsolódjanak a triglicerid komponensek, és ezáltal létrejön a VLDL partikula. 2-es típusú diabetes mellitusban, obezitásban az inzulin nem képes gátolni a máj MTP expresszióját, ennek eredményeként több VLDL képződik (4). Ezen kívül nem csak fokozott lipoprotein képződés figyelhető meg, hanem csökkent lebontás is, aminek a hátterében az áll, hogy a trigliceridben gazdag lipoprotein partikulák metabolizmusáért felelős lipoproteinlipáz enzim aktivitása csökken (4). Az enzimaktivitás csökkenése is hozzájárul ahhoz, hogy ezen betegeknél étkezést követően 8 órán belül nem normalizálódik a trigliceridszint, és posztprandiális hipertrigliceridémia alakul ki (5). Ennek hátterében az áll, hogy a fokozott mértékben termelődő trigliceridben gazdag endogén VLDL kimeríti a csökkent aktivitású lipoproteinlipáz kapacitását, és ezért a kívülről felvett trigliceridben gazdag lipoproteinek lebontása késik (6). A magas trigliceridszint is hozzájárul a HDL csökkenéséhez azáltal, hogy a triglicerid lebontása során képződő foszfolipidek, szabad koleszterin és apolipoproteinek építő anyagai a HDL-nek. Ezen kívül a trigliceridben gazdag részecskékről a koleszterinészter-transzfer-protein (CETP) trigliceridet helyez át a HDL-re, míg a HDL-ről koleszterin-észtert a trigliceridben gazdag részecskékre (2. ábra). Így a HDL összetétele megváltozik, csökken a koleszterin-észter és nő a triglicerid tartalma, ezáltal gyorsabban metabolizálódik. Ezen kívül megfigyelhető az LDL méretének megváltozása is (7). Korábbi vizsgálatok eredményei szerint a szérumban trigliceridszintje és az LDL mérete között szoros kapcsolat van. Magas trigliceridszint esetén nő a kicsi és sűrű (small dense) LDL aránya (8). Ennek a jelentőségét az adja, hogy ez a fajta LDL könnyebben jut át az endotheliumon és kerül be az ateroszklerózis színterébe, könnyebben oxidálódik valamint

könnyebben veszik fel a makrofágok és ezáltal kialakulnak az ateroszklerózis kezdeti lépését jelentő habos sejtek (3. ábra).

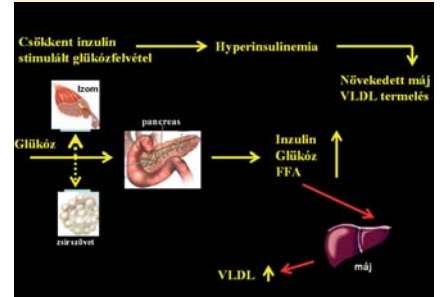
A metabolikus szindrómához és a 2-es típusú diabeteszhez kapcsolódó lipideltéréseket a hipertrigliceridémia, az LDL kvalitatív változása (a small-denz arányának növekedése), alacsony HDL-koleszterin és posztprandiális hipertrigliceridémia jellemzi.

### LIPIDCSÖKKENTÉS HATÁSA A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓRA

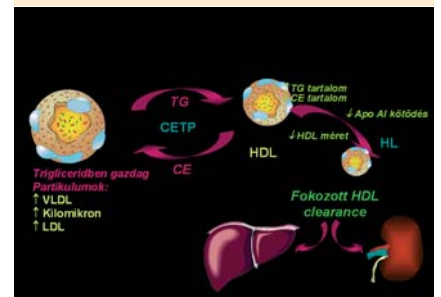
Felvetődik az a kérdés, hogy a lipidcsökkentő kezeléssel milyen mértékű kockázatsökkenést érhetünk el diabeteszes vagy metabolikus szindrómás betegeknél. A Helsinki Heart Study-ban 135, a 4S tanulmányban 202, a CARE-tanulmányban 586 – 2-es típusú diabeteszes – beteget kezeltek, és ezek adatait utólag elemezve azt mutatták ki, hogy a rizikócsökkenés kifejezettebb volt, mint a nem diabeteszes populációban (9-11). A HPS-be (Heart Protection Study) mintegy 21.000 nagy kockázatú beteget vontak be. A kezelés placebo kontrollált volt és nem célértékre történt. 40 mg simvastatin hatására 22%-os major kardiovaszkuláris esemény csökkenést észleltek függetlenül attól, hogy milyen volt a kiindulási LDL-koleszterin értéke (12). A CARDS-ban (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) 2.538 primer prevenciós 2-es típusú diabeteszes beteget vizsgálva azt találták, hogy a 10 mg atorvastatin kezelés mellett 37%-kal csökkent a major kardiovaszkuláris események rizikója (13).

Haffner vizsgálatai felhívták a figyelmet arra, hogy a diabeteszes betegek kardiovaszkuláris rizikója megegyezik a nem diabeteszes, korábban már miokardiális infarktuson átesett betegek rizikójával, ezért ezek a betegek nagy kockázatúak (14). Ilyen kategóriába sorolja őket az ATP III és az új európai prevenciós ajánlás (15, 16), valamint a III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia (III. MKKK) is (17). A 4. ábra a nagy kockázatú kategória különböző állapotainak lipidcélértékeit mutatja be a III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia alapján. Ezen célértékek eléré-

1. ÁBRA: AZ INZULINREZISZTENCIA KIALAKULÁSA



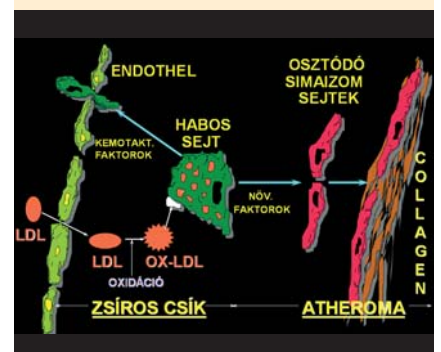
2. ÁBRA: A HDL CSÖKKENÉSÉNEK MECHANIZMUSA HIPERTRIGLICERIDÉMIÁBAN



sére a ma rendelkezésre álló statinok a betegek egy részénél monoterápiában is elégségesek. A statinkezelés elsődlegesen az LDL-koleszterinszintre hat, és ebben segíthet a mintegy 21-30%-os további csökkenést eredményező ezetimibbel történő kombinálás (18). Ez a kombináció elsősorban az LDL-koleszterin célértékek elérésére hat, de tudjuk azt, hogy az alacsony HDL-koleszterin- és a magas trigliceridszint is növeli a kardiovaszkuláris rizikót (19-21).

A HDL az egyetlen lipidfrakció amely véd az ateroszklerózissal szemben. Ez a védőhatása a reverz koleszterintranszporton, az antioxidáns hatáson és a direkt endothelialis hatáson keresztül valósul meg, ezen kívül a prosztaglandinszintézis szabályozásával gátolja a trombocitaaggregációt és az endotoxinok kötése révén azok

3. ÁBRA: AZ ATEROSZKLERÓZIS FOLYAMATA



inflammatorikus hatását (19, 22-27). A trigliceridben gazdag lipoproteinek felszaporodása azt eredményezi, hogy lebontásuk után képződnek 45 nm nagyságú részecskék, amelyek bejutnak a subendothelialis térbe és elősegítik az aterogenezist (28). Ezen ismeretek birtokában kombinált hiperlipoproteinémiában továbbra is az elsődleges cél az aterogén ApoB tartalmú lipoproteinek csökkentése, amelyre elsődlegesen a statinok adása javasolt. Azonban nagyon sok statinnal kezelt beteg nem éri el az ajánlott HDL-koleszterin és triglicerid értéket, és ezen betegek továbbra is magas kockázatúak maradnak.

Az NCEP ATP III is megállapítja azt, hogy az alacsony HDL-koleszterinszint (férfiaknál <1,02 mmol/l, nőknél <1,28 mmol/l), valamint magas trigliceridszint esetén (triglicerid >3,84 mmol/l) fokozott a kardiovaszkuláris esemény rizikója. Ezért ilyen esetekben a lipidcsökkentő terápia fő célpontja a non-HDL-frakció, amely főleg triglicerid tartalmú remnantokat tartalmaz (29-30). Kimutatták azt, hogy a non-HDL szorosabb összefüggést mutat a kardiovaszkuláris rizikóval, mint az LDL. A non-HDL célértéke 3,1 mmol/l (31, 32). Az előbb említett triglicerid szaporulat és az alacsony HDL leghatékonyabb gyógyszerei a fibrátok, valamint a nikotinsav és annak származékai.

### A HDL-KOLESZTERINSZINT EMELÉS ÉS A TRIGLICERIDSZINT CSÖKKENTÉS JELENTŐSÉGE A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓRA

A fibrátokat már három évtizede alkalmazzuk a lipidcsökkentő kezelésben. VA-HIT-ben (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial) nem magas LDL-koleszterinszintű betegekben a nem halálos miokardiális infarktus, a koronáriabetegség és a szívhalálozás 22%-os szignifikáns csökkenését észlelték (9, 33). A FIELD- (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) tanulmányban napi 200 mg fenofibrát kezelés mellett 5 évig követték a mintegy 10.000 – 2-es típusú – diabéteszes beteget. A randomizált, placebo kontrollal kettős vak tanul-

4. ÁBRA: LIPID-CÉLÉRTÉKEK A NAGY KOCKÁZATÚ KATEGÓRIA KÜLÖNBÖZŐ ÁLLAPOTAIBAN A III. MAGYAR KARDIOVASZKULÁRIS KONSZENZUS KONFERENCIA ALAPJÁN

IGEN NAGY KOCKÁZATÚ ÁLLAPOT	NAGY KOCKÁZATÚ ÁLLAPOT	KARDIOVASZKULÁRIS TÜNETEKTŐL MENTES NAGY KOCKÁZATÚ ÁLLAPOT (LÁSD KOCKÁZATBESOROLÁST)
CV-BETEGSÉG PLUSZ: • DIABÉTESZ, VAGY • „ERŐS” DOHÁNYZÁS, VAGY • METABOLIKUS SZINDRÓMA VAGY • AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMA	• KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK • DIABETES MELLITUS • KRÓNIKUS VESEELÉGTELENSÉG	
KOLESZTERIN (Ch) <3,5 MMOL/L	KOLESZTERIN <4,5 MMOL/L LDL-Ch <2,5 MMOL/L	KOLESZTERIN <5,0 MMOL/L LDL-Ch <3,0 MMOL/L
LDL-KOLESZTERIN <1,8 MMOL/L	TRIGLICERID <1,7 MMOL/L HDL-Ch >1,0 MMOL/L (FFI) >1,3 MMOL/L (NŐ)	TRIGLICERID <1,7 MMOL/L HDL-Ch >1,0 MMOL/L (FFI) >1,3 MMOL/L (NŐ)
<b>HA ÉLETMÓD-VÁLTOZTATÁS UTÁN A Ch ÉS LDL-Ch-ÉRTÉK A CÉLÉRTÉK FELETT MARAD, VAGY A KARDIOVASZKULÁRIS TÜNETEKTŐL MENTES ÁLLAPOTBAN A KOCKÁZAT ≥5% (SCORE TÁBLÁZAT), AKKOR GYÓGYSZERES KEZELÉS JAVASOLT (STATIN, EZETIMIB, FIBRÁT, NIKOTINSAV, ω-3, VAGY KOMBINÁCIÓIK).</b>		

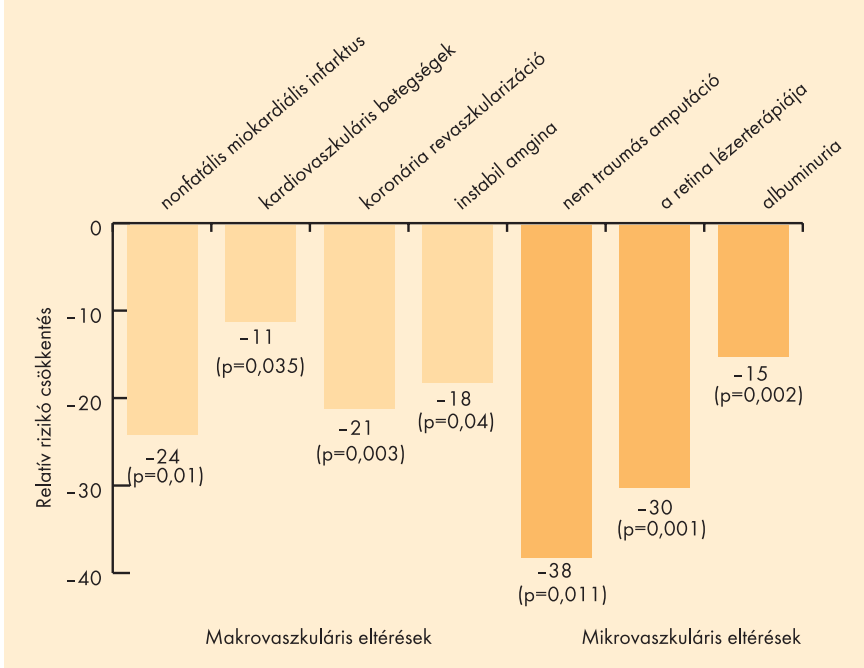
mány primer végpontot illetően (nem halálos AMI, vagy ISZB halálozás) 11%-os nem szignifikáns csökkenést észleltek, de ugyanakkor a szekunder végpontot jelentő összes kardiovaszkuláris eseményt tekintve 11%-os szignifikáns csökkenést mutattak ki (34). A makrovaszkuláris és mikrovaszkuláris szövődmények tekintetében is szignifikáns csökkenés jött létre (5. ábra). A makrovaszkuláris szövődményeket jellemző nem halálos AMI 24%-kal, a kardiovaszkuláris betegség gyakorisága 11%-kal, a koronária revaszkularizáció gyakorisága 21%-kal, az instabil angina gyakorisága 18%-kal csökkent, míg a mikrovaszkuláris komplikációkat jellemző amputáció 38%-kal, a retina lézeres kezelése 30%-kal, és az albuminuria 15%-kal, szignifikánsan csökkent (35-37). Saha és munkatársai 10 randomizált placebo kontrollált tanulmány metaanalízisét elvégezve 36.489 beteg adatai alapján azt mutatták ki, hogy a fibrátok 22%-kal szignifikánsan csökkentették a nem halálos AMI rizikóját (38). A fibrátok a PPAR-alfa-receptoron keresztül fejtik ki hatásukat, amelynek eredményeként transzkripcionális szinten fokozzák a lipoproteinlipáz, az ApoAI, ApoAII fehérjék termelését és csökkentik az ApoCIII termelését. Ezzel fokozódik a trigliceridben gazdag lipoproteinek lebontása, növekszik a HDL-szint. Ezen kívül a fibrátok csökkentik a szabad zsírsav-, leptin és TNF-szintjét, amivel javul az inzulinrezisztencia és nő a sejtek glükózfelvétele. Ezen kedvező metabolikus hatások is hozzájárulnak a lipidháztartás normalizálódásához. Kimutatták azt, hogy a fenofibrát a lipoproteinek minőségi módosulását

hozza létre azáltal, hogy elősegíti a kicsi denz LDL nagy LDL-lé alakulását és így elősegíti annak LDL-receptorhoz való affinitását (39, 40). Ezen kívül ismert a fibrátok proinflammatorikus, IL-6, akut fázis protein, fibrinogén és CRP termelés gátló hatásuk is (41). A fibrinolízis fokozása révén gátolják a trombusképződést, a fibrinogénszint csökkenését és a trombociták aggregabilitásának csökkentését kiváltva szintén gátló hatást fejtenek ki a primer hemosztázisra és ezáltal késleltetik az ateroszklerózis kezdeti folyamatát (41). A másik terápiás lehetőség a trigliceridszint csökkentésére és a HDL emelésére az acidum nicotinicum és származékainak használata. Az acidum nicotinicum a zsírsav hormon-szenzitiv lipázát gátolva csökkenti a szabad zsírsav felszabadulását, így az endogén lipidszintézis egyik építőanyaga csökken, és ezáltal a VLDL termelés is. Ezzel párhuzamosan fokozódik a trigliceridben gazdag lipoproteinek lebontásáért felelős lipoproteinlipáz enzim aktivitása. Ezek együttesen trigliceridszint csökkenést és HDL emelő hatást fejtenek ki (42). A mindennapi gyakorlatban a gasztrointesztinális tünetek, a szénhidrát-háztartásra kifejtett kedvezőtlen hatás, húgysavszint emelés, valamint a gyakori bőrpír miatt nem terjedtek el, Magyarországon nincsenek is forgalomban.

### A TELJES LIPIDKONTROLL JELENTŐSÉGE KOMBINÁLT HIPERLIPIDÉMIÁBAN

A lipidcsökkentő kezelés elsőnek választandó szereje, a statinok monoterápiás alkalmazásával sok esetben

5. ÁBRA: A MAKRO- ÉS MIKROVASKULÁRIS ESEMÉNYEK FIELD-STUDY-BAN ÉSZLELT GYAKORISÁGA



nem vagyunk képesek az LDL-, HDL-koleszterin és triglicerid-célértékek elérésére. Ezért megfontolandó a teljes lipidprofil kontrolljának biztosítása céljából a kombinált kezelés. Kombinált kezelés során lehetőleg olyan szereket kell alkalmazni, amelyek egymás lipidcsökkentő hatását fokozzák, míg mellékhatásaik nem adódnak össze (43). Az LDL-koleszterin célértékek elérése céljából az ezetimib és a statin

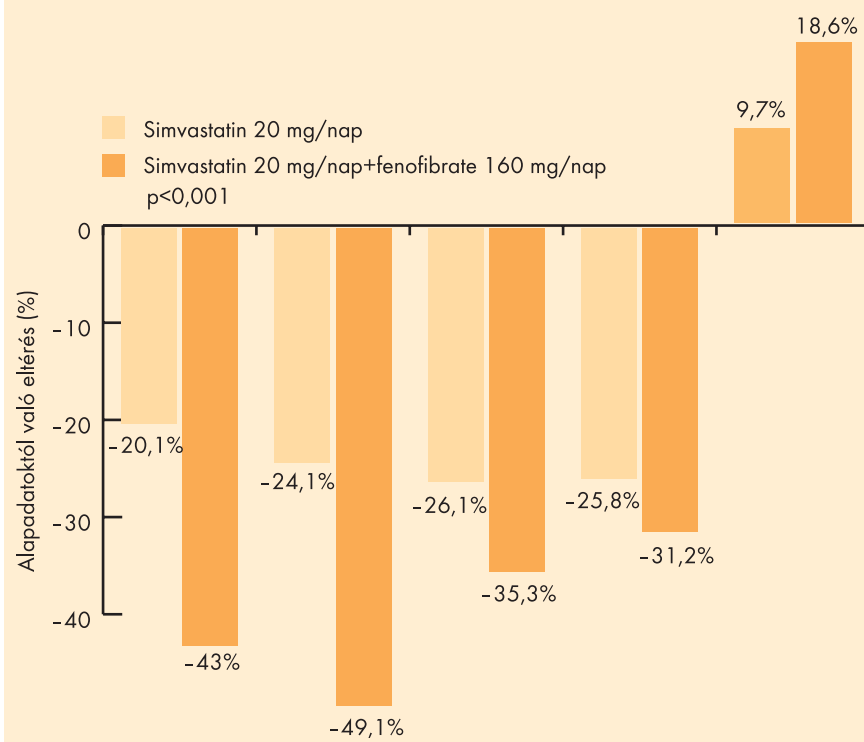
kombináció ideálisnak tűnik, mert az ezzel elért alacsonyabb LDL-koleszterinszinttel a betegek jelentős része eléri a célértéket. Az optimális LDL ellenére sok esetben továbbra is emelkedett marad a triglicerid- és a HDL-szint. Az amerikai irányelvek niacint és fibrátot vagy azok statinnal való kombinációját ajánlják magas rizikójú, alacsony HDL-szinttel és magas trigliceridszinttel rendelkező egyéneknél

(44-46), és ezek adását a III. MKKK is javasolja (4. ábra) (17).

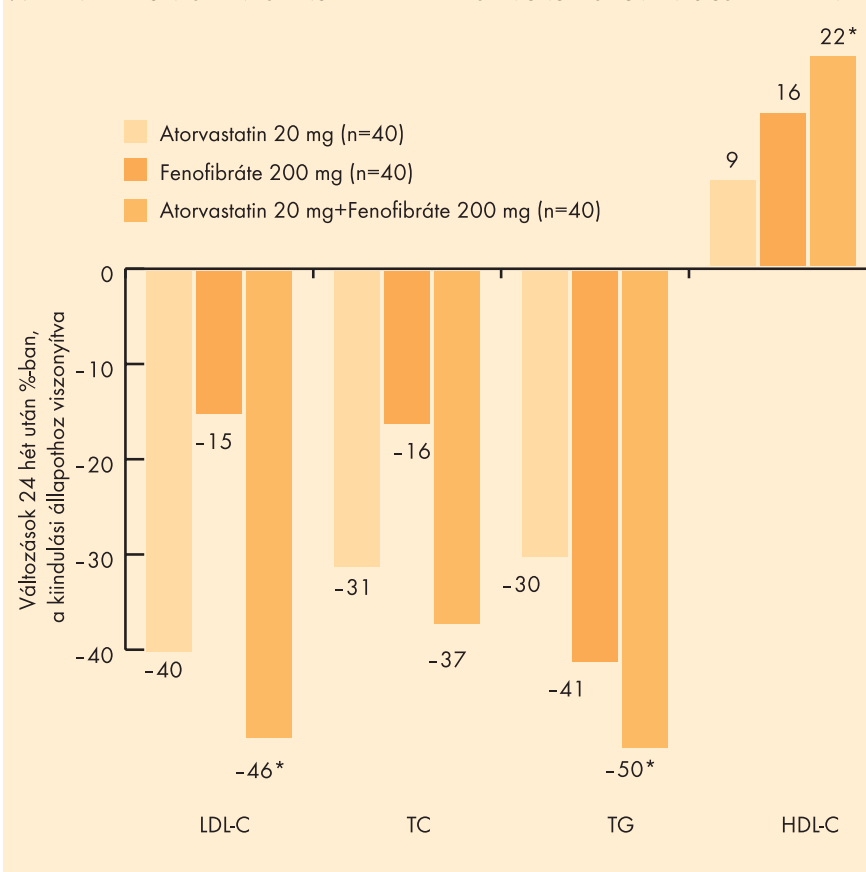
53 tanulmány metaanalízise azt mutatta ki, hogy a fibrátok számszerűen nagyobb mértékű trigliceridszint csökkentést hoztak létre mint a niacin. Ugyanakkor a niacin nagyobb mértékű HDL-emelést váltott ki (47). Mivel nálunk a niacin nem hozzáférhető, a statin+fibrát kombináció adására van lehetőség. Ez sokkal hatékonyabb az aterogén diszlipidémia kezelésében, mint a statin monoterápia. Ez azzal is magyarázható, hogy a statinok és a fibrátok szinergista hatást fejtenek ki a PPAR- $\alpha$  receptorokra. Ezen hatás eredményeként gátolják az NF $\kappa$ B aktivációját és olyan fehérjék transzkripcionális termelésének fokozását, amelyek az ateroszklerózisban jelentős szerepet játszanak (48).

A mindennapi gyakorlatban a fibrátok közül a gemfibrozil, a fenofibrát, a ciprofibrát és a bezafibrát kerül a leggyakrabban alkalmazásra. A kérdés az, hogy a kombinációs kezelésnél melyik fibrátkészítményt részesítsük előnyben. A legtöbb tapasztalat és klinikai vizsgálat gemfibrozil és fenofibrát adásával van. A korábbi vizsgálatok kimutatták azt, hogy a gemfibrozil a citokróm 2C9-et gátolja (49). In vitro vizsgálatokban arra is fény derült, hogy a gemfibrozil interakcióba lép azon glükuronizációért felelős enzimmel, amely szerepet játszik a statinok biotranszformációjában (50). A fenofibrát kevésbé gátolja a CYP2C9-et, mint a gemfibrozil és a statinoktól eltérően más glükuronizációs enzimeken keresztül metabolizálódik (50, 51). Ezek is magyarázzák azt a megfigyelést, hogy a statin+gemfibrozil tizenötször gyakrabban vált ki rhabdomiolizist, mint a statin+fenofibrát (52). Az előbbi adatok azt támasztják alá, hogy a fenofibrát az a készítmény, amely a különböző statinokkal kombinálható (53). A fenofibrát+ezetimibe kombináció hasznos lehet olyan betegeknél, akik a statinterápiát nem tolerálják (54, 55). ISZB-s, vagy ISZB rizikóval rendelkező kevert diszlipidémiában szenvedő betegek esetén a fenofibrát+statin kombináció reális alternatíva lehet (52). Ezen kombináció nyújtotta terápiás lehetőség kedvező lipid moduláló hatását bizonyítják a korábban végzett vizsgálatok is. Így a SAFARI- (Simva-

6. ÁBRA: A SIMVASTATIN MONOTERÁPIA ÉS A SIMVASTATIN+FENOFIBRÁT KOMBINÁCIÓ LIPIDHATÁSAI A SAFARI-VIZSGÁLATBAN



7. ÁBRA: AZ ATORVASTATIN ÉS FENOFIBRÁT LIPIDHATÁSAI MONO- ÉS KOMBINÁCIÓS TERÁPIÁBAN



statin plus Fenofibrate for Combined Hyperlipidemia) tanulmányban 618 kombinált hiperlipidémias beteget 20 mg simvastatinnal vagy 20 mg simvastatin+160 mg fenofibráttal kezeltek 12 héten keresztül. A vizsgálat során azt találták, hogy a kombinált kezelés szignifikánsan jelentősebb triglicerid- és LDL-csökkentést és HDL-emelést váltott ki, mint a simvastatin monoterápia (6. ábra). Ugyanakkor a kombinációs terápia során csökkent a kicsi denz LDL aránya is (56).

*Athyros és munkatársai* 120 fő 2-es típusú, ISZB-vel nem rendelkező diabeteszes beteget kezeltek 24 hétig 20 mg atorvastatin és 200 mg fenofibrát kombinációval és jelentős, 46%-os LDL-, 50%-os triglicerid-csökkenést és 22%-os HDL-emelkedést értek el a kezelés hatására (57).

*Vega és munkatársai* randomizált placebo kontrollált tanulmányban kombinált hiperlipidémias és metabolikus szindrómás betegeket három hónapig 10 mg simvastatin kezelésben részesítettek, majd ezt követően ugyanezek a betegek 10 mg simvastatin és 20 mg fenofibrát terápiát kaptak 3 hónapon keresztül. A kombinált kezelés során az aterogén diszlipidémia szignifikánsan javult a monoterápiához képest (7. ábra) (58). *Derosa és munkatársai* 48 kombinált diszlipidémias 2-es típusú ISZB-s, diabeteszes beteget 200 mg fenofibrát és 80 mg fluvastatin kezelésben részesítettek 1 évig, míg a betegek másik része csak 80 mg fluvastatin kapott. Azt találták, hogy a fluvastatin+fenofibrát kombináció szignifikánsan nagyobb mértékű LDL- és

triglicerid-csökkentő és HDL-emelő hatást fejtett ki (59). *Ellen és munkatársai* kevert diszlipidémias ISZB betegek, vagy legalább 3 ISZB rizikóval rendelkező betegeket kezeltek 300 mg fenofibrát, vagy 200 mg mikronizált fenofibrát+20 pravastatinnal vagy 10 mg simvastatinnal 2 éven keresztül. Vizsgálataik során azt találták, hogy a kombinált kezelés szignifikánsan kedvezőbb lipidszint változásokat eredményez (60). A felsorolt, statint és fenofibrátot alkalmazó vizsgálatokban a kombinációs kezelés biztonságosnak bizonyult. A kombinált kezelés a vaszkulaturára kifejtett kedvező hatását igazolta *Koh és munkatársai* vizsgálata is, amelyben azt találták, hogy az áramlás-mediált érfali dilatáció sokkal kifejezettebb volt atorvastatin és fenofibrátot tartalmazó terápia hatására, mint bármelyik szer monoterápiában való szedése esetén (61).

## ÖSSZEFOGLALÁS

Ezek az adatok a statin+fenofibrát kombináció hatékonyságát mutatták be kombinált hiperlipidémiában. Továbbra is hiányoznak azok a kemény végpontú tanulmányok, amelyek hosszú távon is igazolják ezen kombináció kedvező hatását. Remélhetőleg az ACCORD-vizsgálat eredményei tisztázzák a még felmerülő kérdéseket. Ebben az intenzív vagy standard glükózkontroll, az intenzív vérnyomáskontroll, az LDL-koleszterinszint csökkentés vagy teljes lipidkontroll klinikai eseményekre kifejtett hatását vizsgálják mintegy 10.000 – 2-es típusú magas kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező diabetes mellitusban szenvedő – betegben. A lipidcsökkentésre alkalmazott simvastatin monoterápia vagy simvastatin+fenofibrát együttes adásának eredményei nagyban növelhetik a kombinált lipid-abnormalitások kezelésének optimalizálásáról szóló ismereteinket (62).

## IRODALOM

- Heart and Stroke Statistical Update. AHA 1997, KSH 1999
- Genest JJ Jr, Martin-Munley SS, McNamara JR, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85 (6): 2025–2033.
- Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 256–259.
- Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003; 46 (6): 733–749.
- Couillard C, Bergeron N, Prud'homme D, et al. Postprandial triglyceride response in visceral obesity in men. *Diabetes* 1998; 47 (6): 953–960.
- Brunzell JD, Hazzard WR, Porte D, et al. Evidence for a common, saturable, triglyceride removal mechanism for chylomicrons and very low density lipoproteins in man. *J Clin Invest* 1973; 52 (7): 1578–1585.
- Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996; 276 (11): 882–888.
- Taskinen MR, Lahdenperä S, Syyanne M. New insights into lipid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996; 28 (4): 335–340.

9. Koskinen P, Manttari M, Manninen V, et al. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992; 15 (7): 820–825.
10. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, 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 (4): 614–620.
11. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335 (14): 1001–1009.
12. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361 (9374): 2005–2016.
13. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364 (9435): 685–696.
14. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa 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 (4): 229–234.
15. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. 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; 17: 1601–1610.
16. 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 (19): 2486–2497.
17. Pados G, Szollár L, Romics L. Bevezető gondolatok a III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ajánlásairól. *Metabolizmus* 2008; 6: 3–6.
18. Mikhailidis DP, Sibbring GC, Ballantyne CM, et al. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy. *Curr Med Res Opin* 2007; 23 (8): 2009–2026.
19. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79 (1): 8–15.
20. deGoma EM, Leeper NJ, Heidenreich PA. Clinical significance of high-density lipoprotein cholesterol in patients with low low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (1): 49–55.
21. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdóttir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007; 115 (4): 450–458.
22. Wilson PW, Abbott RD, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol and mortality. The Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis* 1988; 8 (6): 737–741.
23. Mackness MI, Durrington PN, Mackness B. How high-density lipoprotein protects against the effects of lipid peroxidation. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11 (4): 383–388.
24. Fleisher LN, Tall AR, Witte LD, Miller RW, Cannon PJ. Stimulation of arterial endothelial cell prostacyclin synthesis by high density lipoproteins. *J Biol Chem* 1982; 257 (12): 6653–6655.
25. Zeiher AM, Schachlinger V, Hohnloser SH, et al. Coronary atherosclerotic wall thickening and vascular reactivity in humans. Elevated high-density lipoprotein levels ameliorate abnormal vasoconstriction in early atherosclerosis. *Circulation* 1994; 89 (6): 2525–2532.
26. Nofer JR, Walter M, Kehrel B, et al. HDL3-mediated inhibition of thrombin-induced platelet aggregation and fibrinogen binding occurs via decreased production of phosphoinositide-derived second messengers 1,2-diaclyglycerol and inositol 1,4,5-tris-phosphate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18 (6): 861–869.
27. Lerch PG, Spycher MO, Doran JE. Reconstituted high density lipoprotein (rHDL) modulates platelet activity in vitro and ex vivo. *Thromb Haemost* 1998; 80 (2): 316–320.
28. Mamo JC, Proctor SD, Smith D. Retention of chylomicron remnants by arterial tissue; importance of an efficient clearance mechanism from plasma. *Atherosclerosis* 1998; 14: S63–S69.
29. 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) final report. *Circulation* 2002; 106 (25): 3143–3421.
30. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110 (2): 227–239.
31. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med* 2001; 161 (11): 1413–1419.
32. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005; 294 (3): 326–333.
33. 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 Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341 (6): 410–418.
34. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002; 162 (22): 2597–2604.
35. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9500): 1849–1861.
36. Keech A, Simes J, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR. Correction to the FIELD study report. *Lancet* 2006; 368 (9545): 1415.
37. Burgess D, Hunt D, Li LP et al. Effects of fenofibrate on silent myocardial infarction, hospitalization for acute coronary syndromes and amputation in type 2 diabetes: The Fenofibrate in Type 2 Diabetes: The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Circulation* 2007; 116: 11–838.
38. Saha SA, Arora RR, Bahekar A, Kizhakepunnur L. Fibrates in the prevention of cardiovascular events in dyslipidemic patients: A meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1002–1012.
39. Feher MD, Caslake M, Foxton J, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronised fenofibrate. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15 (6): 395–399.
40. Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, et al. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation* 2003; 107 (13): 1733–1737.
41. Chapman MJ. Fibrates in 2003: therapeutic action in atherogenic dyslipidaemia and future perspectives. *Atherosclerosis* 2003; 171 (1): 1–13.
42. Hunninghake DB. Pharmacologic management of triglycerides. *Clin Cardiol* 1999; 22 (6 Suppl): 1144–1148.
43. Brandwald E. A Textbook of Cardiovascular Medicine 5. edn. Philadelphia, Pa: WB Saunders Company. Heart Disease 1997; 1: 847.
44. Smith SC, Jr., Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113 (19): 2363–2372.
45. Standards of medical care in diabetes 2006. *Diabetes Care* 2006; 29 Suppl 1: S4–42.
46. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007; 115 (1): 114–126.
47. Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ, et al. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45 (2): 185–197.
48. Israel A. The IKK complex: an integrator of all signals that activate NF-kappaB? *Trends Cell Biol* 2000; 10(4): 129–133.
49. Shepherd J, Barter P, Carmena R, S et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006; 29 (6): 1220–1226.
50. Prueksaritanont T, Subramanian R, Fang X, et al. Glucuronidation of statins in animals and humans: a novel mechanism of statin lactonization. *Drug Metab Dispos* 2002; 30(5): 505–512.
51. Corsini A, Bellosta S, Davidson MH. Pharmacokinetic interactions between statins and fibrates. *Am J Cardiol* 2005; 96 (9A): 44K–49K.
52. Fazio S. Management of mixed dyslipidemia in patients with or at risk for cardiovascular disease: A role for combination fibrate therapy. *Clin Ther* 2008; 30(2):294-306.
53. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99 (6A): 3C–18C.
54. Kosoglou T, Statkevich P, Fruchart JC, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction between fenofibrate and ezetimibe. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 (8): 1197–1207.
55. McKenney JM, Farnier M, Lo KW, Bays HE, et al. Safety and efficacy of long-term co-administration of fenofibrate and ezetimibe in patients with mixed hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (8): 1584–1587.
56. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005; 95 (4): 462–468.
57. Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyros VV, Demitriadis DS, Kontopoulos AG. Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. *Diabetes Care* 2002; 25 (7): 1198–1202.
58. Vega GL, Ma PT, Cater NB, et al. Effects of adding fenofibrate (200 mg/day) to simvastatin (10 mg/day) in patients with combined hyperlipidemia and metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 91 (8): 956–960.
59. Derosa G, Cicero AE, Bertone G, et al. Comparison of fluvastatin + fenofibrate combination therapy and fluvastatin monotherapy in the treatment of combined hyperlipidemia, type 2 diabetes mellitus, and coronary heart disease: a 12-month, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther* 2004; 26 (10): 1599–1607.
60. Ellen RL, McPherson R. Long-term efficacy and safety of fenofibrate and a statin in the treatment of combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 1998; 81 (4A): 60B–65B.
61. Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Additive beneficial effects of fenofibrate combined with atorvastatin in the treatment of combined hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45 (10): 1649–53.
62. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Clinicaltrials.gov Web site. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT0000620> 2008.