

PARAGH GYÖRGY DR.<sup>1</sup>, JUHÁSZ IMRE DR.<sup>2</sup>, ZILAHY ZSOLT DR.<sup>3</sup><sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Belgyógyászati Intézet, Debrecen<sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Sürgősségi Klinika, Debrecen<sup>3</sup>Nyíregyházi 8. számú háziorvosi rendelő, Nyíregyháza

# KOLESZTERINCΣÖKKENTÉS A GYAKORLATBAN

**A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK AZ EURÓPAI ORSZÁGOKBAN A VEZETŐ HALÁLOKOK. A KELET-EURÓPAI ORSZÁGOKBAN MÉG KEDVEZŐTLENEBBEK A MORBIDITÁSI ÉS MORTALITÁSI ADATOK. ENNEK HÁTTERÉBEN A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓFAKTOROK ÁLLNAK, AMELYEK KÖZÜL KIEMELT JELENTŐSÉGŰ A LIPID ABNORMALITÁS. A KORÁBBI NAGY TANULMÁNYOK AZT IGAZOLTÁK, HOGY AZ LDL-C-ΣÖKKENÉS A KLINIKAI VÉGPONT SZIGNIFIKÁNS JAVULÁSÁT EREDMÉNYEZI, EZÉRT MA A LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS ELSŐDLEGES TARGETJE AZ LDL-C-ΣÖKKENTÉS. A SZERZŐ BEMUTATJA AZ LDL-ΣÖKKENTÉS LEHETSÉGES MÓDJAIT. JELEN MUNKÁJÁBAN HANGSÚLYOZZA A STATIN- ÉS AZ EZETIMIBKEZELÉS HATÁSÁRA LÉTREJÖVŐ LDL-ΣÖKKENÉST, VALAMINT A STATIN + EZETIMIB KOMBINÁCIÓ JELENTŐSÉGÉT AZ LDL-ΣÖKKENTÉSÉBEN ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS VÉGPONTOK JAVÍTÁSÁBAN. BEMUTATJA A MAI EZETIMIBINDIKÁCIÓT, ÉS FELHÍVJA A FIGYELMET ARRA, HOGY A JELENLEGI LEHETŐSÉGEKET SEM HASZNÁLJUK KI A HATÉKONYABB LDL-C-ΣÖKKENTÉS ÉRDEKÉBEN. BEMUTATJA AZT, HOGY A STATIN MÁJFUNKCIÓRA GYAKOROLT HATÁSA SOK ESETBEN KEDVEZŐ A MÁJBETEGSÉG PROGRESSZIÓJÁRA NÉZVE. FELHÍVJA A FIGYELMET ARRA, HOGY MILYEN MELLÉKHATÁSOK ESETÉN SZÜKSÉGES A KORÁBBI STATINKEZELÉS FELFÜGGESZTÉSE VAGY MÓDOSÍTÁSA.**

**KULCSSZAVAK: STATIN, EZETIMIB, LDL-C-CÉLÉRTÉK, STATIN + EZETIMIB KOMBINÁCIÓ**

**CHOLESTEROL-LOWERING (THERAPY) IN PRACTICE. CARDIOVASCULAR DISEASES ARE THE LEADING CAUSE OF DEATH IN EUROPEAN COUNTRIES. MORBIDITY AND MORTALITY DATA ARE EVEN MORE UNFAVORABLE IN EASTERN EUROPEAN COUNTRIES. THIS IS BASED ON CARDIOVASCULAR RISK FACTORS, OF WHICH LIPID ABNORMALITIES ARE OF PARTICULAR IMPORTANCE. PREVIOUS LARGE STUDIES HAVE PROVEN THAT LDL REDUCTION RESULTS IN A SIGNIFICANT CLINICAL ENDPOINT IMPROVEMENT, SO TODAY THE PRIMARY TARGET OF LIPID-LOWERING TREATMENT IS LDL REDUCTION. THE AUTHOR PRESENTS POSSIBLE WAYS TO REDUCE LDL. IN HIS PRESENT WORK, HE EMPHASIZES THE LDL REDUCTION RESULTING FROM STATIN AND EZETIMIBE TREATMENT, AS WELL AS THE IMPORTANCE OF THE STATIN + EZETIMIBE COMBINATION IN LOWERING LDL AND IMPROVING CARDIOVASCULAR ENDPOINTS. IT PRESENTS TODAY'S EZETIMIBE INDICATION AND DRAWS ATTENTION TO THE FACT THAT CURRENT OPPORTUNITIES ARE NOT BEING USED FOR MORE EFFECTIVE LDL REDUCTION. IT SHOWS THAT THE EFFECT OF STATIN ON LIVER FUNCTION HAS A BENEFICIAL EFFECT ON THE PROGRESSION OF LIVER DISEASE IN MANY CASES. IT DRAWS ATTENTION TO WHICH SIDE EFFECTS REQUIRE THE SUSPENSION OR MODIFICATION OF PREVIOUS STATIN TREATMENT.**

**KEYWORDS: STATIN, EZETIMIBE, LDL-C TARGET VALUE, STATIN + EZETIMIBE COMBINATION**

## BEVEZETŐ

A kardiovaszkuláris megbetegedések a leggyakoribb halálokok a vezető nyugati országokban. Magyarországon az EU15 tagországhoz képest nőknél 5, férfiaknál 7 évvel rövidebb a várható élettartam. A 65 éves életkor előtti korai halálozás 2-szeres, a keringési betegség okozta halálozás 2,5-szeres, 4-szeres az iszkémiás betegség okozta

halálozás (1, 2). A 65 év alattiaknál jelentősen csökkent a kardiovaszkuláris halálozás, de még mindig 3-szoros a uniós átlagnak (3–5). A korábbi nagy tanulmányok igazolták azt, hogy a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában jelentős szerepük van a kardiovaszkuláris rizikófaktoroknak. Ezen rizikófaktorok közül kiemelten fontos a hipertónia, a dohányzás, a diabetes mellitus és a hyperlipidae-

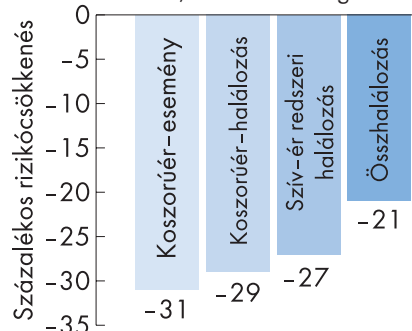
mia. A dyslipidaemia prevalenciáját 18 év feletti populációban 60-80%-ra becsülik a különböző tanulmányokban (6). Hazánkban is hasonló arányban figyelhető meg a dyslipidaemia (1. táblázat). A koleszterin jelentőségét a kardiovaszkuláris betegségekben az 1970-es években a 7 országot magába foglaló tanulmány is bizonyította, amelyben igazolták azt, hogy azon országokban, ahol a lakosság

1. TÁBLÁZAT: AZ ELSŐDLEGES ÉS MÁSODLAGOS HIPERLIPOPROTEINÉMIA BECSÜLT PREVALENCIÁJA

MAGYARORSZÁGI ESETSZÁM		
<b>MÁSODLAGOS</b> (2DM, OBESITAS, HYPOTHYREOSIS STB.)	NAGYON GYAKORI	1 500 000
<b>POLIGÉN</b>	GYAKORI 1:50	200 000
<b>MONOGÉN</b>		
<b>FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA (FH1)</b>	80-95%	
HETEROZIGÓTA FH (HEFH)	1:300	30 000
HOMOZIGÓTA FH (HOFH)	1:300 000	9-10
<b>Családi LIGANDHIBÁS ApoB (FH2)</b>	2-5%	
HETEROZIGÓTA	1:700	5000
<b>PCSK9 „FUNKCIONYERÉS” MUTÁCIÓ (FH3)</b> (proprotein-konvertáz szubtilizin/kexin 9-es típusú hiba)	1%	1000
<b>TELJES: 1 800 000</b>		

1. ÁBRA: AZ LDL-CSÖKKENTÉS MORTALITÁSRA GYAKOROLT KEDVEZŐ HATÁSA

A 28%-os LDL-csökkenés szignifikáns kardiovaszkuláris eseménycsökkenést hoz létre 4S, LIPID, CARE, WOSCOPS, AFCAPS/ TexCAPS; 30 817 beteg



szérumkoleszterin-szintje magas, a kardiovaszkuláris halálozás is magasabb azon országokhoz képest, amely országokban a lakosság szérumkoleszterin-szintje csökkent (7). A későbbiekben a Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) tanulmány megerősítette azt, hogy a definitív kardiovaszkuláris betegségben szenvedő egyéneknél alkalmazott simvastatin-kezelés szignifikánsan, 42%-kal csökkentette a kardiovaszkuláris események, és 30%-kal az összhálalozás rizikóját a placebo-csoporthoz képest (8). *LaRosa* és *munkatársai* a különböző primer és szekunder prevenciók tanulmányok metaanalízisét elvégezve azt találták, hogy 28%-os LDL-C-csökkenés a koronáriesemények rizikóját 31%-kal, a koronária-halálozás rizikóját 29%-kal, a kardiovaszkuláris halálozás rizikóját 27%-kal, és az összhálalozás rizikóját 21%-kal csökkentette (1. ábra) (9). Ezeket az eredményeket megerősítette a HPS-tanulmány, amelyben a kiindulási koleszterinszinttől függetlenül szignifikánsan csökkent az összhálalozás, a vaszkuláris halálozás, a stroke rizikója, valamint a súlyos kardiovaszkuláris események rizikója (10). A későbbiekben az akut koronáriszindrómában alkalmazott nagy dózisú statinkezelés igazolta azt, hogy a közepes dózisú statinkezeléshez képest szignifikánsan javultak a klinikai végpontok (11). A REVERSAL-tanulmányban *Nissen professzor* és *munkatársai* arra hívták fel a figyelmet, hogy a kiindulási LDL-C 50%-nál nagyobb mértékű csökke-

2. ÁBRA: A STATIN ÉS A PLACEBO HATÁSÁNAK ÖSSZEHAJONLÍTÁSA

21 TANULMÁNY,  
129 526 EGYÉN,  
ÁTLAGOS KÖVETÉSI IDŐ: 8,1 ÉV.

1 MMOL/L LDL-CSÖKKENÉS	
RIZIKÓCSÖKKENÉS	22% ↓
ÖSSZHALÁLOZÁS	10% ↓
KORONÁRIAHALÁLOZÁS	20% ↓
STROKE-EREDETŰ HALÁLOZÁS	4% ↓ NS
EGYÉB VASZKULÁRIS ESEMÉNY	2% ↓ NS
DAGANATEREDETŰ VAGY MÁS NEM VASZKULÁRIS HALÁLOZÁS	3% ↓ NS
VASZKULÁRIS ESEMÉNYEK	20% ↓

Forrás: Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Lancet 2010; 376: 1670–81.

nése a plakk regresszióját hozza létre (12). Ezt erősítette meg a rosuvastatinnal végzett ASTEROID-tanulmány is (13). A plakkregressziós vizsgálatok metaanalízisét elvégezve *Nissen professzor* és *munkatársai* azt találták, hogy nemcsak a kiindulási koleszterin 50%-os csökkenése fontos a plakk regressziója szempontjából, hanem az elért LDL abszolút értéke és a 2 mmol/l alatti szérum-LDL-értéknél már megfigyelhető plakkregresszió (13). A metaanalízis alapján az 1 mmol/l LDL-C-csökkenés 21%-kal csökkenti a kardiovaszkuláris eseményeket (2. ábra) (14). Ezek a tanulmányok is hozzájárultak ahhoz, hogy a korábbi lipidcsökkentés-ajánlását módosítsák. Ennek eredményeként 2004-ben *Grundy professzor* és *munkatársai* négy kardiovaszkuláris rizikókat-

### 2-3 MMOL/L LDL-C-CSÖKKENTÉS

RIZIKÓCSÖKKENÉS 40-50% ↓



MINDEN 1 MMOL/L LDL-CSÖKKENÉS ÉVENTE A MAJOR VASZKULÁRIS ESEMÉNYEKET ÖTÖDÉVEL CSÖKKENTI. NINCS BIZONYÍTÉK ARRA, HOGY A KOLESZTERINSZINT VONATKOZÁSÁBAN LENNE KÜSZÖB. AZ LDL-C 2-3 MMOL/L-REL TÖRTÉNŐ CSÖKKENTÉSE A RIZIKÓT 40-50%-KAL CSÖKKENTI.

riát hoztak létre; nagyon nagy, nagy, közepes és alacsony rizikókat. A nagyon nagy rizikókat kategóriában annak érdekében, hogy az akut kardiovaszkuláris eseményeket effektíven csökkentsék, olyan szérum-LDL-értéket javasoltak, amelyben megfigyelhető a plakkregresszió. Ennek eredményeként 1,8 mmol/l-es LDL-C-célértéket javasoltak (15).

### AZ LDL-C-CSÖKKENTÉS

Az LDL-C-csökkentőket a hatásmechanizmus alapján három csoportra oszthatjuk: az 1. csoportra az jellemző, hogy az LDL-receptorszám növelésével fokozzák az LDL-clearance-et. A 2. csoportba tartozó gyógyszerek csökkentik az LDL termelését, a 3. csoportba tartozók egyéb hatásme-



aktivációját, proliferációját, csökken a kollagén szintézise és a hepatikus fibrosis. Elősegítik a NO-szint növekedését, amely csökkenti a portalis nyomást, csökken a máj gyulladása, csökken a hepatocellularis carcinoma előfordulása. Gyulladáscsökkentő, antioxidáns, antifibrotikus, a portalis hipertóniát csökkentő hatása révén kedvező hatást fejthet ki májbetegekben. A lipofil statinok: atorvastatin, simvastatin, fluvastatin, lovastatin; a hidrofíli statinok: rosuvastatin, pravastatin. Ezek eltérő módon viselkedhetnek. Lewis és munkatársai 326 beteget vizsgáltak, 209 betegnek nem alkoholos zsírmája, 81 beteg hepatitis-C-vírusos volt, és 36 egyén egyéb májbetegségben szenvedett. A betegek egyik fele 80 mg pravastatin-kezelésben, a másik fele placebokezelésben részesült. A 36 hetes követés során csökkent a lipidszint, míg májtoxicitást nem észleltek (27). *Abraldes és munkatársai* prospektív vizsgálatában varixvérzés után 78 beteg placebokezelésben részesült, 69 pedig simvastatint kapott. 2 éves követés során azt találták, hogy a túlélés szignifikánsan javult a simvastatint szedő csoportban (28). *Chang és munkatársai* retrospektíve vizsgáltak cirrózisos betegeket. 675 beteg statinkezelésben részesült, 675 nem kapott statint, 12 éves periódust vizsgáltak. Nézték a dekompenzációt, a májkarcinóma, az ascites, a halálozás, a varixvérzés és az encephalopathia gyakoriságára kifejtett hatást. Azt találták, hogy a statint szedőknél kedvezőbbek voltak az előbb említett végpontok (29). *Simon és munkatársai* 2003–2015 között hepatitis-B- és hepatitis-C-vírusos betegeket vizsgáltak, 16 668 beteg adatait elemezték. 6554 beteg simvastatin- vagy atorvastatin-kezelésben részesült, 1780 beteg rosuvastatin kapott, 8334 beteg volt a kontroll. 10%-ban észleltek cirrózist, 10 évig követték a betegeket, és azt találták, hogy a hepatocellularis carcinoma kialakulása szempontjából a lipofil statin, a simvastatin és az atorvastatin szignifikánsan kedvezőbb volt a placebohoz képest (30). A májtáji fájdalom, a gyengeség és a sárgaság indikálhatja az ALT-aktivitás mérését, az izomtünetek pedig a CK ellenőrzését. Abban az esetben, hogyha statin + fibrát kombinációt alkalmazunk,

akkor az ALT- és a CK-szinteket rendszeresen kell ellenőrizni. Ha az ALT a normál érték 3-szorosánál kisebb, a kezelést folytatni lehet, majd 4-6 hét múlva kontrollálni kell az értéket. Abban az esetben, ha az ALT a normál érték 3-szorosánál nagyobb, a kezelést meg kell szakítani, vagy csökkenteni kell a dózist, és 4 hét múlva ellenőrizni kell a szintet. Ha a kreatinin-kináz szintje 4-szerese a normál értéknek, és a betegnek nincsenek izomtünetei, a kezelés folytatható. Ha a CK-szint kisebb, mint a normál érték 4-szerese, de izomtünetei vannak, rendszeres CK-ellenőrzés javasolt. Ha a tünetek folyamatosan fennállnak, akkor a kezelést meg kell szüntetni, vagy módosítani kell. Ha a CK-szint nagyobb, mint a normál érték 4-szerese, de kisebb, mint a 10-szerese, és nincs izomtünet, ki kell zárni idiopátiás hypercalcaemia lehetőségét. Abban az esetben, hogyha a CK a normál érték 10-szeresét meghaladja, meg kell szakítani a kezelést. Ha a CK értéke a normál érték 4-szeresét meghaladja, és folyamatosan meglévő izomtünetek vannak, szintén meg kell szakítani a kezelést.

### STATIN + EZETIMIB KOMBINÁCIÓ

A nagy dózisu statinok mellett észlelt mellékhatás-növekedés felvetette azt, hogy az egyéb krónikus betegségekhez hasonlóan – mint pl. hipertónia, diabetes mellitus – a lipidcsökkentő gyógyszereket kisebb dózisban, kombináltan alkalmazzuk és olyan kombinációt válasszunk, amely növeli a lipidcsökkentő hatást, de nem fokozza a nemkívánt mellékhatásokat. Ezen kívül a statin dózisének duplázása csak 6%-kal csökkenti az LDL-C-szintet. Ennek az a magyarázata, hogy fokozza a PCSK9 aktivitását, amelynek eredményeként csökken a sejtek felszínén az LDL-receptorok száma (31). A nagy rizikójú betegeknél a kombinációs terápia hatékonyabb lehet, mint a statin dózisének duplázása. 2,5-szer több beteg éri el a célértéket statin + ezetimib kombinációs terápiával (32). Ezen kombinációk közül a 2002-ben bevezetett ezetimib előnyös, mivel az ezetimib a gasztrointesztinális traktusban a koleszterin felszívódásáért felelős Niemann–Pick-szerű fehérjét szelektíven gátolja, és így gátol-

ja a koleszterin felszívódását (33). 10 mg ezetimib alkalmazása mellett 15-25%-os LDL-csökkentő hatás váltakozó ki (34). 1,7–9,4%-kal csökkenti a trigliceridszintet, és 1,3–6,2%-kal növeli a HDL-C-szintet (35), valamint 2,6–7,1%-kal csökkenti az Lp(a) szintjét (36, 37). *Tsimikas és munkatársai* a magas rizikójú betegeknél statinkezelés során mérsékelt, de szignifikáns Lp(a)-szint-emelkedést (6-7%) észleltek (38). Ilyen esetben *Banach és munkatársai* javasolják az ezetimibbel történő kombinációt (39). A statin + ezetimib együttes alkalmazása további 15-20%-os LDL-csökkentő hatást fejt ki. Ennek eredményeként 65-70% LDL-C-csökkentés is elérhető (25). A statin közepes dózisa + ezetimib együttes adása olyan mértékű LDL-csökkenést hoz létre, mint a statin maximális dózisa anélkül, hogy fokozná a nemkívánt mellékhatásokat (40). Az ezetimib a gasztrointesztinális traktusból gyorsan szívódik fel. Az ezetimib-glükuronsav az, ami farmakológiailag aktív. A táplálkozás szignifikánsan nem befolyásolja a biológiai hatékonyságát. A vékonybélben és a májban metabolizálódik. Nem befolyásolja a CYP P450-et (6, 25). A bevétel időpontja nem befolyásolja az aktivitását. 78%-a a széklelettel, és kevesebb mint 11%-a a vizelettel ürül. Az ezetimib nem károsítja a zsírban oldódó vitaminok, a pajzsmirigyhormonok, a warfarin, a béta-1-blokkolók felszívódását, de a növényi stanolok és sterolok felszívódását gátolja (41). Abban az esetben, ha a statinkezelés mellett nem megfelelő az LDL-C-csökkenés mértéke, vagy statin indukálta izomtünetek, egyéb mellékhatások észlelhetők, magas trigliceridszint esetén és magas Lp(a) esetén szükségessé válik a statin egyéb lipidcsökkentő készítménnyel történő kombinálása (4. ábra).

### A STATIN + EZETIMIB KOMBINÁCIÓS TANULMÁNYOK ÉS A KLINIKAI GYAKORLAT

Több mint 9000 krónikus vesebeteget magába foglaló SHARP-tanulmány azt mutatta, hogy a simvastatin-monoterápiához képest a simvastatin + ezetimib együttes alkalmazása nagyobb mértékű LDL-C-csökkenést és a primer

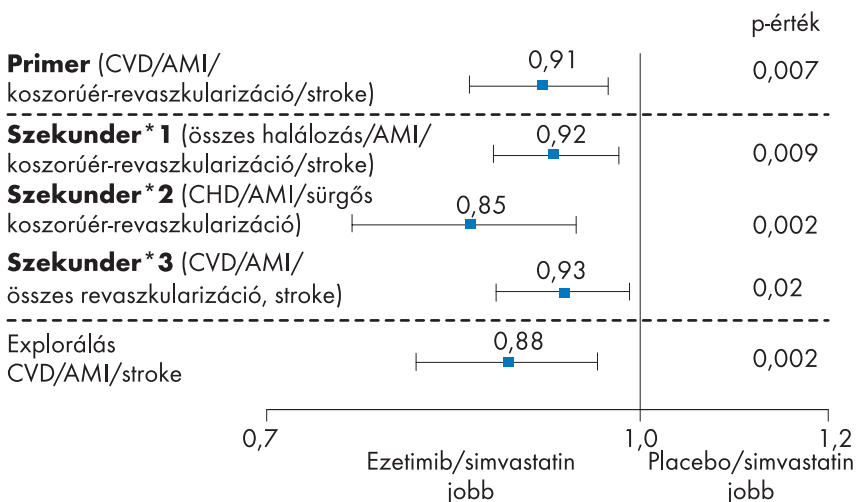
klínikai végpontok szignifikáns csökkenését eredményezte (42). Több mint 18 000 akut koronáriszindrómás beteget magába foglaló IMPROVE-IT-tanulmányban a simvastatin + ezetimib kombinációs kezelés nagyobb mértékű LDL-C-csökkenést hozott létre, és mind a primer végpontban, mind a szekunder végpontban szignifikánsan kedvezőbb hatást fejtett ki a statin-monoterápiához képest (5. ábra) (43).

Az ezetimib kedvező hatását az LDL-csökkenésen kívül az egyéb aterogén lipídrezecskékre gyakorolt hatás (44, 45), az éhomi vércukrot csökkentő hatás, az inzulinszintekre, valamint az inzulinrezisztenciára gyakorolt kedvező hatás (44) is magyarázhatja. Ezenkívül az ezetimib gátolja a diabeteszes betegeknél a thrombocytagyűregációt és -aktivációt (46). Csökkenti az oxidatív stresszt, gyűlladást (47, 48), a simaizomsejt-proliferációt (49) és a plakkinstabilitást (50, 51). Cannon és munkatársai 5006 kardiovaszkuláris beteg prospektív obszervációs vizsgálata során a 2 éves időintervallum alatt azt találták, hogy az 1. csoportba tartozó 2,6 mmol/l-es LDL-értékkel rendelkezők 86,5%-a részesült statinkezelésben, ebből 39,8% nagy intenzitású statint kapott, 10,8% nagy intenzitású statin + ezetimib kezelésben részesült. A 2. csoportba tartozó 1,8–2,59 mmol/l közötti LDL-értékkel rendelkezőknél 95,2% részesült statinkezelésben. A betegek közül 46,2% nagy intenzitású statinkezelést, 8,6% pedig nagy intenzitású statin + ezetimib kezelést kapott. Az 1. csoportba tartozó betegek közül csak 21% érte el az 1,8 mmol/l alatti LDL-célértéket, a 2. csoportba tartozó betegek közül 33,9%. Az 1. csoportba tartozók közül 1,4 mmol/l alatti LDL-célértéket 10%, míg a 2. csoportba tartozók közül 11,9% érte el. A lipidcsökkentő kezelés intenzifikálása 2 év után csak 17,1%-ban valósult meg (52). A Da Vinci obszervációs tanulmányban 18 országból 5888 egyént vontak be. 3000 fő primer prevencióban részesült, 2888 fő szekunder prevencióban. Vizsgálták azt, hogy a betegek hány százaléka érte el az ESC és az EAS által 2016-ban és 2019-ben ajánlott LDL-C-célértéket (53). Azt találták, hogy a 2016-os LDL-C-célértéket a betegek 44%-a, a 2019-est pedig 24%-a érte el.

4. ÁBRA: MIKOR SZÜKSÉGES A STATINTERÁPIÁT EGYÉB LIPIDCSÖKKENTŐVEL KIEGÉSZÍTENI?

1. NEM MEGFELELŐ AZ LDL-CSÖKKENTÉS MÉRTÉKE
2. STATIN INDUKÁLTA IZOMTŰNETEK
3. MAGAS TRIGLICERIDSZINT
4. MAGAS Lp(A)-SZINT

5. ÁBRA: A PRIMER ÉS SZEKUNDER VÉGPONTOK ALAKULÁSA AZ IMPROVE-IT-TANULMÁNYBAN



Forrás: Murphy SA. J Am Coll Cardiol 2016; 67(4): 353–61.

A tanulmányba bevont 280 magyar beteg közül 51% érte el a 2016-os, és 26% a 2019-es LDL-C-célértéket (54). A betegek 44%-a mérsékelten intenzív, 38% intenzív, és 2% alacsony intenzitású statinkezelésben részesült. A betegek 9%-a részesült statin + ezetimib kombinációban. A közép- és kelet-európai országokban 7% (53). A TERCET-regiszter adatai szerint a statin + ezetimib kombinációt kevesebb mint 3%-ban használták akut koronáriszindrómában (55). A HURDLE-vizsgálat a NEAK-adatbázist felhasználva a gyógyszerkiváltás alapján vizsgálta azt, hogy az LDL-csökkenésre milyen terápiát alkalmaznak hazánkban. A betegek 95%-a csak statin-monoterápiában részesült, 1%-a statin + ezetimib-monoterápiában, és 3%-a statin + ezetimib kombinációs kezelést kapott (55). 2017-ben akut koronáriszindróma miatt kezelt betegeket vizsgáltak Márk tanár úr és munkatársai. A vizsgált időszakban 513 akut koronáriszindrómás beteget kezeltek. 36,8%-uknál fordult elő ST-eleváció, 56,5%-ban nem ST-elevációs infarktus, 4,9%-ban instabil angina volt a diagnózis. Elbocsátáskor a betegek 98,5%-a kapott statinjavaslatot. Fél év múlva a betegek 54%-ánál, 1 év múlva 52%-ánál találtak lipideredményeket a kórházuk adatbázi-

sában. 2015–2016 között az LDL-C-célértéket elérték aránya fél év után 48,7%, 1 év után 37,3% volt. 2017–2018 között az LDL-célértéket elérték aránya fél év után 52,7%, 1 év után 48% volt. Annak ellenére, hogy a célértéket elérték aránya 2015-höz képest növekedett, még mindig jelentős elmaradás van a hazai és nemzetközi ajánlást figyelembe véve (57). A korábbi tanulmányok azt mutatták, hogy a statin + ezetimib kombináció nagyobb mértékű LDL-C-, non-HDL-, triglicerid- és apoB100-koncentráció-csökkenést eredményezett a statin-monoterápiához képest (25). A nagy prospektív, multicentrikus, kettős vak, randomizált tanulmányok pedig igazolták azt, hogy a klínikai végpontok is szignifikánsan kedvezőbbek kombinált kezelés során.

## ÖSSZEFOGLALÁS

A korábbi primer és szekunder prevenciós tanulmányok, valamint a nagyobb tanulmányok metaanalízisei azt támasztották alá, hogy a lipidcsökkentő kezelések közül az LDL-C-csökkenés a meghatározó a kardiovaszkuláris rizikó csökkentése érdekében. A nagyobb mértékű LDL-C-csökkenés nagyobb mértékű kardiovaszkuláris rizikócsökkentéssel jár

a legújabb ajánlások alapján, amelyek figyelembe vették a korábbi nagy multicentrikus, prospektív, kettős vak, kontrollált tanulmányok eredményeit (IMPROVE-IT, FOURIER, ODYSSEY-OUTCOMES, Cholesterol Treatment Trialists' [CTT] Collaboration). A 2019-es EAS/ESC ajánlás tovább csökkentette az LDL-C-célértékeket. A nagyon nagy kardiovaszkuláris rizikó kategóriában <1,4 mmol/l, a nagy kardiovaszkuláris rizikó kategóriában <1,8 mmol/l, a közepes kardiovaszkuláris rizikó kategóriában <2,6 mmol/l és az alacsony kardiovaszkuláris rizikó kategóriában 3 mmol/l. A napjainkban rendelkezésre álló lipidcsökkentő kezelések lehetővé teszik azt, hogy mind primer, mind szekunder hyperlipoproteinaemiában szenvedő egyéneknél elérjük a kívánt célértékeket. Mérsékelt intenzitású statinkezelés 30%-os, nagy intenzitású 50%-os, nagy intenzitású statin + ezetimib kezelés 65%-os, PCSK9-gátló monoterápia 60%-os, PCSK9-gátló + nagy intenzitású statin 75%-os, PCSK9-gátló + nagy intenzitású statin + ezetimib 85%-os LDL-csökkentő hatást képes kifejteni (6. ábra). Sajnos a hazai és nemzetközi tapasztalatok azt mutatják, hogy jelentős eltérés van a mindennapi gyakorlat és a hazai és a nemzetközi ajánlások között. Statin-monoterápiával, illetve a statin + ezetimib kombinációs kezeléssel a hypercholesterinaemiás betegek több mint 2/3-ánál elérhetnénk a kívánt célértékeket. A lipidcsökkentő kezelés hatását meghatározza a lipidkezelés időtartama. Minél hosszabb idejű az LDL-csökkentés, annál kedvezőbbek a klinikai végpontok. A tartós lipidcsökkentő kezelésnél nagy jelentősége van

6. ÁBRA: A LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS INTENZIFIKÁLÁSA NAGYOBB LDL-C-CSÖKKENÉST EREDMÉNYEZ



Forrás: Mach F. Correction in: Eur Heart J. 2020; 41: 4255.

a beteg compliance-ének, amelyet befolyásol az, hogy az alkalmazott kezelés során kezdettől fogva elérjük-e a kívánt célértéket, az adott lipidcsökkentő okoz-e mellékhatást, valamint a gyógyszerkészítmények ára. Ma hazánkban a statinok és az ezetimib megfizethető áron hozzáférhető a betegeink számára. A nagy dózisú statinkezelés a betegek jelentős részénél elégséges, de a nagy kiindulási koleszterinértékkel és igen nagy vagy nagy kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező betegeknél szükséges lehet a statin + ezetimib kombináció, elsősorban fix kombináció formájában az adherencia javítása érdekében. A jelenlegi rendelkezések alapján kardiovaszkuláris betegségben, valamint bizonyítottan cerebrovascularis eseményen vagy perifériás érbetegség miatt műtéten átesett betegek számára igen nagy kardiovaszkuláris rizikó és hyperlipidaemia esetén legalább 20 mg rosuvastatinnal vagy legalább 40

mg atorvastatinnal folytatott, 3 hónapos kezelés után nem sikerül elérni a <1,8 mmol/l LDL-C- és a <3,5 mmol/l összkoleszterin-értéket, vagy statinintolerancia vagy statinmellékhatás miatt csak kisebb adagú statin szedése lehetséges. Ilyenkor javasolható a statin + ezetimib kombináció, lehetőség szerint fix kombinációban. A jelenlegi szabályozás is lehetőséget ad a kollégák számára arra, hogy minél szélesebb körben használják a fent említett kombinációs kezelést. A Magyar Atherosclerosis Társaság és a Magyar Kardiológus Társaság 2019-ben javaslatot tett a meglévő szabályozás módosítására, amely lehetővé tenné azt, hogy minél korábban kezdjük el a kombinációs kezelést, ezzel biztosítva a betegek számára a lipidcsökkentő kezelés során a sikerélményt, elősegítve azt, hogy javuljon a betegek compliance-e, és hogy minél több beteg hosszú távon is elérje a kívánt LDL-C-célértéket.

**IRODALOM**

1. József V, Péter V: Egészségjelentés – 2015. <https://docplayer.hu/12769735-Egeszsegejelent-es-2015.html>; 2015.
2. Éva O, Zsófia K: Egészségi állapot, egészség-egyenlőtlenségek nemzetközi összehasonlításban. Társi Nemzeti Egészségfejlesztési Intézet adatai; 2013.
3. KSH: Halálózás népességnagyság-kategóriák szerint [https://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat\\_eves/i\\_wdsd003c.html](https://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_eves/i_wdsd003c.html).
4. Eurostat: Cardiovascular diseases statistics. [eurostat/statistics-explained/pdf/cache/37359.pdf](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/pdf/cache/37359.pdf).

5. Population ES: Revision of the European Standard Population Report of Eurostat's task force. <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-manuals-and-guidelines/-/ks-ra-13-028>; 2013.
6. Banach M, Jankowski P, Józwiak J, et al. PoLA/CFPI/PCS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias for Family Physicians 2016. Arch Med Sci 2017; 13: 1–45.
7. Wilson PW. The epidemiology of hypercholesterolemia. A global perspective. Am J Med 1989; 87: 5S–13S.
8. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383–1389.
9. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of

coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 1999; 282: 2340–2346.

10. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: early safety and efficacy experience. Eur Heart J 1999; 20: 725–741.
11. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Investigators PoAeAT-TIMI: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004; 350: 1495–1504.

A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben és a [metabolizmusonline.hu](http://metabolizmusonline.hu) oldalon.

A közlemény megjelenését az Egis Gyógyszergyár Zrt. támogatta. A közleményben szereplő adatok és információk a szerző nézetét tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.