

PARAGH GYÖRGY DR.¹, BALOGH ZOLTÁN DR.¹, PADOS GYULA DR.², KARÁDI ISTVÁN DR.³,
MÁRK LÁSZLÓ DR.⁴, REIBER ISTVÁN DR.⁵

¹DEOEC, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen; ²Szt. Imre Kórház, a PTE ÁOK Oktatókórháza, Lipidológiai Profil, Budapest; ³SE ÁOK, III. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest; ⁴Békés Megyei Pándy Kálmán Kórház, II. sz. Belgyógyászat–Kardiológia, Gyula; ⁵Szt. György Kórház, IV. sz. Belgyógyászat Anyagcsere Betegségek Osztály, Székesfehérvár

A HYPERLIPIDAEMIA KEZELÉSÉNEK ACC ÉS AHA SZERINTI LEGÚJABB AJÁNLÁSAI, A KORÁBBI IRÁNYELVEKHEZ KÉPEST TÖRTÉNŐ VÁLTOZÁSOK

AZ ELMÚLT IDŐSZAKBAN AZ EURÓPAI ÉS AZ AMERIKAI ORVOS KÖZVÉLEMÉNY NAGY ÉRDEKLŐDÉSSSEL VÁRTA AZ ATP-IV MEGJELENÉSÉT. AZ ELŐZETES PUBLIKÁCIÓK ARRÁ UTALTAK, HOGY EGY SOKKAL PONTOSABB RIZIKÓ STRATIFIKÁCIÓ FOG MEGJELENNI, ÉS EZ NEM CSAK 10 ÉV TÁVLATÁRA, HANEM AZ EGÉSZ ÉLETTARTAMRA FOG SZÓLNI. A KEZELÉS FÓKUSZÁBA TOVÁBBRA IS AZ LDL CÉLÉRTÉKRE TÖRTÉNŐ KEZELÉST ÁLLÍJTA, EZEN KÍVÜL A LEGUTÓBBI ÉVEK EREDMÉNYEI ALAPJÁN FELVETŐDÖTT AZ, HOGY A HDL ÉS TRIGLICERID CÉLÉRTÉK HELYETT A NON-HDL-CÉLÉRTÉK KERÜLJÖN ELŐTÉRBE A MAGAS TRIGLICERIDÉRTÉKKEL RENDELKEZŐ EGYÉNEKNÉL. A VÁRAKOZÁSSAL ELLENTÉTBEN AZ ACC/AHA AJÁNLÁS ELVETI A CÉLÉRTÉKRE TÖRTÉNŐ KEZELÉST, A TERÁPIÁBAN HANGSÚLYOZZA A STATINKEZELÉS PRIORITÁSÁT. A KEZELÉS KATEGÓRIÁT AZ LDL-CSÖKKENTÉS %-OS ÉRTÉKE ALAPJÁN HATÁROZZA MEG. AJÁNLÁSUKBAN 4 OLYAN CSOPORTOT HATÁROZTAK MEG, AMELYEK SZÁMÁRA HASZNOS A TARTÓS STATINKEZELÉS. AZ ACC-AHA AJÁNLÁS SOK TEKINTETBEN ELTÉR A KORÁBBI MEGKÖZELÍTÉSEKTŐL. VÉLEMÉNYÜNK SZERINT AZ ELKÖVETKEZŐ IDŐSZAKBAN A KÜLÖNBÖZŐ SZAKMAI VITÁK, VÉLEMÉNYEK ALAPJÁN FOG KIKRISTÁLYOSODNI AZ A JÖVŐBENI AMERIKAI ÉS EURÓPAI AJÁNLÁS, AMELY HATÉKONYAN KÉPES SEGÍTENI A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK MEGELŐZÉSÉT.

Kulcsszavak: lipidcsökkentő kezelés, LDL-célérték, non-HDL-célérték, kardiovaszkuláris rizikó kategóriák, nagyon intenzív statinkezelés, mérsékelten intenzív statinkezelés.

THE EUROPEAN AND AMERICAN PHYSICIANS HAVE EAGERLY BEEN WAITING FOR THE PUBLICATION OF THE ATP-IV. PREVIOUS PUBLICATIONS SUPPOSED THAT IT WOULD CONTAIN A MORE SPECIFIED CARDIOVASCULAR RISK STRATIFICATION FOR THE WHOLE LIFESPAN, NOT ONLY FOR TEN YEARS. THE TREATMENT STILL FOCUSES ON REACHING THE LDL-C TARGET LEVELS; HOWEVER, IT WAS SUPPOSED THAT NON-HDL TARGET CONCENTRATIONS WOULD BE HIGHLIGHTED IN PATIENTS WITH HYPERTRIGLYCERIDEMIA, INSTEAD OF THE FORMER HDL-C AND TRIGLYCERIDE TARGET LEVELS. DESPITE THE EXPECTATIONS, THE ACC/AHA GUIDELINE DECLINES THE ATTAINMENT OF TARGET LEVELS WHILE UNDERSCORING THE PRIORITY OF STATIN TREATMENT AND IT DETERMINES THE TREATMENT CATEGORIES UPON THE PERCENTAGE OF LDL-C LOWERING. THE PROTOCOL ALSO DESCRIBES FOUR GROUPS THAT CAN BENEFIT FROM STATIN THERAPY. SINCE THIS NEW GUIDELINE IS DIFFERENT FROM THE PREVIOUS ONES IN SEVERAL ASPECTS, WE PRESUME THAT SEVERAL PROFESSIONAL DISPUTES AND VARIOUS EXPERT OPINIONS WILL BE GENERATED TO CREATE THE AMERICAN AND EUROPEAN GUIDELINES TO EFFECTIVELY PREVENT CARDIOVASCULAR DISEASES.

Keywords: lipid-lowering therapy, target of LDL, target of non-HDL, cardiovascular risk categories, very intensive statin therapy, moderately intensive statin therapy.

A hyperlipidaemia kezelését illetően a korábbi nagy prospektív, multicentrikus, randomizált vizsgálatok eredményei alapján számos európai és amerikai ajánlás fogalmazódott meg. Ezek közül a legutóbbi amerikai ajánlás a 2004-ben Grundy professzor úr által módosított ATPIII volt, amelyben négy rizikó kategória kialakítását javasolták a korábbi három helyett. Így egy nagyon magas, magas, közepes és alacsony rizikó kategóriát hoztak létre. A nagyon magas rizikó kategóriába sorolták azokat az egyéneket, akiknek definitív koszorúér-betegségük volt, és ezen kívül vagy diabéteszesek vagy metabolikus szindrómások vagy erős dohányosok, valamint ebbe a kategóriába sorolták az akut koronária szindrómás egyéneket is. Ebben a rizikó kategóriában az LDL-C célértéknek <1,8 mmol/l-t, míg a magas rizikó csoportban <2,6 mmol/l LDL-szintet javasoltak (1) (1. táblázat). Korábban számos tanulmányban vizsgálták az LDL-szintek megoszlását a magas, vagy nagyon magas rizikó kategóriába tartozó betegek körében, így például a CardioMonitor felmérésben 1998 és 2006 között. Az európai betegek jelentős része nem érte el a kívánt célértéket, míg 1998-ban a betegek 27%-ánál az LDL-koleszterin 2,6 mmol/l felett volt, 2006-ban 44%-nál volt ez megfigyelhető. Ugyanakkor meg kell jegyezni, hogy 2006-ban már csak a betegek 36%-ánál hiányoztak a lipid adatok, míg 1998-ban még 69%-ánál. Az 1,8 mmol/l alatti LDL-C értéket 2006-ban a betegek 6%-a érte el, az 1,8 és 2,6 mmol/l közötti értéket pedig 14%-a (2). Az Egyesült Királyságra vonatkoztatott adatok hasonló trendeket mutattak (3). Jóllehet a prevenció terápia alkalmazása során az ESC (European Society of Cardiology) felmérése alapján 1995 és 2007 között jelentős mértékben javult a lipidcsökkentő kezelésben részesültek aránya, míg 1995-ben 36% volt, 2007-ben már 80%. Mindez arra utal, hogy a lipidcsökkentő kezelés ma már a kardiológiai gondozás mindennapos része lett, ugyanakkor a betegek jelentős része még mindig nem éri el a terápiás célértéket (4). Magyarországon a Magyar Myocardialis Infarctus Regiszter 2010-es adata alapján a nagy kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező betegek 70-82%-a részesül vala-

1. TÁBLÁZAT: 2004-BEN GRUNDY ÁLTAL MÓDOSÍTOTT ATP-III 4 RIZIKÓKATEGÓRIÁVAL

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

2. TÁBLÁZAT: LDL-C CÉLÉRTÉKEK AZ EGYES RIZIKÓKATEGÓRIÁKBAN

KOCKÁZATI KATEGÓRIA	CÉLÉRTÉK	LDL-C MMOL/L
NAGYON MAGAS RIZIKÓKATEGÓRIA	<ul style="list-style-type: none"> ➔ INVAZÍV, VAGY NONINVAZÍV MÓDSZERREL DOKUMENTÁLT KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉG ➔ 2-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZ, 1-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZ SZERVKÁROSODÁSSAL ➔ MÉRSÉKELT, VAGY SÚLYOS VESEELÉGTELENSÉG ➔ A 10 ÉVES SCORE-RIZIKÓ >10% 	1,8 MMOL/L ALATTI ÉS/VAGY LEGALÁBB 50%-OS LDL-CSÖKKENÉS
MAGAS RIZIKÓKATEGÓRIA	<ul style="list-style-type: none"> ➔ JELENTŐSEN EMELKEDETT EGYES RIZIKÓFAKTOR ➔ SCORE 5-10% KÖZÖTT 	2,5 MMOL/L
MÉRSÉKELT RIZIKÓKATEGÓRIA	SCORE 1-5% KÖZÖTT, A LEGTÖBB KÖZÉPKORÚ EGYÉN EBBE A KATEGÓRIÁBA TARTOZIK	3 MMOL/L
ALACSONY RIZIKÓKATEGÓRIA	SCORE <1%	

milyen lipidcsökkentő kezelésben (5). Ezek az adatok azt támasztják alá, hogy hazánkban is megfigyelhető az a nemzetközi trend, amelynek eredményeként a lipidcsökkentő kezelés a kardiovaszkuláris betegség kezelésének részévé vált.

2011-ben az ESC egy új ajánlást fogalmazott meg. Ebben az ajánlásban megtartotta a Grundy professzor munkacsoportja által javasolt négy rizikó kategóriát. A nagyon magas rizikó kategóriába az invazív vagy neminvazív módszerrel dokumentált kardiovaszkuláris betegségeket, a 2-es típusú diabetes mellitust, a szervi károsodással (diabéteszes nephropathiával) társult 1-es típusú diabetes mellitust, a mérsékelt vagy súlyos veseelégtelenséget, valamint a 10% feletti 10 éves SCORE-rizikót sorolta. Ebben a kategóriában az LDL-C-célértéknek szintén az 1,8 mmol/l alatti LDL-t javasolta és/vagy legalább 50%-os LDL-C-szint csökkenés elérését. Magas rizikó kategóriába a jelentősen emelkedett egyes rizikófaktorokat sorolta, valamint azokat az egyéneket, akiknek a SCORE-értéke 5-10% között

van. Ebben a rizikó kategóriában <2,5 mmol/l az LDL-C-célérték. A mérsékelt rizikó kategóriába azok az egyének tartoznak, akik SCORE-értéke 1-5% közötti, ekkor az LDL-C-célérték 3 mmol/l alatti. Az alacsony rizikó kategóriába az 1% alatti SCORE-értékkel rendelkező egyének tartoznak (6) (2. táblázat).

A 2011-ben megtartott V. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia igen nagy kockázatú, nagy kockázatú állapotot és kardiovaszkuláris tünetektől mentes nagy kockázatú állapotot különített el. Az igen nagy kockázatú állapotban az LDL-C-célérték 1,8 mmol/l alatti, míg akut koronária szindróma és stroke esetén a kiindulási koleszterinszinttől függetlenül mindenképpen intenzív statinkezelés javasolt. A nagy kockázatú állapotba az egyéb kardiovaszkuláris betegségek, diabetes mellitus, krónikus vesebetegség (GFR-érték <60 ml/perc) tartozik. Ebben a kategóriában 2,5 mmol/l az LDL-C-célérték. A kardiovaszkuláris tünetektől mentes nagy kockázatú állapotban a SCORE-érték 5% fölött van, az LDL-célérték 3 mmol/l, és a magyar

ajánlás is hangsúlyozza a célérték mellett a kiindulási LDL-C szintjének 50%-nál nagyobb mértékű csökkentését vagy az LDL 2 mmol/l alá történő csökkentését (7) (3. táblázat).

AZ ACC/AHA 2013-BAN MEGJELENT AJÁNLÁSA

Az ACC (American College of Cardiology) és az AHA (American Heart Association) 2013. novemberben megjelent, legújabb ajánlásában a rendelkezésre álló prospektív, multicentrikus, randomizált, kontrollált vizsgálatok, valamint ezek metaanalízise alapján továbbra is elsődlegesnek tekintik a statin terápiát minden olyan kardiovaszkuláris beteg számára, akinek a kiindulási LDL-C-szint nagyobb, mint 1,8 mmol/l. Ezt azzal magyarázzák, hogy a kardiovaszkuláris események relatív rizikócsökkenése állandó a statinkezelés mellett, mind primer, mind szekunder prevencióban és a különböző alcsoportokban (8). A kardiovaszkuláris események statinkezelés hatására bekövetkező abszolút csökkenése arányos a kardiovaszkuláris események kiindulási, abszolút rizikójával (9, 10). Ebben az ajánlásban négy olyan csoportot határoztak meg, amelyek számára hasznos a tartós statinkezelés. Az első csoportba a klinikailag ismert kardiovaszkuláris kórképben szenvedők, a második csoportba primeren magas LDL-C szintűek (4,9 mmol/l fölötti), és az összkoleszterinszint >8,0 mmol/l-rel rendelkezők tartoznak. A harmadik csoportot azon 40-75 év közötti cukorbeteg alkották, akiknek az LDL-szintje 1,8-4,9 mmol/l közötti (és nincs manifeszt kardiovaszkuláris betegségük), míg a negyedik csoportba a klinikai kardiovaszkuláris betegségtől mentes, nem cukorbeteg, 40-75 év közötti egyének kerültek (1,8-4,9 mmol/l közötti LDL-C-szinttel), vagy azok, akik kardiovaszkuláris rizikója 7,5% fölött van (9, 10). Két kritikus kérdést tettek fel és ezeket próbálták válaszolni (8). Az egyik kérdés az, hogy az LDL-C és a non-HDL-koleszterinszint-célérték használható-e a primer és szekunder prevencióban? A másik pedig az, hogy a kardiovaszkuláris események csökkentésében minden egyes lipidcsökkentő gyógyszer kellően biztonságos-e?

3. TÁBLÁZAT: JAVASOLT CÉLÉRTÉKEK LIPIDANYAGCSERE VONATKOZÁSÁBAN

IGEN NAGY KOCKÁZATÚ ÁLLAPOT:*	NAGY KOCKÁZATÚ ÁLLAPOT:	KARDIOVASZKULÁRIS TÜNETEKTŐL MENTES NAGY KOCKÁZATÚ ÁLLAPOT:
(LÁSD KOCKÁZAT-BESOROLÁST)	→ EGYÉB KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK	(LÁSD KOCKÁZAT-BESOROLÁST)
	→ DIABETES MELLITUS	
	→ KRÓNIKUS VESEBETEGSÉG	
	GFR>60	

KOLESZTERIN(CH)	<3,5	CH	<4,5	CH	<5,0
LDL-CH	<1,8	LDL-CH	<2,5	LDL-CH	<3,0
AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMA ÉS STROKE ESETÉN A CH ÉRTÉKTŐL FÜGGETLENÜL INTENZÍV STATINKEZELÉS JAVASOLT		TRIGLICERID	<1,7	TRIGLICERID	<1,7
		HDL-CH	>1,0 (FÉRFI)	HDL-CH	>1,0 (FÉRFI)
			>1,3 (NŐ)		>1,3 (NŐ)

HA ÉLETMÓD-VÁLTOZTATÁS UTÁN A LIPOPROTEIN/LIPIDÉRTÉKEK A CÉLÉRTÉK FELETT MARADNAK, VAGY A KARDIOVASZKULÁRIS TÜNETEKTŐL MENTES ÁLLAPOTBAN A KOCKÁZAT $\geq 5\%$ (SCORE TÁBLÁZAT), AKKOR GYÓGYSZERES KEZELÉssel VALÓ KIEGÉSZÍTÉS JAVASOLT. PRIMER TERÁPIÁS CÉL AZ LDL-KOLESZTERIN, AMELYNEK CSÖKKENTÉSÉBEN HYPERCHOLESTERINAEMIA ESETÉN A STATINOK, ILLETVE STATIN ÉS EZETIMIB ALKALMAZÁSA PREFERÁLANDÓ. AMENNYIBEN HYPERTRIGLICERIDAEMIA IS ÉSZLELHETŐ, ANYAGCSERE-ÁLLAPOTTÓL FÜGGŐEN KOMBINÁCIÓS ANTILIPIDAEMIÁS TERÁPIA VÁLASZTANDÓ (STATIN, EZETIMIB, FIBRÁT, NIKOTINSAV, ω -3 ZSÍRSAVAK), A IV. ÉS V. TÍPUSBAN FIBRÁT.

A CÉLÉRTÉK ELÉRÉSÉNEK PRIORITÁSA MELLETT KIVÁNATOS AZ LDL-CH SZINT >50%-OS ÉS 2 MMOL/L ALÁ CSÖKKENTÉSE AZ ATEROSZKERÓZIS REGRESSZIÓJÁNAK ELÉRÉSÉHEZ, INTENZÍV STATIN VAGY KOMBINÁCIÓS TERÁPIÁVAL.

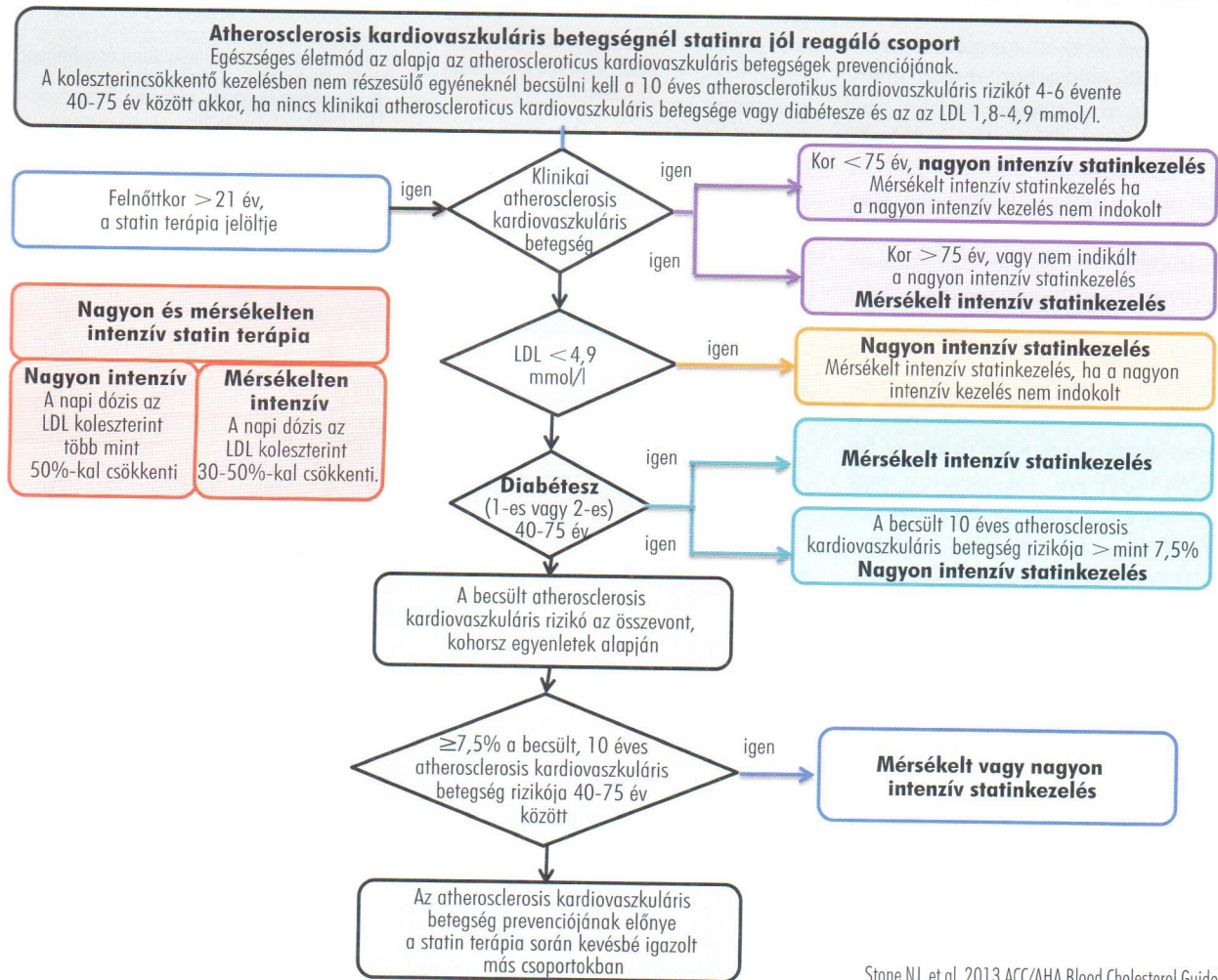
A GYÓGYSZERES KEZELÉS RÉSZLETEIT ILLETŐEN LÁSD A METABOLIZMUS KÜLÖNSZÁMÁNAK 2012. ÉVI A SUPPLEMENTUMÁBAN KÖZÖLT HÁTTÉRANYAGOT.

Az első kérdés megválaszolása során felvetik azt, hogy az elmúlt 15 évben széles körben elterjedt kezelési stratégia a célértékre történő kezelés, jöhetnek ennek a stratégiának 3 problémája van:

1. a jelenlegi klinikai adatok nem jelzik egyértelműen azt, hogy mi lenne a célérték.
2. A kardiovaszkuláris rizikócsökkenés klinikailag igazolható nagyságát nem ismerjük, ha az egyik célértékről egy másik célértékre csökken az LDL-C szintje.
3. Nem ismert a lipidcsökkentő gyógyszer-kombinációs kezelések potenciális mellékhatása, amelyet a célérték elérése érdekében használunk (11-13). Az ACC/AHA szakértőinek véleménye szerint mivel hiányoznak ezek az adatok, ez a megközelítés kevésbé hasznos. A non-HDL-koleszterinszint, mint kardiovaszkuláris rizikó 1998-ban Frost és Havell javaslata alapján vetődött fel. Azt találták, hogy a non-HDL-koleszterinszint és a kardiovaszkuláris betegségek között szoros összefüggés van, amit számos tanulmány megerősített (14). A későbbiekben 15-34 éves életkorban, nem kardiovaszkuláris betegségek következtében el-

hunyt személyek boncolását elvégezve azt találták, hogy a non-HDL-koleszterinszint szoros korrelációt mutatott a fatty streak-kel és az ateroszklerotikus lézió nagyságával a koronária artériákban (15). Goliash és munkatársai 40 évnél fiatalabb, akut szívinfarktusból szenvedő egyéneket vizsgáltak multicentrikus, esetkontrollos tanulmányban. Azt találták, hogy a korban és nemből illeszkedő kontrollhoz képest a lipoprotein frakció közül a non-HDL-koleszterin mutatta a legszorosabb korrelációt az akut szívinfarktussal (16). Sniderman és munkatársai 12 független tanulmány metaanalízisét végezték el, ami 233 455 egyén adatát tartalmazta és 22 950 kardiovaszkuláris eseményt foglalt magában. A metaanalízis szerint a 10 éves periódus alatt a kardiovaszkuláris eseményekkel a legszorosabb korrelációt az apoB szintje, ezt követően a non-HDL-koleszterin, majd az LDL-C-szint mutatta (17). A randomizált, kontrollált klinikai tanulmányok azt igazolták, hogy a kardiovaszkuláris események száma jelentősen csökkent a maximálisan tolerálható statindózisok mellett azon be-

1. ÁBRA: ÚTMUTATÓ A 10 ÉVES KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓ BECSLÉSÉHEZ



Stone NJ, et al. 2013 ACC/AHA Blood Cholesterol Guideline

tegcsoportban, amelyben a statin előnyös volt. Az ACC/AHA fenti szakértői szerint egyelőre nincs olyan randomizált, kontrollált tanulmány, amely igazolná azt, hogy az LDL-C és a non-HDL-koleszterin-célérték elérése egyértelműen javítaná a kardiovaszkuláris kimenetelt. Az AIM-HIGH-tanulmány szerint, hogy a statinhoz hozzáadott niacin hatására bekövetkező non-HDL-koleszterin, apoB, lp(a), trigliceridszint-csökkenés és a HDL szintjének emelkedése nem eredményezett további kardiovaszkuláris rizikócsökkenést 1-2 mmol/l LDL-C-érték mellett (18). További klinikai tanulmányok szolgáltathatnak majd elegendő információt ennek eldöntésére.

Az ACC/AHA szakértői által felvetett második kérdésre a válaszuk az, hogy bár több klinikai tanulmányt végeztek nem statin típusú lipidcsökkentő gyógyszerekkel a „statin-érában”, azonban ezek a vizsgálatok nem igazoltak szig-

nifikáns kardiovaszkuláris eseményráta csökkenést randomizált, kontrollált körülmények között (8). Ezért kevés bizonyíték támasztja alá a nem statin típusú lipidcsökkentő gyógyszerek valódi jelentőségét a kardiovaszkuláris megelőzésben (18). A fenti szakértők a statinkezelés elsődlegességét emelik ki, egyúttal a statinokon kívüli egyéb lipidcsökkentő gyógyszerek alkalmazását nem támogatják. Kiemelik, hogy hiányoznak azok a hosszú távú követéses, randomizált, kontrollált, kettős vak tanulmányok, amelyek több mint 15 éven keresztül vizsgálnák a betegeket a biztonságosság, a kardiovaszkuláris esemény megelőzése vonatkozásában.

AZ ACC/AHA KEZELÉSI ALGORITMUS

Az ACC/AHA szakértőinek 2013 novemberében publikált véleménye szerint az eddig kiterjedten alkalmazott célértékre történő kezelés helyett mérsékelt intenzív valamint nagyon

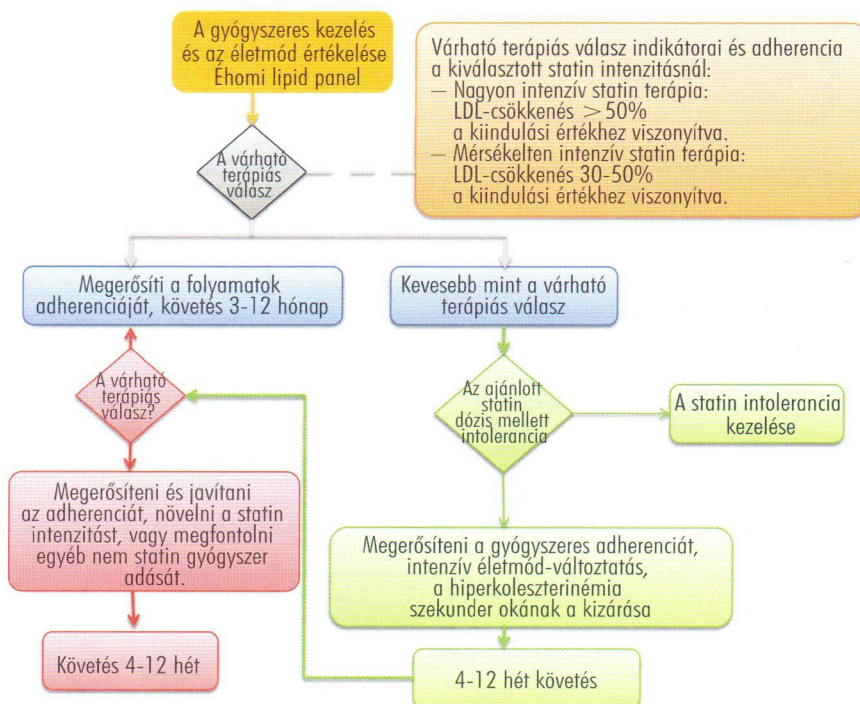
intenzív lipidcsökkentő terápiáról beszélhetünk (8). A mérsékelt intenzív lipidcsökkentő terápia – ami egyenlő a statinkezeléssel – 30-50%-os LDL-C-szint csökkenést hoz létre, míg a nagyon intenzív statinkezelés 50%-nál nagyobb mértékű LDL-szint csökkenést eredményez, ekkor számíthatunk plakk-regresszióra is (19,20). Az algoritmusuk alapján a statinra jól reagáló kardiovaszkuláris betegcsoportnál a következő a teendő:

A terápia alapja az egészséges életmód, ami a kardiovaszkuláris betegség megelőzését szolgálja. A koleszterincsökkentő kezelésben nem részesülő egyéneknél becsülni kell a 10 éves kardiovaszkuláris rizikót, ehhez az újonnan kidolgozott Pooled Cohort Equations rizikó-kalkulátort alkalmazták. Koleszterincsökkentő kezelésben nem részesülő, 40-75 év közötti életkorú, klinikailag atheroscleroticus kórkép vagy diabétesz nélküli és 1,8-4,9 mmol/l közötti LDL-C-szinttel rendelkező személyeknél 4-6 évente is-

mételten elvégzendő a 10 éves kardiovaszkuláris rizikóbecslés. Klinikai ateroszklerotikus kórkép megléte esetén 75 év fölötti életkorban mérsékelten intenzív, 75 év alatti életkorban nagyon intenzív statinkezelés indokolt. 40-75 év közötti cukorbetegekben mérsékelten intenzív statinkezelés javasolt. Ha a becsült 10 éves rizikó 7,5% fölötti, nagyon intenzív statinkezelés javasolt. Azon egyéneknél, akiknél nincs diabétesz, nem nagyobb az LDL 4,9 mmol/l-nél és nincs klinikai tünetekkel járó ateroszklerózis, kardiovaszkuláris betegség, becsülni kell a 10 éves kardiovaszkuláris rizikót és ha ez 7,5% fölött van, mérsékelten vagy nagyon intenzív statinkezelés javasolt (8) (1. ábra).

A kardiovaszkuláris betegség prevenciója szempontjából a statin terápia hatékonysága a leginkább igazolt, más gyógyszer-csoportok alkalmazása esetén ez jóval kevésbé alátámasztott. Nagy intenzitású statinkezelés alatt azt értjük, ha a kiindulási LDL-C-szint 50%-nál nagyobb mértékben csökken, erre a napi 80 mg atorvastatin, a napi 20 mg vagy 40 mg rosuvastatin alkalmas (19, 20). Mérsékelt intenzitású statin terápiánál a napi LDL-csökkenés 30-50% között van, ezt a hatást napi 10-20 mg atorvastatin, napi 5-10 mg rosuvastatin, napi 20-40 mg simvastatin, napi 40-80 mg pravastatin, napi 40 mg lovastatin, 80 mg fluvastatin XL, 40 mg fluvastatin vagy napi 2-4 mg pitavastatin képes létrehozni (21, 22). Alacsony intenzitású statin terápiánál az LDL-csökkenés átlaga 30% alatt van, ezt napi 10 mg simvastatin, 10-20 mg pravastatin, 20 mg lovastatin, 20-40 mg fluvastatin, vagy napi 1 mg pitavastatin adásával érhetjük el (19, 20). A klinikai tüneteket mutató ateroszklerotikus vagy kardiovaszkuláris betegnél a jelenleg statinkezelésben nem részesülő egyéneknél a statin terápia elindítása előtt szükséges az éhomi lipid, GOT, GPT, CK meghatározása, és figyelembe kell venni az egyéb szekunder okokat, amelyek hatással lehetnek a statinkezelés biztonságosságára (életkor, hypothyreosis, nephrosis szindróma, krónikus veseelégtelenség) (23, 24). 75 évnél fiatalabb betegnél, amennyiben nincs ellenjavallata a statinkezelésnek, nincs olyan gyógyszerinterakció, amely hatna a statin biztonságosságá-

2. ÁBRA: A STATINKEZELÉS ALGORITMUSA



Stone NJ, et al. 2013 ACC/AHA Blood Cholesterol Guideline

ra, és nincs anamnesztikus adat a statin-intoleranciára, el kell kezdeni a nagyon intenzív statinkezelést az egészséges életmódra vonatkozó étrendi és mozgásterápiás tanácsadással egyidőben. 75 évnél idősebb egyének számára a statin hatását befolyásoló várható gyógyszerinterakció esetén, illetve az anamnesztikus adatok során felmerülő statin-intolerancia megléte során a mérsékelten intenzív statin terápia javasolt (8).

Klinikai tünetekkel nem járó ateroszklerózis, kardiovaszkuláris betegség esetén a statin terápia indításának a kezdeti lépései éhomi lipid, GOT (AST), GPT (ALT), HbA_{1c}, CK-meghatározás, egyéb szekunder okok (vesefunkció, sTSH), állapotok értékelése, ami hatással lehet a statin alkalmazásának biztonságosságára. Ezt követően ki kell jelölni a statinra várhatóan jól reagáló csoportot, ilyenek a diabéteszes, 40-75 év közötti egyének, akiknek LDL-C-szintje 4,9 mmol/l-nél nagyobb. Ekkor a statin terápia elkezdése javasolt. Ha nincs diabétesz, 40-75 éves életkorú az adott egyén, az LDL-C-szintje 1,8-4,9 mmol/l közötti, és a 10 éves kardiovaszkuláris rizikó becslésekor a rizikó 5% fölött van, a statinkezelés elkezdése javasolt. 5% alatti várható rizikó esetén az életmód-

beli változtatás szüksége mellett a válogatott betegcsoportban az addicionális rizikófaktorok alapján a statin terápia megkezdése javasolt (8). Az ACC/AHA ajánlás abban a tekintetben új, hogy külön algoritmust javasol a gyógyszeres kezelés és az életmód értékelésére, valamint az éhomi lipidpanelre. Ennek alapján meg kell vizsgálni azt, hogy az adott kezelés hatására létrejön-e a remélt terápiás válasz. Amennyiben létrejön, 3-12 havonta követés szükséges és meg kell erősíteni a terápiát. Amennyiben a terápiás válasz kisebb az elvártnál, a statin-intoleranciát kezelni kell és ezt követően meg kell erősíteni a gyógyszeres adherenciát, intenzív életmód-változtatást kell javasolni és a hyperkoleszterinaemia egyéb (primer és szekunder) okait ki kell zárni valamint 4-12 hetente követni kell a beteget (8) (2. ábra).

Ez a fenti ajánlás sok tekintetben eltér az európai és a korábbi amerikai ajánlásoktól. Úgy gondoljuk, hogy az elkövetkezendő időszak szakmai vitái fogják eldönteni, hogy a korábbi évtizedben kidolgozott célérték vezérelte kezelési stratégiát vagy pedig az ACC/AHA ajánlás alapján felvetett százalékos lipidcsökkentést követjük-e (8). Félő, hogy az évtizedes, következetes munkával meghonosított, célér-

ték-vezérelt, multifaktoriális terápiás megközelítést illetően elbizonytalanítja majd a gyakorló orvosokat az eddigi terápiás gyakorlat helyességét illetően, valamint az ACC/AHA legújabb ajánlása veszélyeztetheti a nehezen elért beteg-egüttműködést, az adherenciát. A nagy dózisú statinok mellett gyakrabban jelentkező myalgia, hepatotoxicitás, esetleges rhabdomyolysis fokozott kockázata is komoly megfontolást igényel, ehelyett a közepes dózi-

sú statin mellé adott ezetimib kombinációval további 18-21%-os LDL-C-szint csökkentő hatás érhető el, úgy, hogy nem kell számolni a nagy dózisú statin mellékhatást fokozó hatásával. Ezért továbbra sem elvetendő terápiás megközelítést jelent a statin-ezetimib kombináció, habár az ezetimib monoterápia valóban nem rendelkezik egyértelműen előnyös kardiovaszkuláris keményvégpont-csökkenéssel (25, 26). Ma a statinok prioritása tekinteté-

ben nincs vita a kezelést illetően. Továbbra is kérdés az, hogy a statin és az egyéb lipidcsökkentő kezelés kombinációja milyen addicionális kardiovaszkuláris rizikócsökkenést eredményez. Igaz-e az, hogy a statinnal történő LDL-C-szint csökkentés jobb, mint más egyéb lipidcsökkentő kezeléssel történő LDL-C-szint csökkentés? Ezekre a kérdésekre várhatóan a jövőbeni tanulmányok, elemzések fogják megadni a megnyugtató választ.

IRODALOM

1. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 720–732.
2. Steinberg BA, Ballantyne CM, Bhatt DL, et al. An annual, prospective, international study of outpatients with cardiovascular disease or risk factors: design and methods of the CardioMonitor registry. *Crit Pathw Cardiol* 2007; 6: 72–75.
3. Steinberg BA, Bhatt DL, Mehta S, et al. Nine-year trends in achievement of risk factor goals in the US and European outpatients with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2008; 156: 719–727.
4. Gitt AK, Drexel H, Feely J, DYSIS Investigators. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19: 221–230.
5. Jánosi A, Ofner P, Merkely B, et al. Myocardial Infarctus Regiszter-2010. Tapasztalatok-első eredmények. *Orv Hetil* 2011; 152: 1278–1283.
6. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818.
7. Az V. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ajánlása 2011. *Metabolizmus* 2012; 10: (Suppl A) A79–81.
8. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, 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. *J Am Coll Cardiol* 2013 Nov 7. doi:pii: S0735-1097(13)06028-2. 10.1016/j.jacc.2013.11.002. (Epub ahead of print)
9. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD004816.
10. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, 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: 581–590.
11. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
12. Downs JR, Clearfield M, Weis 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 Prevention Study. JAMA* 1998; 279: 1615–1622.
13. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1155–1163.
14. Frost PH, Havel RJ. Rationale for use of non-high-density lipoprotein cholesterol rather than low-density lipoprotein cholesterol as a tool for lipoprotein cholesterol screening and assessment of risk and therapy. *Am J Cardiol* 1998; 81: 26B–31B.
15. Rainwater DL, McMahan CA, Malcom GT, et al. Lipid and apolipoprotein predictors of atherosclerosis in youth: apolipoprotein concentrations do not materially improve prediction of arterial lesions in PDAY subjects. *The PDAY Research Group. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 753–761.
16. Goliash G, Oravec S, Blessberger H, et al. Relative importance of different lipid risk factors for the development of myocardial infarction at a very young age (<=40 years of age). *Eur J Clin Invest* 2012; 42: 631–636.
17. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; 4: 337–345.
18. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 2255–2267.
19. Chhatrwalla AK, Nicholls SJ, Nissen SE. The ASTEROID trial: coronary plaque regression with high-dose statin therapy. *Future Cardiol* 2006; 2: 651–654.
20. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 2078–2087.
21. Saito Y. Pitavastatin: an overview. *Atheroscler Suppl* 2011; 12: 271–276.
22. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin, across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152–160.
23. Mohassel P, Mammen AL. The spectrum of statin myopathy. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 747–752.
24. Maji D, Shaikh S, Solanki D, et al. Safety of statins. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17: 636–646.
25. Robinson JG, Ballantyne CM, Hsueh W, et al. Achievement of specified low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol apolipoprotein B, and high-sensitivity C-reactive protein levels with ezetimibe/simvastatin or atorvastatin in metabolic syndrome patients with and without atherosclerotic vascular disease (from the VYMET study). *J Clin Lipidol* 2011; 5: 474–482.
26. Mikhailidis DP, Lawson RW, McCormick AL, et al. Comparative efficacy of the addition of ezetimibe to statin vs statin titration in patients with hypercholesterolaemia: systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1191–1210.