

MÁRK LÁSZLÓ DR.¹, PADOS GYULA DR.², PARAGH GYÖRGY DR.³¹Békés Megyei Képviselő-testület Pándy Kálmán Kórháza, II. Belgyógyászati Osztály, Kardiológia, Gyula²Szt. Imre Kórház, Endokrin Anyagcsere Profil, Lipid Részleg, Budapest³DEOEC, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

AZ IRÁNYELVEK FOGSÁGÁBAN – GONDOLATOK A LIPIDSZINT CSÖKKENTÉS FONTOSSÁGÁRÓL AZ ÚJ KONSZENZUS KONFERENCIA ELŐTT

We all – if we continue our present habits – can choose angioplasty and stents or bypass or lower our LDL drastically. I prefer the later.

(Ha folytatjuk jelenlegi szokásainkat, mindannyian választhatunk angioplasztika és stent vagy bypass vagy drasztikus LDL-koleszterincsökkentés közül. Én az utóbbi mellett vagyok.)

WC Roberts, Am J Cardiol(1)

A 2009. NOVEMBER 6-ÁN MEGRENDEZÉSRE KERÜLŐ IV. MAGYAR KARDIOVASZKULÁRIS KONSZENZUS KONFERENCIA LEGFONTOSABB CÉLJA AZ ÚJABB, A PREVENCIÓT ÉRINTŐ KUTATÁSI EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA, ÉS A TERÁPIÁS AJÁNLSOKBA VALÓ ÁTÜLTETÉSE. A LIPIDSZINTEK CSÖKKENTÉSE TERÜLETÉN A STATINKEZELÉS ELSŐDLEGESSÉGE TOVÁBBRA IS MEGKÉRDŐJELEZHETETLEN. A STATINOKKAL TÖRTÉNŐ ÚJ VIZSGÁLATOK SORÁBÓL KIEMELKEDIK A JUPITER, AMELY A PRIMER PREVENCIÓ ELVEINEK ÁTGONDOLÁSÁT EREDMÉNYEZHETI. AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMÁBAN A KORÁN ELKEZDETT NAGY DÓZISÚ STATIN KEZELÉS RÉGÓTA AJÁNLOTT. ÉS ÚJABBAN SOK OLYAN TANULMÁNY IS KOZLÉSRE KERÜLT, MELYEKBE A PERKUTÁN ÉRINTERVENCIÓ ELŐTTI STATIN KEZELÉS KLINIKAI HASZNÁT IGAZOLJÁK. A LIPIDOLÓGIÁBAN EGYRE TÖBB SZÓ ESIK A REZIDUÁLIS RIZIKÓRÓL, AMI AZ OPTIMÁLIS LDL-KOLESZTERINSZINT ELÉRÉSE UTÁN MEGMARADÓ KOCKÁZATOT JELENTI, AMELYNEK CSÖKKENTÉSÉNEK MÓDJÁ A HDL-KOLESZTERINSZINT EMELÉSE ÉS A TRIGLICERIDSZINT CSÖKKENTÉSE, AMIRE A FIBRÁTOK (A STATINNAL VALÓ KOMBINÁCIÓ MIATT ELSŐDLEGESEN A FENOFIBRÁT) ÉS AZ ELHÚZÓDÓ HATÁSÚ NIKOTINSAV ALKALMAZHATÓ.

Kulcsszavak: prevenció, kardiovaszkuláris kockázat, lipidek, statinok

IN THE CAPTIVITY OF GUIDELINES. REFLECTIONS ON THE IMPORTANCE OF LIPID LOWERING THERAPY BEFORE THE NEW CONSENSUS CONFERENCE. THE MOST IMPORTANT AIM OF THE 4TH HUNGARIAN CARDIOVASCULAR CONSENSUS CONFERENCE PLANNED TO BE HOLD ON 6TH NOVEMBER 2009 ARE TO SUMMARIZE THE NEW RESULTS OF RESEARCHES ON CARDIOVASCULAR PREVENTION AND TO INCORPORATE THEM INTO THE THERAPEUTIC RECOMMENDATIONS. IN THE LIPID LOWERING THERAPY THE PRIMACY OF STATIN TREATMENT REMAINS UNQUESTIONABLE. FROM NOVEL STUDIES PERFORMED WITH STATINS THE JUPITER STANDS OUT WHICH MAY RESULT IN RECONSIDERATION OF THE PRINCIPLES OF PRIMARY PREVENTION. IN ACUTE CORONARY SYNDROME THE EARLY HIGH DOSE STATIN THERAPY IS RECOMMENDED AND RECENTLY SEVERAL STUDIES HAVE PROVED THE BENEFIT OF STATINS BEFORE PERCUTANEOUS ANGIOPLASTY. IN THE LIPIDOLOGY THE RESIDUAL RISK, THE RISK REMAINING AFTER ACHIEVING THE OPTIMAL LDL-CHOLESTEROL LEVEL, HAS BEEN MORE AND MORE EMPHASIZED. RESIDUAL RISK CAN BE REDUCED BY INCREASING HDL-CHOLESTEROL LEVEL AND DECREASING TRIGLYCERIDE LEVEL FOR WHICH FIBRATES (PARTICULARLY FENOFIBRATE, REGARDING THE COMBINATION WITH STATINS) AND EXTENDED RELEASE NICOTINIC ACID MAY BE ADMINISTERED.

Keywords: prevention, cardiovascular risk, lipids, statins

Az utóbbi másfél-két évtized orvosi tevékenységét alapvetően változtatta meg a Bizonyítékon Alapuló Orvoslás (BAO), amelynek elvei már kezdetektől beszivárogtak a preventív medicinába és ma már uralják azt. Az orvostudomány ezen területén az események fellépésének viszonylagos gyakorisága, a sok vizsgálatba bevehető beteg, a jól mérhető paraméterek miatt általában a nem volt nehéz tanulmányokat tervezni. A kardiovaszkuláris végpontok viszonylag jól vizsgálhatók, legyen szó „kemény” (összmortalitás, a halálos és nemhalálos szívinfarktusz és stroke), „puha” (revaszkularizáció, szívelégtelenség miatti hospitalizáció), illetve „köztes” vagy „intermediate” vagy „surrogate” végpontokról (carotis intima-media vastagság vagy koronária-szűkület változása). A sok kisebb-nagyobb vizsgálat, a sok ezres betegszámú „megatrial”-ek, valamint a hasonló célokat kitűző, hasonló betegeken, hasonló kezelési móddal végzett tanulmányokat elemző és összegző metaanalízisek között a szakértők által konszenzus alapján elfogadott szempontok, azaz nemzetközi és nemzeti terápiai irányelvek segítenek tájékozódni, és ezek egyúttal az új kutatási eredmények terápiai gyakorlatba ültetését is előmozdítják.

Az irányelvek egyik alapvető feladata azoknak az orvosoknak a folyamatos edukációja is, akik a szív- és érrendszeri betegek kezelését és gondozását végzik. Így a szervezés alatt álló, 2009. november 6-án megrendezésre kerülő negyedik magyar konszenzus konferencia azzal, hogy frissíti az ajánlásait, ha a változások nem is igazán mélyek, hiszen két év alatt nincs mindig jelentős számú újdonság, felszínen tartja az orvosi gondolkodásban a megelőzés fontosságának kérdését. Azt hisszük, hogy a kardiovaszkuláris prevenció filozófiájának, valamint elemeinek és elveinek alaposabb megismerésével egyre több kollégánk lesz ezen tevékenység őszinte híve. Ha ezen elveket meggyőződésből, és nem divatból, vagy kényszerből fogja alkalmazni, a jelenlegihez képest több beteg fog profitálni a kardiovaszkuláris betegségek megjelenésének későbbi életkorra tolása vagy megelőzése következtében.

A megelőzésben az orvosoknak többet kellene támaszkodniuk az egészségügyi szakmunkásokra, a szakdolgozókra. Ugyanakkor az irányelvek frissítésével egyidejűleg nyitni kellene a laikus társadalom felé. Az orvosok felelőssége és fontossága a megelőzés elveinek alkalmazásában vitathatatlan, de különösen a primer prevenció területén, jobban kellene támaszkodni lakosságra. Az önmaguk és gyerekeik jövőjével szemben felelősséget érző emberek körében egyre népszerűbb az egészséges életmód. Ezen lakosság-csoport megszólítását is ki kellene tűznie a konszenzus konferenciának, hogy a különböző civil szervezeteken vagy a médián keresztül népszerűsítse a BAO és a megelőzés elveit.

A lakossággal való együttműködés három területen, a dohányzás, a mozgásszegény életmód és az obesitas javításában kecsegtethet legtöbb sikerrel. A dohányzás az egyik legfontosabb rizikófaktor, amelynek csökkenése az utóbbi időben a fejlett nyugat-európai országokban jelentős. Kelet-Európa ezen a téren (is) jelentősen elmarad.

Sajnálatos, hogy Magyarországon nagy nehézségekbe ütközik a dohányzás ellenes törvény elfogadása. Amikor bevezették a köztéri dohányzás tilításáról szóló rendeletet, egy északolaszországi tartományban végzett felmérés szerint 11%-kal csökkentette a heveny szívinfarktusz előfordulását (2). Az obesitas gyakoribbá válása világszerte nagy probléma. Az egészséges életmód, a testmozgás, a kedvezőbb biológiai hatású tápanyagok alkalmazásának népszerűsítésével is lehetne sikereket elérni.

A rendszerváltás után fordulat következett be a magyarországi halálozásban, 1993-tól javuló tendenciának lehettünk tanúi. 1993 és 2006 között a születéskor várható élettartam 4,14 évvel nőtt, amihez a kardiovaszkuláris halandóság javulása 1,85 évvel járult hozzá (3). Nincsenek adatok arra vonatkozóan, hogy ebben a javulásban milyen arányban részesedtek a rizikófaktorok, de figyelemre méltó és kiemelendő, hogy finn és svéd felmérések szerint az ottani halálozási adatok javulásában a rizikófaktorok kedvezőbb alakulása több mint 50%-kal járult hozzá (4, 5).

A STATINOK ELSŐDLEGESSÉGE

A statinok sikerei a primer és a szekunder prevencióban töretlenek. A korábbi konszenzus anyagban, nagyon helyesen, kiemelésre került a statinok adásának fontossága akut koronária szindrómát követően. Ez a javaslat leginkább a PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) vizsgálatnak köszönhető, melyben akut koronária szindrómában szenvedő betegeknek 40 mg pravastatint vagy 80 mg atorvastatint adtak átlagosan 2 évig. A vizsgálat tanulsága, hogy akut koronária szindrómás betegekben a korán elkezdett nagy dózisu atorvastatin jelentősen nagyobb védelmet nyújt a halál vagy nagy kardiovaszkuláris események előfordulása ellen, mint a közepes hatásu pravastatin (23). Emiatt az esemény után korai szakban elkezdett nagy dózisu statin lipidszintektől függetlenül elengedhetetlen, később célérték által vezérelten alkalmazandó. (Stroke utáni állapotban a nagy dózisu statin kezelés jelentőségét húzza alá a SPARCL-vizsgálat (24), mely az alacsony LDL-koleszterinszint elérésnek fontosságára is figyelmeztet.)

Az utóbbi években öt statinnal történt vizsgálat (ARMYDA, ARMYDA-ACS, ARMYDA-RECAPTURE, NAPLES II és egy koreai tanulmány) igazolta a perkután koronária intervenció előtt elkezdett statin terápia kedvező hatását a beavatkozás kapcsán fellépő miokardiumkárosodás kialakulására (6–9).

A legutóbbi konszenzus konferencia óta eltelt 2 évben a legnagyobb jelentőségű vizsgálat a JUPITER volt, amely a korábbi statinokkal végzett primer prevenció jellegű tanulmányok (WOSCOPS, AFCAPS/TEXCAPS, MEGA) sorát erősíti, amelyek közül a MEGA kevésbé ismert. Ez a Japánban végzett vizsgálat ismert érbetegségben nem szenvedő, 5,69–6,98 mmol/l közötti összkoleszterinszintű betegeken történt, akik közül 3966 diétás kezelést és placebo, 3866 beteg 10 mg vagy 20 mg pravastatint kapott. A koronária-események gyakorisága 33%-kal csökkent ($p=0,01$) az 5,3 év átlagos követési idő alatt (10).

A JUPITER-vizsgálat (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) az utóbbi évek legnagyobb horderejű vizsgálata. Ebben nem magas LDL-koleszterinszintű (3,36 mmol/l alatti), magas hs-CRP (≥ 2 mg/l) szintű 17.802 beteg kapott 20 mg rosuvastatint vagy placebót. A rosuvastatin a kezelés egy événél végzett felméréskor az átlagosan 2,8 mmol/l-es kiindulási LDL-koleszterinszintet 50%-kal, az 4,2 mg/l-es CRP-szintet 37%-kal csökkentette. Az 5 évre tervezett vizsgálatot 1,9 éves közepes követési idő után lezárták a rosuvastatin csoportban jelentkező kedvező hatások miatt. Az aktívan kezeltékben 44%-kal csökkent a primer végpont (a kardiovaszkuláris halálozás, nemhalálos stroke és infarktus, instabil angina, vagy revaszkularizáció) előfordulása (11). A JUPITER eredményeinek további értékelése és azok a nemzetközi irányelvekre valamint népegészségügyre gyakorolt hatásainak elemzése még sok időt igényelhet. A vizsgálatban egy primer végpont megelőzéséhez 23 beteg 5 éves kezelése szükséges (95% CI 16-37), ami más, primer prevenció elve szerint elfogadott kezelési módokkal összehasonlítható, esetenként azoknál lényegesen kedvezőbb (12). A primer prevenció elveinek átgondolása hangsúlyt kaphat a konszenzus konferencián. A kimutatott érbetegség nélkülieken alkalmazott gyógyszeres kezelés azt jelenti, hogy a populáció szélesebb köre kap kezelést, ami a társadalom számára felveti a terápia költséghatékonyságának kérdését. A statinterápia költséghatékonysága elsődleges megelőzés céljából is megfelelő. Pletcher és munkatársai elemzése szerint az USA-ban, ha az irányelvek szerint történne a primer kardiovaszkuláris prevenció, kb. 11 millió beteg statinkezelését jelentené (9,7 millió új eset és 1,4 milliónál erősebb kezelés), ami évente 20 ezer szívinfarktust és 10 ezer halálesetet

előzne meg. Ezzel évi 2,8 milliárd USA dollárt takarítanának meg az ISZB-vel kapcsolatos kiadások területén (13).

REZIDUÁLIS RIZIKÓ

A statinokkal nagy betegszámon végzett klinikai végpontú vizsgálatokban a relatív kockázat kb. 30%-kal csökkenthető. Ez jó eredmény, de nem szabad megfeledkeznünk arról, hogy nagy marad a kockázat ezután is, legalább 70%-os lesz a valószínűsége kardiovaszkuláris esemény bekövetkeztének. A reziduális rizikó az optimális LDL-koleszterinszint elérése után megmaradó kockázatot jelenti (14). Ennek csökkentésére a HDL-koleszterinszint emelése és a trigliceridszint csökkentése lenne alkalmas. Az American Heart Association 2008. évi kongresszusán került bejelentésre a Residual Risk Reduction Initiative (R3i) megalakulása (15). Ez a független szervezet kutatási és oktatási feladatokat is felvállal az optimális LDL-koleszterinszint elérése után megmaradó lipidológiai kockázat csökkentése fontosságának terjesztése mellett, a www.r3i.org honlapon előzetes regisztráció után jobban megismerhető. A HDL-koleszterinszint emelésének és a trigliceridszint csökkentésének gyógyszerei a fibrátok (amelyek közül a statinnal való kombinálhatósága miatt a fenofibrát emelendő ki és ajánlható), illetve az elhúzódó hatású nikotinsav.

A LIPIDSZINTEK MEGHATÁROZÁSA

A konszenzus konferencián sor kerülhetne egy állásfoglalásra a direkt LDL-koleszterinszint meghatározása mellett (ami ma már elérhető áron valósítható meg), a Friedewald-képlet alkalmazásáról, a magyar betegek lipideredményei (Friedewald-képlet alapján történő becslés és direkt LDL-koleszterinmérés) alapján kialakított LDL-koleszterin kalkulátorról (16). Napirendre le-

hetne tűzni állásfoglalást a HDL-koleszterinszint meghatározási módjának egységesítéséről is. A nemzetközi ajánlásokban az LDL-koleszterin célértékek mellett megjelent az aterogén-koleszterinszint (nem-HDL-koleszterin, non-HDL-cholesterol), mint célérték. Előnye, hogy a meghatározásához nem szükséges az éhgyomorra történő vérvétel. A nem-HDL-koleszterint úgy tudjuk kiszámolni, hogy az összcholesterinból kivonjuk a HDL-koleszterin értékét (ez megegyezik az aterogén apolipoprotein-B fehérjét hordozó lipidszecskek koleszterin tartalmával). Az amerikai ajánlásokban ismert érbeteggekben 3,3 mmol/l, igen nagy kockázatú betegekben 2,6 mmol/l az ajánlott nem-HDL-koleszterin szintje (17).

AZ ÚJ KONSZENZUS KONFERENCIA ELÉ

Felmerül a kérdés, hogy szükség van-e itthon ilyen gyakran hasonló konferenciák létrehozására. Több érv szól amellett, hogy igen. Ennek a rendezvénynek Magyarországon nemcsak a legújabb vizsgálati eredmények összefoglalása és a mindennapi terápiás gyakorlatba történő szélesebb körű alkalmazása a célja, hanem a prevenció elveinek népszerűsítése, és folyamatos felszínen tartása is. Emellett ez a rendezvénysorozat alkalmat ad a prevenció tevékenység minőségének monitorozására is. Hiszen a munkánkat felmérő, az országban sokszor emlegetett REALITY (18–20), és CÉL (21) programok, illetve az újabban elindított MULTI GAP-vizsgálat (22) a konszenzus elvek alapján mérik fel a betegek célérték elérését és ezzel jobb és hatékonyabb munkára készíteti orvosainkat. Ezen programok eredményeinek és módszereinek elemzése lehetővé teszi azt, hogy az új evidenciák még hatékonyabban épüljenek be a mindennapi orvosi gyakorlatba, ezzel elősegítve a kardiovaszkuláris betegségek elleni küzdelmet.

IRODALOM

1. Roberts WC. Evaluating lipid-lowering trials in the twenty-first century. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1325–1328.
2. Barone-Adesi F, Vizzini L, Merletti F, et al. Short-term effects of Italian smoking regulation on rates of hospital

admission for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27: 2468–2472.

3. Józán P. Válság és megújulás a második világháború utáni epidemiológiai fejlődésben Magyarországon. MTA Társadalomkutató Központ; Budapest: 2008.
4. Laatikainen T, Critchley J, Vartiainen E, et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Finland

between 1982 and 1997. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 764–773.

5. Björck L, Rosengren A, Bennett K, et al. Modelling the decreasing coronary heart disease mortality in Sweden between 1986 and 2002. *Eur Heart J* 2009; 30: 1046–1056.
6. Pasceri V, Patti G, Nusca A, et al. Randomized trial of ator-

- vastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2004; 110: 674–678.
7. Patti G, Pasceri V, Colonna G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1272–1278.
 8. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2009; DOI:10.1016/j.jacc.2009.05.028.
 9. Yun KH, Jeong MH, Oh SK, et al. The beneficial effect of high loading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2008. Aug. 13. (Epub ahead of print)
 10. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, and MEGA Study Group. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1155–1163.
 11. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–2207.
 12. Ridker PM, MacFadyen JG, Fonseca F, et al. Number needed to treat with rosuvastatin to prevent cardiovascular events and death among men and women with low LDL cholesterol and elevated hsCRP: The JUPITER Trial. *N Engl J Med* 2009. (In Press)
 13. Pletcher MJ, Lazar L, Bibbins-Domingo K, et al. Comparing impact and cost-effectiveness of primary prevention strategies for lipid-lowering. *Ann Intern Med* 2009; 150: 243–254.
 14. Márk L, Reiber I, Paragh Gy. A reziduális kardiovaszkuláris rizikó csökkentése. a fenofibrát múltja, jelene és jövője. *Metabolizmus* 2008; 6: 182–188.
 15. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008; 102 (Suppl): 1K–34K.
 16. Pados Gy, Kiss Z, Zsótér Zs, et al. LDL-koleszterin – LDL-koleszterin kalkulátor. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2008; 13: 569–575.
 17. 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: 2363–2372.
 18. Márk L, Zámolyi K, Pados Gy, et al. Célértékek elérése lipidcsökkentő kezelés során – Magyarország 2004. *Orv Hetil* 2005; 146: 147–152.
 19. Zámolyi K, Reiber I, Kalina Á. A lipidterápia valósága – Reality 2004 versus 2007. *Metabolizmus* 2008; 6 (Suppl C): C3–6.
 20. Paragh Gy, Márk L, Zámolyi K, et al. Lipid-modifying therapy and attainment of cholesterol goals in Hungary: The Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy (REALITY) Study. *Clin Drug Invest* 2007; 27: 647–660.
 21. Paragh Gy, Pados Gy, Karádi I, et al. Össztűzben a koleszterinszint-csökkentés. Célértékek elérése a CÉL Programban. *Metabolizmus* 2008; 6 (Suppl D): 10–13.
 22. Reiber I, Paragh Gy. Hol járunk a lipid-célértékek elérésében – a magyar MULTI GAP. Egy újabb vizsgálat eredményei a lipidcsökkentő kezelés alkalmazásáról, hatékonyságáról. *Metabolizmus* 2009; 7: 60–66.
 23. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–1504.
 24. Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, et al. SPARCL Investigators. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2007; 38: 3198–3204.