

PARAGH GYÖRGY DR., PUSKÁS ISTVÁN DR., FÜLÖP PÉTER DR.

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Belgyógyászati Intézet, Debrecen

LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS SZEREPE A STROKE PREVENCIÓJÁBAN

A STROKE PREVALENCIÁJA A LAKOSSÁG ÖREGEDÉSÉVEL PÁRHUZAMOSAN NÖVEKSZIK ÉS EGYRE TÖBB ESETBEN VEZET KORAI HALÁLHOZ, VAGY MARADANDÓ FOGYATÉKOSSÁG KIALAKULÁSÁHOZ. A STROKE KIALAKULÁSÁBAN A HIPERTÓNIA, CUKORBETEGSÉG, DOHÁNYZÁS ÉS A HYPERCHOLESTERINAEMIA IS JELENTŐS SZEREPET JÁTSZIK. A SZERZŐK JELEN MUNKÁJUKBAN BEMUTATJÁK AZOKAT A TANULMÁNYOKAT, AMELYEKBE A KOLESZTERINCÖKKENTÉS ÉS A STROKE ELŐFORDULÁSI GYAKORISÁGA KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉST VIZSGÁLTÁK. FELHÍVJÁK A FIGYELMET ARRÁ, HOGY A MAGAS KOLESZTERINSZINT ÉS AZ ISZKÉMIÁS STROKE KÖZÖTT SZOROS POZITÍV ÖSSZEFÜGGÉS FIGYELHETŐ MEG, MÍG AZ ALACSONY KOLESZTERINSZINT ÉS A HAEMORRHAGIÁS STROKE KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉST NEM IGAZOLT EGYÉRTÉLMŰEN. AZ ÁLTALUK BEMUTATOTT TANULMÁNYOK EREDMÉNYEIT ELEMEZVE BEMUTATJÁK A LEGUTÓBBI 2019. ÉVI ESC/EAS AJÁNLÁST A DYSLIPIDAEMIÁKRA ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓ CSÖKKENTÉSÉRE VONATKOZÓAN.

KULCSSZAVAK: HYPERCHOLESTERINAEMIA, ISZKÉMIÁS STROKE, HAEMORRHAGIÁS STROKE, STATIN

LIPID LOWERING THERAPY IN STROKE PREVENTION. THE PREVALENCE OF STROKE INCREASES IN PARALLEL WITH THE AGEING OF THE POPULATION LEADING TO AN INCREASED NUMBER OF PREMATURE DEATHS OR PERMANENT DISABILITIES. HYPERTENSION, DIABETES MELLITUS, SMOKING AND HYPERCHOLESTEROLEMIA PLAY AN IMPORTANT ROLE IN THE DEVELOPMENT OF STROKE. IN THIS WORK, THE AUTHORS PRESENT THE STUDIES THAT EXAMINED THE RELATIONSHIP BETWEEN CHOLESTEROL REDUCTION AND STROKE. IT IS POINTED OUT THAT THERE IS A STRONG POSITIVE CORRELATION BETWEEN HIGH CHOLESTEROL LEVEL AND ISCHEMIC STROKE; HOWEVER, THE ASSOCIATION BETWEEN LOW CHOLESTEROL AND HEMORRHAGIC STROKE HAS NOT BEEN CLEARLY DEMONSTRATED. THE AUTHORS ALSO ANALYZE THE RESULTS OF THE STUDIES AND PRESENT THE LATEST, 2019 ESC/EAS RECOMMENDATIONS ON THE MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIAS TO REDUCE CARDIOVASCULAR RISK.

KEYWORDS: HYPERCHOLESTEROLEMIA, ISCHEMIC STROKE, HAEMORRHAGIC STROKE, STATIN

BEVEZETÉS

A stroke az agy adott területét ellátó erek hirtelen károsodása következtében kialakuló szív-ér rendszeri betegség, amelynek hátterében a fokozott érlelmeszesedést elősegítő, úgynevezett fő kardiovaszkuláris rizikófaktorok állnak, mint a hipertónia, dyslipidaemia, diabetes mellitus és a dohányzás. 55 éves kor előtt a stroke férfiaknál gyakoribb, ezt követően a nők és a férfiak körében a stroke prevalenciája azonos. Az életkor előrehaladtával a betegség gyakorisága nő,

így a fenti életkor felett évtizedenként megduplázódik a stroke által érintett személyek száma. A stroke 65%-ban 65 évnél idősebbeknél fordul elő. A két fő megjelenési forma közül több mint 80%-ban az iszkémiás stroke fordul elő, míg a súlyosabb és nagyobb mortalitást képviselő haemorrhagiás forma ritkább (1. ábra). A betegség jelentőségét az adja, hogy a stroke-ot szenvedett betegek 10%-a az akut esemény során, 35%-a pedig egy éven belül meghal, emellett 30%-uknak 5 éven belül új, gyakran még súlyosabb stroke-ja alakul ki, amely

maradandó súlyos fogyatékosághoz, illetve vaszkuláris demenciához vezet. Megemlítendő az is, hogy az esemény után az akut miokardiális infarktus rizikója 2-3-szorosára nő; fordítva pedig, a szívinfarktust követő 5 éven belül a betegek 10%-ánál alakul ki stroke (1–3). Ezek az adatok is azt mutatják, hogy a betegség megelőzése, illetve a már kialakult stroke-ban a megfelelő kezelés jelentős mértékben csökkentheti a recidíva lehetőségét és javíthatja az életminőséget. A dyslipidaemia, mint egyik gyakori cerebrovaszkuláris rizikófaktor egyben

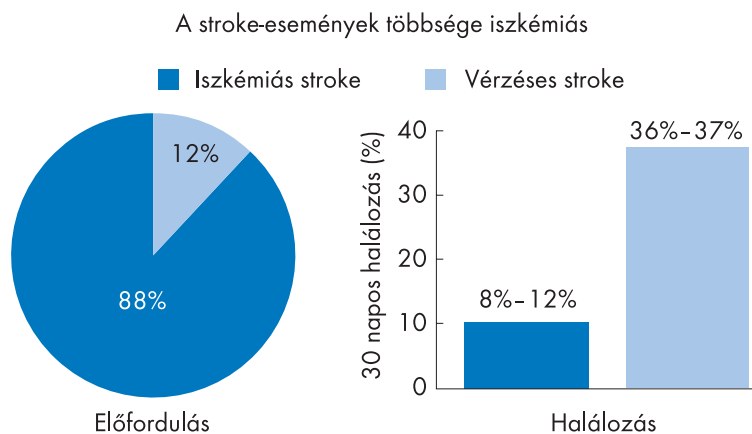
a stroke-nak is jelentős rizikótényezője. Korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy a szérum koleszterinszint és a stroke gyakorisága között pozitív összefüggés figyelhető meg: így az alacsony koleszterinszint növeli az intracerebrális vérzés lehetőségét, míg a magas koleszterinszint elősegíti az ateroszklerózis és a lacunaris agyi infarktusz kialakulását (4).

A LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS STROKE-RA GYAKOROLT HATÁSA

Mintegy 351 ezer beteget vizsgálva, már harminc évvel ezelőtt felmerült a haemorrhagiás stroke által okozott halálozás rizikója és a koleszterinszint közötti inverz összefüggés (5). Egy későbbi metaanalízis, 125 ezer egyén adatát vizsgálva szintén arra hívta fel a figyelmet, hogy az alacsonyabb koleszterinszintnél nő a vérzéses stroke és csökken az iszkémiás stroke rizikója (6). A HPS (Heart Protection Study) tanulmányban simvastatin kezelés hatására 24%-kal csökkent az érendszeri események relatív kockázata és 25%-kal csökkent az iszkémiás stroke rizikója. A korábban stroke-on átesettek körében 19%-kal csökkent a major kardiovaszkuláris események rizikója, míg a cukorbetegségben az iszkémiás stroke rizikója 26%-kal csökkent (7). Ahogy korábban említettük, az életkor előrehaladtával nő a stroke gyakorisága, ezért is volt érdekes a PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) tanulmány, amelybe 5804, 70–82 év közötti beteget vontak be, akik 50%-a magas rizikójú, másik 50%-uk ismert vaszkuláris betegségben szenvedő volt. A primer végpont (koronáris halálozás, nem-halálos akut miokardiális infarktus, halálos és nem-halálos stroke) rizikója 15%-kal csökkent a pravastatin szedők között, ugyanakkor a koleszterincsökkentő kezelés nem befolyásolta a stroke incidenciáját és alkalmazása ugyanolyan biztonságos volt idősekben, mint fiatalokban (8).

Az akut koronária szindróma szintén szerepet játszhat a stroke kialakulásában azáltal, hogy a romló reológiai viszonyok és az akut gyulladási tényezők, valamint a szív csökkent pumpafunkciója elősegítheti a trombotikus folyamatok előrehaladását.

1. ÁBRA: ISZKÉMIÁS ÉS VÉRZÉSES STROKE: INCIDENCIA ÉS MORTALITÁS



American Heart Association Heart Disease and Stroke Statistics – 2005 Update.

2. ÁBRA: A SPARCL-VIZSGÁLAT TANULSÁGAI (AMARENCO ÉS MUNKATÁRSAI NYOMÁN)

SPARCL (STROKE PREVENTION BY AGGRESSIVE REDUCTION IN CHOLESTEROL LEVELS)

80 mg atorvastatin statinkezelés vs. placebo hatása stroke-ra és TIA-ra. Követési idő: 4,9 év.

A relatív rizikó 16%-kal csökkent az atorvastatin csoportban a primer végpontot illetően (első halálos és nem-halálos stroke). 22%-kal csökkent az iszkémiás stroke relatív rizikója 66%-kal nőtt a vérzéses stroke relatív rizikója

A haemorrhagiás stroke jóval gyakoribb:

- idősebbekben
- ha az anamnézisükben haemorrhagiás stroke szerepelt
- 2-es stádiumú hipertóniában

Az LDL-C szint nem volt alacsonyabb a haemorrhagiás stroke-os betegekben, ami arra utal, hogy nem szedték a statint.

A haemorrhagiás stroke abszolút rizikója alacsony volt 0,9%.

sát. A MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) vizsgálatban instabil angina, vagy non-ST-elevációs miokardiális infarktusos betegekben azt találták, hogy a másodlagos végpontként elemzett stroke rizikója 51%-kal csökkent. Ezen betegeknél a statin alkalmazásával nemcsak a stroke-ot sikerült megelőzni, hanem a stroke az infarktus után később jelentkezett (9). Az ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) vizsgálatba 19 342 hipertóniás, háromnál több kardiovaszkuláris rizikófaktoral rendelkező beteget randomizálva észlelték, hogy 6,5 mmol/l-nél nagyobb összkoleszterinszinttel rendelkező egyéneknél elkezdett 10 mg atorvastatin hatására szignifikánsan (27%-kal) csökkent a halálos és nem-halálos stroke rizikója a placebohoz viszo-

nyítva, így a tanulmányt korábban is be kellett fejezni (10).

A SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) tanulmányba 4731, koszorúér-betegségtől mentes beteget vontak be, akiknek a kórelőzményében dokumentáltan stroke, vagy TIA szerepelt, és akiknek kiindulási LDL-C-szintjük 2,6 és 3,4 mmol/l között volt. A közel öt éves követési idő alatt, a placebóval kezelt csoportokhoz képest az első halálos és nem-halálos stroke rizikója 16%-kal csökkent a napi 80 mg atorvastatinnal kezelt csoportban. Az iszkémiás stroke rizikója 22%-kal csökkent, míg a vérzéses forma rizikója 66%-kal fokozódott, bár az utóbbi abszolút kockázata alacsony volt (0,9%) (11). A vizsgálat arra is felhívta a figyelmet, hogy a nagy dózisú statinkezelés csökkenti a stroke-eseményt követően gyakrab-

ban előforduló kardiovaszkuláris eseményeket is. Szintén megfigyelhető volt az is, hogy a haemorrhagiás stroke gyakrabban fordul elő idősekben, valamint azon egyéneknél, akiknek az anamnézisében is haemorrhagiás stroke szerepel, illetve a 2-es stádiumú hipertóniás betegekben (2. ábra). Ezen vizsgálatban az LDL-szint nem volt alacsonyabb a haemorrhagiás stroke-os betegekben, ami arra utalt, hogy ezen betegek nem szedték a statint (12).

A KISEBB LIPIDSZINTEK ÉS A HAEMORRHAGIÁS STROKE KAPCSOLATA

Az alacsonyabbakhoz viszonyítva, a nagyobb statindózisok hatékonyabbnak bizonyultak az iszkémiás stroke és más vaszkuláris események megelőzésében is, ugyanakkor a vérzéses stroke kockázata fokozódhat kisebb koleszterinszint mellett. Megjegyzendő az is, hogy a fent említett SPARCL-tanulmányban a vérzéses stroke nagyobb mértékű előfordulását a nem megfelelően kontrollált magasvérnyomás-betegség is okozhatta. Ezért mielőtt statinkezelést alkalmazunk, ellenőrizni kell a vérnyomást és normalizálni kell a hipertóniát, majd ezt követően kezdhetjük el a nagy dózisú statinkezelést (13) (3. ábra).

Huszonhat randomizált vizsgálat metaanalízisét elvégezve azt találták, hogy az LDL-C-szint 1 mmol/l-es redukciója ötödével csökkenti az iszkémiás stroke relatív rizikóját. Az intenzív és a kevésbé intenzív statinkezelési formákat összehasonlítva azt találták, hogy a fenti nagyságrendű LDL-C-csökkenés 21%-os iszkémiás stroke rizikócsökkenést és 12%-os (nem szignifikáns) haemorrhagiás stroke rizikófokozódást eredményezett (13).

MIVEL MAGYARÁZHATÓ A LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS KEDVEZŐ HATÁSA?

A statinok alkalmazása csökkenti a bal kamrai thrombus kialakulásának lehetőségét azáltal, hogy megelőzheti a szívinfarktus létrejöttét és így indirekt módon csökkenti a stroke-rizikót is. Erre rímel az is, hogy a LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in

3. ÁBRA: ÁLTALÁNOS MEGFONTOLÁSOK STATINOK ÉS A STROKE VONATKOZÁSÁBAN

A statinok csökkentik az iszkémiás stroke rizikóját a különböző populációban.

Nagyobb statin dózis hatékonyabb, mint a kisebb statin dózis a stroke megelőzésében, a stroke és az egyéb vaszkuláris események megelőzésében.

SPARCL-tanulmány: cerebrovaszkuláris betegségben szenvedő egyéneknél a nagy dózisú statin növelheti a vérzéses stroke előfordulását.

A nem kontrollált magas vérnyomás szintén a vérzéses stroke jelentős rizikófaktora.

Nagy dózisú statinkezelés elkezdése előtt a vérnyomás ellenőrzése szükséges és a vérnyomás megfelelő beállítását követően kezdjük el a nagy dózisú statinkezelést.

Ischaemic Disease) tanulmányban pravastatin kezelés mellett a kardiális embólia rizikója 32%-kal csökkent. A lipidcsökkentő hatására a stroke összesített rizikója 16%-kal, a nem-haemorrhagiás stroke kockázata pedig 21%-kal csökkent (14). A fentiek mellett ismert, hogy a statinok csökkentik a vérnyomást, így egy tanulmányban a diasztolés vérnyomás 2 Hgmm-rel történő csökkentése 15%-kal csökkentette a stroke-rizikót (15). A statinok emellett közvetlenül hatnak az ateroszklerotikus plakkokra, csökkentve azok koleszterintartalmát többek között a carotis és a vertebralis artériákban is és csökkentik a carotis stenosis progresszióját (16–18). Ismert az is, hogy a statinok elősegítik a plakk stabilizációját (19, 20) és pleiotróp hatásainál fogva javítják az endothelfunkciót, csökkentik a plakkok vulnerabilitását és a trombózisra való hajlamot (21); ezen kívül a krónikus gyulladásban szerepet játszó fehérjékre is hatnak (22–24) (4. ábra).

Felvetődik az a kérdés is, hogy a statinokkal végzett vizsgálatok során tapasztalt kedvező hatásokban mennyiben játszik szerepet az LDL-csökkentés mértéke, valamint a pleiotróp funkció. Ennek tisztázásában jelentős szerepet játszottak azok a tanulmányok, amelyekben a statinokat egyéb lipidcsökkentő gyógyszerekkel kombinálva az összkoleszterin és LDL-C szintjének nagyobb mértékű csökkenését hozták létre. Az IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) tanulmányba 18 144 akut koronária szindrómás beteget vontak be (25). A betegek egyik fele 40 mg simvastatin, másik fele 40 mg simvastatin+10

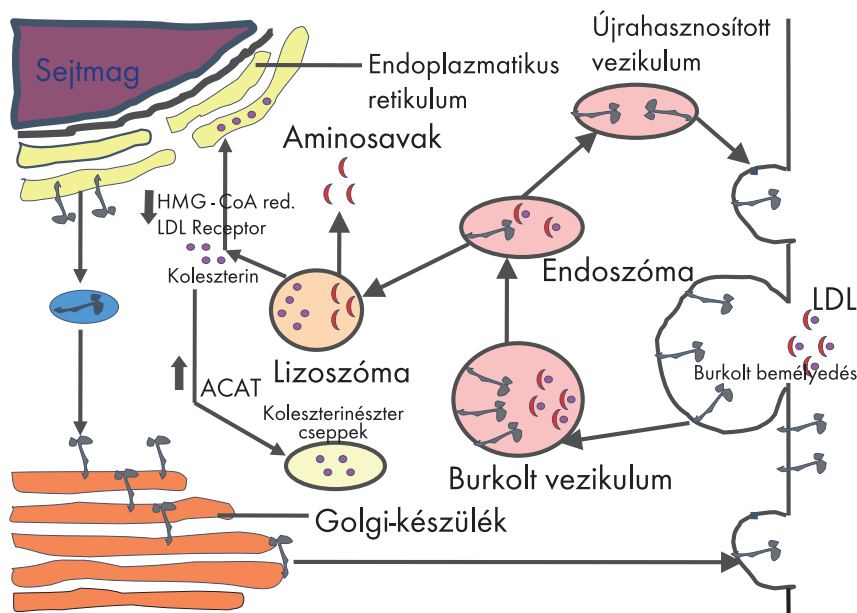
mg ezetimib kezelésben részesült; a primer végpontok a kardiovaszkuláris halálozás, nem-halálos akut miokardiális infarktus, instabil angina miatti hospitalizáció, koszorúér-revaszkularizáció és a nem-halálos stroke voltak (26). A 6 éves követés alatt 641 betegnek volt legalább 1 alkalommal stroke-ja és az ezetimib hozzáadása 21%-kal csökkentette az iszkémiás stroke rizikóját, míg a haemorrhagiás stroke kockázata nem nőtt szignifikánsan (27). Az ezetimib előnye még kifejezettebb volt azon betegek esetén, akik korábban átestek stroke-on, ugyanis körükben 40%-kal csökkent a stroke rizikója. Ez arra utal, hogy a statin+ezetimib kombináció nagyobb mértékű LDL-csökkentő hatása még kedvezőbben befolyásolhatja az iszkémiás stroke kimenetelét. A PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) gátló monoklonális antitestek megakadályozzák az LDL-receptorok sejten belüli lebontását. A PCSK9-gátlók ezáltal növelik a sejt felszíni LDL-receptorok számát, amely receptorok így több koleszterint vesznek fel a keringésből. Korábbi vizsgálatok azt igazolták, hogy a maximálisan tolerálható lipidcsökkentő kezelés mellett alkalmazott PCSK9-gátló további 50-70%-os LDL-csökkentő hatást képes kifejteni (28). A FOURIER-tanulmányba 27 564 ateroszklerotikus eredetű kardiovaszkuláris beteget vontak be, akiknek a kiindulási LDL-szintje 1,8 mmol/l feletti volt statinkezelés mellett. A betegek egyik fele evolocumabot, a másik fele placebo-t kapott a statinkezelés mellett. A kompozit primer végpont (kardiovaszkuláris halálozás, miokardiális infarktus, stroke, angina miatti hospitalizáció, koszorúér-revaszkularizáció) 15%-

kal, a bármely eredetű stroke rizikója 21%-kal, az iszkémiás stroke rizikója 25%-kal csökkent; míg a haemorrhágiás stroke rizikója szignifikánsan nem nőtt. A 0,5 mmol/l LDL-C-szintet elérő betegek alcsoportját összehasonlították a 2,6 mmol/l-rel rendelkező alcsoporttal és azt találták, hogy nem nőtt az iszkémiás stroke rizikója ilyen alacsony LDL-C-szinttel rendelkező egyénekben sem (29). Az ODYSSEY Outcome-vizsgálatban 18 924 egy éven belül akut koronária szindrómán átesett, nagy, vagy maximálisan tolerált dózisú statinkezelésben részesülő egyént vontak be. A betegek egyik fele alirocumabot, a másik fele placebo-t kapott; a kompozit primer végpont (koronáriabetegség miatti halálozás, akut miokardiális infarktus, instabil angina miatti hospitalizáció, iszkémiás stroke) rizikója a FOURIER-tanulmányhoz hasonlóan 15%-kal csökkent (30). Az összhálalozás rizikója 15%-kal csökkent, az iszkémiás stroke rizikója 27%-kal csökkent. Az alirocumabbal kezelt csoportban kevesebb haemorrhágiás stroke fordult elő a placebohoz képest (31). Ezek a tanulmányok arra utalnak, hogy a stroke prevenciójában az LDL-csökkenés mértéke a meghatározó.

AZ EGYES LIPIDFRAKCIÓK ÉS A STROKE KAPCSOLATA

Tirschwell és munkatársai is arra hívták fel a figyelmet, hogy a legmagasabb koleszterin kvintilisben az iszkémiás stroke valószínűsége 2-szeres, az ateroszklerotikus stroke valószínűsége 3,2-szeres, míg a lacunaris stroke rizikója 2,4-szeres a legalacsonyabb kvintilishez képest (32). Hindy és munkatársai 185 különböző, GWAS (genome-wide association study) vizsgálatokból ismert nukleotid polimorfizmust vizsgálva azt mutatták ki, hogy egy SD-vel nagyobb LDL-C-szint az iszkémiás stroke rizikóját 12%-kal növeli, míg az egy SD-vel emelkedett HDL-C-szint a kísér-elzáródással járó stroke rizikóját 21%-kal csökkenti (33). Ezzel párhuzamosan, az ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) tanulmányban azt találták, hogy a nagy lacunaris léziók szoros összefüggést mutattak az LDL-szintekkel (34), emellett a

4. ÁBRA: A STATINOK A STROKE KIALAKULÁSÁRA GYAKOROLT JÓTÉKONY HATÁSAINAK LEHETSÉGES OKAI



- ➔ A statinok alkalmazása nehezíti a bal kamrai thrombus kialakulását és ezáltal csökkenti a stroke kockázatát.
- ➔ A statinok csökkentik a vérnyomást. A diastolés vérnyomás 2 Hgmm-rel történő csökkenése 15%-kal enyhíti a stroke rizikót.
- ➔ A statinok közvetlenül hatnak az ateroszklerotikus plakkra és csökkentik azok koleszterintartalmát a carotisokban és a vertebrobasilaris artériákban. A statin csökkenti a carotis stenosis progresszióját korábban vaszkuláris betegségben nem szenvedő egyénekben.
- ➔ A statinok javítják a plakk stabilitását.
- ➔ Direkt biológiai hatást fejtenek ki:
 - az endothelialis funkcióra,
 - a plakkra,
 - a trombotikus folyamatra
 - és azon fehérjékre, melyek a krónikus gyulladásban szerepet játszanak.
- ➔ A pleiotróp hatásainak köszönhetően a statinok kölcsönhatásban vannak az endothellel és módosítják az endothel funkciót, valamint a vazoreaktivitást a kisereken.

magas koleszterinszint a lacunaris stroke-ra azáltal hajlamosíthat, hogy elősegíti a mikrothrombusok kialakulását, vagy a plakk ruptúrát (11, 32, 33).

Ahogy fentebb is említettük, a lipidfrakciók közül a HDL inverz összefüggést mutat az iszkémiás stroke rizikójával. Egy, idősebb betegeket felmérő tanulmányban azt találták, hogy a 0,91 mmol/l-nél nagyobb HDL-C-szint koncentrációfüggő módon véd az iszkémiás stroke-kal szemben, amely protektív hatás különösen az ateroszklerotikus eredetű stroke esetén,

a 75 évnél idősebbekben figyelhető meg rassztól függetlenül (35). Hindy és munkatársai fenti vizsgálatukban azt is észlelték, hogy a magasabb HDL-C-szint 40%-kal csökkenti a nem ateroszklerotikus eredetű stroke rizikóját; ugyanakkor a triglicerid vonatkozásában nem találtak összefüggést a stroke altípusaival (33). A VA-HIT (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial) tanulmányban 2531, 1 mmol/l, vagy annál alacsonyabb HDL-C-szinttel és 3,6 mmol/l, vagy annál alacsonyabb LDL-C-szinttel rendelkező

koronáriabetegyet vontak be, akik fele napra 1200 mg gemfibrozilt, másik fele placebo-t kapott (36). A tanulmány primer végpontja a nem-halálos miokardiális infarktus, vagy a halálos koronáriaesemény volt, amely elsődleges végpont rizikója 22%-kal csökkent. Ezzel párhuzamosan, a stroke rizikója 31%-kal (37), a TIA rizikója 59%-kal, míg a carotis endarterectomia gyakorisága 65%-kal csökkent (36). Ezek az adatok arra hívják fel a figyelmet, hogy a HDL-C-koncentráció emelése és a trigliceridszint csökkentése is hozzájárulhat a stroke-rizikó csökkenéséhez. Ezt erősíti meg egy, niacinnal végzett vizsgálat, amelyben az ismétlődő, nem-halálos akut miokardiális infarktus gyakoriságának 27%-os, a cerebrovaszkuláris események 26%-os csökkenését észlelték. Mivel a niacin jelentős trigliceridszint-csökkentő hatása mellett a HDL-C koncentrációját is emeli, így ez a tanulmány is felvetette a fenti lipidfrakciók stroke-ra gyakorolt hatását, ugyanakkor ezt követően nagyobb beteganyagot végzett prospektív, multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatokban nem csökkent a stroke rizikója a niacinnal kezelt csoportban, de nem nőtt a haemorrhagiás stroke rizikója sem a placebo-hoz viszonyítva (38, 39). Az eikozapentaénsav (EPA) omega-3 zsírsav, amely a prosztaglandin-3, a tromboxán-3 és a leukotrién-5 prekursora (40), ezáltal fontos szerepet játszik a trombocitaaktivációban és a gyulladásos folyamatokban. Ugyanakkor ismert, hogy csökkenti a keringő trigliceridszintet, amely hatása magas kiindulási trigliceridszint esetén kifejezettebb.

Egy friss placebokontrollált tanulmányban magas trigliceridszinttel rendelkező, statinnal kezelt betegeket vizsgálva arra voltak kíváncsiak, hogy az EPA adása hogyan befolyásolja a kardiovaszkuláris eseményeket a nagy kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező egyéneknél. Napi 2×2 g EPA adását követően a primer végpont (kardiovaszkuláris halálozás, miokardiális infarktus, nem-halálos stroke, koronária-revaszkularizáció) rizikója 25%-kal, míg az iszkémiás stroke rizikója 36%-kal csökkent. Az összes és a nem-halálos stroke rizikója pedig 28%-kal volt alacsonyabb a kezelt csoportban a placebo-hoz képest. Az EPA trigliceridszint csökkentése mellett a gyulladásos folyamatokban résztvevő prekursorok szintjének módosításával javíthatja a reológiai viszonyokat, ezáltal antitrombotikus hatást fejt ki és elősegítheti a plakk-stabilizációt (41).

A JELENLEGI IRÁNYELVEK

Az előbb említett tanulmányok eredményeit figyelembe véve a 2019-es EAS/ESC-ajánlás (42) véleménye az, hogy a patogenezistől függetlenül a dyslipidaemia különböző mértékben játszik szerepet a stroke kialakulásában. Az iszkémiás stroke, a TIA és az ateroszklerotikus események, valamint a dyslipidaemia között szoros pozitív korreláció figyelhető meg, míg az egyéb típusú stroke és a dyslipidaemia közötti kapcsolat a jelenlegi adatok alapján nem egyértelmű. Ugyanakkor az egyéb etiológiai tényező, mint pl. a hipertónia szintén

jelentős szereppel bír a stroke kialakulásában. Fontos megemlíteni azt is, hogy az iszkémiás stroke-on vagy TIA-n átesett egyéneknél nemcsak a rekuráló cerebrovaszkuláris események rizikója nagy, hanem az egyéb kardiovaszkuláris eseményeké is. Szekunder prevencióban a statin csökkenti a stroke kiújulásának rizikóját, valamint a miokardiális infarktus és a vaszkuláris eredetű halálozás rizikóját is (11, 43). TIA tüneteinek mutató, carotis stenosisos betegekben a statinkezelés csökkenti a stroke kiújulási rizikóját, így amilyen korán csak lehet, el kell kezdeni a statinkezelést (43–45). Meg kell jegyeznünk azt is, hogy a statinterápia kismértékben növelheti a haemorrhagiás stroke rizikóját, de az ezzel kapcsolatos bizonyítékok nem egyértelműek (13, 46–48). Ezért IA típusú ajánlasként azt javasolják, hogy az olyan betegeknél, akiknél a kórtörténetben iszkémiás stroke, vagy TIA fordult elő – tekintettel a nagyon magas ateroszklerotikus eredetű kardiovaszkuláris rizikóra és a visszatérő iszkémiás stroke kockázatára – intenzív LDL-C-csökkentő kezelés ajánlott (11, 43). A fenti ajánlások figyelembe vételével remélhetőleg hazánkban is tovább csökkenthető lesz a stroke előfordulási gyakorisága.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését a GINOP-2.3.2-15-2016-00005 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.

IRODALOM

- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139(10): e56–e528.
- Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999; 354(9188): 1457–63.
- Lees KR, Bath PM, Naylor AR. ABC of arterial and venous disease. Secondary prevention of transient ischaemic attack and stroke. *BMJ* 2000; 320(7240): 991–4.
- Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370(9602): 1829–39.
- Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989; 320(14): 904–10.
- Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. *Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. Lancet* 1998; 352(9143): 1801–7.
- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Group HPCS. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9374): 2005–16.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9346): 1623–30.
- Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG, Zeiher A, Oliver MF, Ganz

- P, et al. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) substudy. *Circulation* 2002; 106(13): 1690–5.
10. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9364): 1149–58.
 11. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355(6): 549–59.
 12. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan A, Hennerici M, Sillensen H, et al. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2008; 70(24 Pt 2): 2364–70.
 13. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753): 1670–81.
 14. White HD, Simes RJ, Anderson NE, Hankey GJ, Watson JD, Hunt D, et al. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2000; 343(5): 317–26.
 15. Cook NR, Cohen J, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med* 1995; 155(7): 701–9.
 16. Furberg CD, Adams HP, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation* 1994; 90(4): 1679–87.
 17. Crouse JR, Byington RP, Bond MG, Espeland MA, Craven TE, Sprinkle JW, et al. Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995; 75(7): 455–9.
 18. Salonen R, Nyyssönen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park JS, et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995; 92(7): 1758–64.
 19. Levine GN, Keaney JF, Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease. Clinical benefits and possible mechanisms. *N Engl J Med* 1995; 332(8): 512–21.
 20. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(11): 1712–9.
 21. Alfon J, Royo T, Garcia-Moll X, Badimon L. Platelet deposition on eroded vessel walls at a stenotic shear rate is inhibited by lipid-lowering treatment with atorvastatin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(7): 1812–7.
 22. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344(26): 1959–65.
 23. Munford RS. Statins and the acute-phase response. *N Engl J Med* 2001; 344(26): 2016–8.
 24. Ridker PM. Inflammatory biomarkers, statins, and the risk of stroke: cracking a clinical conundrum. *Circulation* 2002; 105(22): 2583–5.
 25. Kato ET, Cannon CP, Blazing MA, Bohula E, Guneri S, White JA, et al. Efficacy and Safety of Adding Ezetimibe to Statin Therapy Among Women and Men: Insight From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *J Am Heart Assoc* 2017; 6(11).
 26. Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, Blazing MA, Park JG, Murphy SA, et al. Prevention of Stroke with the Addition of Ezetimibe to Statin Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2017; 136(25): 2440–50.
 27. Blazing MA, Giugliano RP, de Lemos JA, Cannon CP, Tonkin A, Ballantyne CM, et al. On-treatment analysis of the Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT). *Am Heart J* 2016; 182: 89–96.
 28. Auer J, Berent R. Alirocumab as add-on therapy to statins: current evidence and clinical potential. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2018; 12(7): 191–202.
 29. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376(18): 1713–22.
 30. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379(22): 2097–107.
 31. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J* 2014; 168(5): 682–9.
 32. Tirschwell DL, Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Longstreth WT, Psaty BM. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups. *Neurology* 2004; 63(10): 1868–75.
 33. Hindy G, Engström G, Larsson SC, Traylor M, Markus HS, Melander O, et al. Role of Blood Lipids in the Development of Ischemic Stroke and its Subtypes: A Mendelian Randomization Study. *Stroke* 2018; 49(4): 820–7.
 34. Bezerra DC, Sharrett AR, Matsushita K, Gottesman RF, Shibata D, Mosley TH, et al. Risk factors for lacune subtypes in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Neurology* 2012; 78(2): 102–8.
 35. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B, Tuck C, Lin IF, et al. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA* 2001; 285(21): 2729–35.
 36. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, 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): 410–8.
 37. Bloomfield Rubins H, Davenport J, Babikian V, Brass LM, Collins D, Wexler L, et al. Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol: The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Circulation* 2001; 103(23): 2828–33.
 38. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014; 371(3): 203–12.
 39. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365(24): 2255–67.
 40. Lucanic M, Held JM, Vantipalli MC, Klang IM, Graham JB, Gibson BW, et al. N-acyl-ethanolamine signaling mediates the effect of diet on lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 2011; 473(7346): 226–9.
 41. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380(1): 11–22.
 42. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019.
 43. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009; 8(5): 453–63.
 44. Menwick Á, Albers GW, Arsava EM, Ay H, Calvet D, Coutts SB, et al. Reduction in early stroke risk in carotid stenosis with transient ischemic attack associated with statin treatment. *Stroke* 2013; 44(10): 2814–20.
 45. Flint AC, Conell C, Ren X, Kamel H, Chan SL, Rao VA, et al. Statin Adherence Is Associated With Reduced Recurrent Stroke Risk in Patients With or Without Atrial Fibrillation. *Stroke* 2017; 48(7): 1788–94.
 46. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, 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(9841): 581–90.
 47. McKinney JS, Kosis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43(8): 2149–56.
 48. Hackam DG, Woodward M, Newby LK, Bhatt DL, Shao M, Smith EE, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2011; 124(20): 2233–42.