

PARAGH GYÖRGY DR., JUHÁSZ IMRE DR., HARANGI MARIANN DR.

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS AZ EVIDENCIÁK ÉS AJÁNLÁSOK TÜKRÉBEN

A KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSEK EGYIK LEGFONTOSABB KOCKÁZATI TÉNYEZŐJE A HYPERLIPIDAEMIA, AMELYNEK KEZELÉSE A BŐVÜLŐ TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK ELLENÉRE IS KIHÍVÁST JELENT A MINDENNAPI GYAKORLATBAN. A KORÁBBI NAGY MULTICENTRIKUS VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI ÉS A LEGÚJABB TERÁPIÁS IRÁNYELVEK ALAPJÁN AZ ELSŐ LÉPÉST A KOCKÁZATBECSLÉS JELENTI, AMELYNEK ALAPJÁN MEGHATÁROZHATÓK A LEGFONTOSABB TERÁPIÁS CÉLOK. A NAGY ÉS NAGYON NAGY KOCKÁZATÚ CSOPORTBAN AZ LDL-KOLESZTERIN-CÉLÉRTÉKEK MELLETT MÁSODLAGOS CÉL A KIINDULÁSI LDL-KOLESZTERIN-SZINT LEGALÁBB 50%-OS CSÖKKENTÉSE, AKÁR A CÉLÉRTÉK ALÁ IS. A LIPIDPARAMÉTEREK MEGHATÁROZÁSÁT KÖVETŐEN A KEZELÉS ELSŐ LÉPÉSÉT AZ ÉLETMÓD-TERÁPIA SIKERTELENSÉGE ESETÉN A STATINKEZELÉS JELENTI. AMENNYIBEN EZZEL NEM ÉRTHETŐK EL AZ AJÁNLT CÉLÉRTÉKEK, KOMBINÁLT KEZELÉS ALKALMAZÁSA JAVASOLT EZETIMIBBEL, FIBRÁTTAL VAGY NIACINNAL. AZ UTÓBBI ÉVEKBEN ÚJ TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK IS MEGJELENTEK, AMELYEK A NAGYON NAGY KOCKÁZATÚ CSOPORTBAN TOVÁBBI LEHETŐSÉGET ÍGÉRNEK A LIPIDCSÖKKENTÉSRE. AMENNYIBEN EZEKET A TERÁPIÁS ELVEKET KÖVETJÜK, AKKOR BETEGEINK ÉLETKILÁTÁSA ÉS ÉLETMINŐSÉGE JAVULHAT.

Kulcsszavak: lipidcsökkentő kezelés, statin, kardiovaszkuláris kockázatbecslés, ezetimib, fibrát

LIPID-LOWERING TREATMENT IN THE LIGHT OF RECENT EVIDENCE AND CURRENT GUIDELINES. HYPERLIPIDEMIA IS A MAJOR CARDIOVASCULAR RISK FACTOR. DESPITE NOVEL TREATMENT OPTIONS THE TREATMENT OF HYPERLIPIDEMIA REMAINS A CHALLENGING PROBLEM IN EVERYDAY PRACTICE. INDIVIDUAL RISK STRATIFICATION – ACCORDING TO PREVIOUS MULTICENTER STUDIES AND RECENT GUIDELINES – IS THE FIRST STEP AS TREATMENT GOALS ARE SET ACCORDINGLY. IN VERY-HIGH AND HIGH-RISK GROUPS OUR PRIMARY GOAL IS ACHIEVING LDL-CHOLESTEROL TARGETS. OUR SECONDARY GOAL IN THESE GROUPS IS THE REDUCTION OF LDL-C BY 50% (COMPARED TO BASELINE VALUES), EVEN IF IT MEANS REACHING LDL LEVELS BELOW PRIMARY TARGETS. IF LIPID TARGETS CANNOT BE ACHIEVED BY LIFESTYLE MODIFICATION ALONE THE USE OF STATINS IS RECOMMENDED AS PRIMARY MEDICAL TREATMENT. SHOULD WE STILL BE UNSUCCESSFUL A COMBINATION OF STATINS WITH EZETIMIBE, FIBRATE OR NIACIN IS RECOMMENDED. IN THE LAST FEW YEARS PROMISING NEW LIPID LOWERING DRUGS HAVE BECOME AVAILABLE FOR VERY-HIGH RISK PATIENTS. IF WE FOLLOW THE ABOVE MENTIONED GUIDELINES WE CAN IMPROVE THE PROGNOSIS AND QUALITY OF LIFE OF HYPOLIPIDAEMIC PATIENTS.

Keywords: lipid-lowering treatment, statin, cardiovascular risk stratification, ezetimibe, fibrate

BEVEZETÉS

A kardiovaszkuláris betegségek évente több mint 4 millió ember – 2,2 millió férfi (55%) és 1,8 millió nő (45%) – halálát okozzák Európában. A 65 éves kor előtti halálozás férfiakban jóval

gyakoribb. Ezek az adatok azért is elgondolkodtatóak, mert a kardiovaszkuláris betegségek továbbra is a vezető halálokok közé tartoznak annak ellenére, hogy az utóbbi időben javult a betegek klinikai kimenetele és egyre több beteg éli túl az első kardio-

vaszkuláris eseményt. Ismert továbbá az is, hogy a korábbi szív- és érrendszeri eseményen átesett betegeknek magasabb a rizikója egy újabb kardiovaszkuláris esemény bekövetkezésére az átlagpopulációval összehasonlítva. Az elmúlt időszakban nőtt a 2-es típus-

sú diabétesz és az obesitas incidenciája, amely tovább fokozza a kardiovaszkuláris rizikót (1–4). A populáció előregedése szintén azt eredményezi, hogy a rizikófaktorok hosszú távú, tartós hatásának eredményeként egyre több betegnek van esélye kardiovaszkuláris betegségekre (5). A kardiovaszkuláris rizikók közül jelentős szerepe van a dyslipidaemiának. A táplálékkal felvett exogén és a szervezetben képződő endogén lipidek termelése, valamint lebontása meghatározza a szérumszintet, low-density lipoprotein-koleszterin (LDL-C), triglicerid és high-density lipoprotein-koleszterin (HDL-C) szinteket.

A HYPERTIGLYCERIDAEMIA, MINT KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZATI TÉNYEZŐ

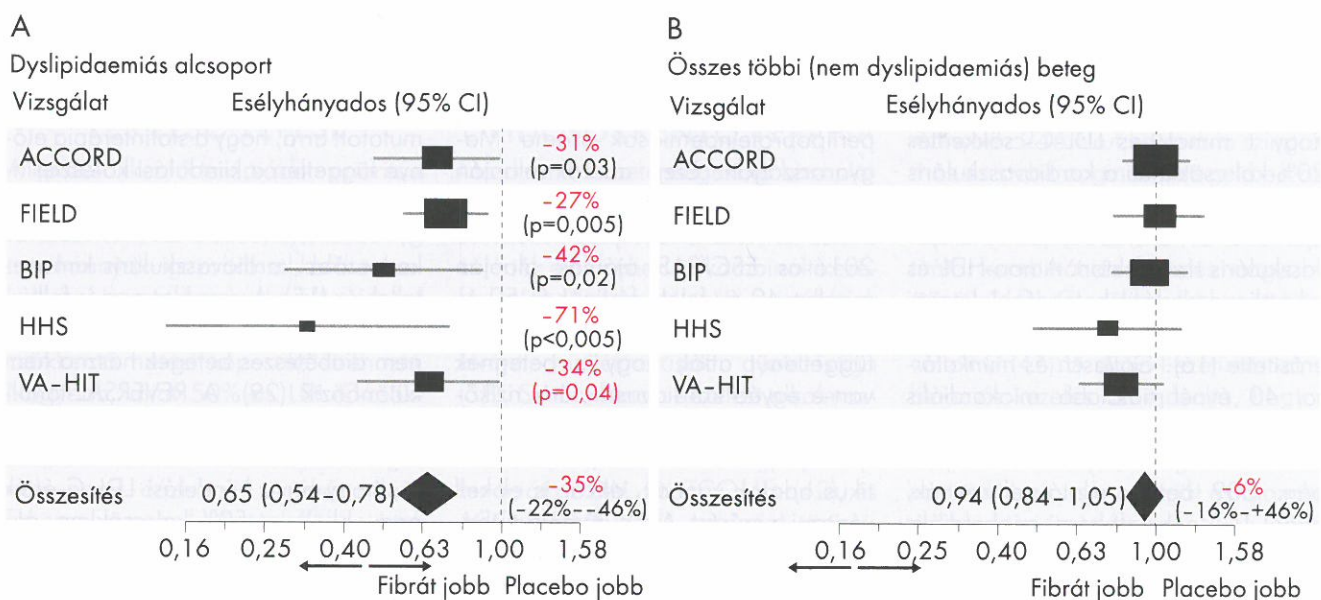
Korábbi nagy epidemiológiai és klinikai tanulmányok, genetikai vizsgálatok, különböző állatkísérletes adatok és prospektív tanulmányok metaanalízisei azt mutatták, hogy a magasabb trigliceridszint és a kardiovaszkuláris megbetegedések között szoros kapcsolat van. *Nordestgaard* és munkatársai azt találták, hogy mind férfiaknál, mind pedig nőknél a szérumszint emelkedésével lineárisan nőtt a kardiális iszkémia előfordulásának gyakorisága (6). *Bansal* és munkatársai arra hívták fel a figyelmet, hogy a postprandialis hypertriglyceridaemia szorosabb összefüggést mutat a kardiovaszkuláris rizikóval, mint az éhomi hypertriglyceridaemia (7). Az előbb említetteknek a jelentőségét az adja, hogy a populáció 1/3-ánál figyelhető meg hypertriglyceridaemia (8). A legutóbbi 2016-os Európai Kardiológiai Társaság/Európai Atherosclerosis Társaság (ESC/EAS) ajánlás szerint az emelkedett trigliceridszint jelentős, független kardiovaszkuláris rizikófaktor. Számos metaanalízis igazolta, hogy a triglicerid független rizikófaktor a szív- és érrendszeri betegségek szempontjából 1,7 mmol/l fölötti érték fokozott kardiovaszkuláris kockázatot jelent. Éppen ezért kívánatos trigliceridszintnek az 1,7 mmol/l alatti értéket tekintik (8, 9). *Robert* és munkatársai konszenzusos ajánlása alapján a hypertriglyceridaemiás betegeket 2 csoportra lehet osztani:

→ 1. mérsékelt hypertriglyceridaemiáról akkor beszélünk, amikor a szérumszint 2-10 mmol/l között van;
→ 2. súlyos hypertriglyceridaemiának a 10 mmol/l feletti értéket tekintjük (10).

Az első csoportban a kezelés fő célja a kardiovaszkuláris rizikó csökkentése, ezért az LDL-C-célérték elérésére kell törekedni. Abban az esetben, ha elér-

tük az LDL-C célértéket, de a triglicerid magas marad, másodlagos cél a non-HDL-C célérték elérése. A második csoportban az elsődleges cél a trigliceridszint csökkentése azért, hogy csökkentsük az akut pancreatitis kialakulásának kockázatát. Amennyiben a trigliceridértéket 10 mmol/l alá csökkentettük, akkor a kezelés további céljai megegyeznek a mérsékelt hypertriglyceridaemiás kezeléssel. A kezelés során 1,7 mmol/l-nél kisebb trigliceridérték és a 2,6 mmol/l-nél kisebb non-HDL-C elérése a cél (10). A 2016-os Európai ajánlás hangsúlyozza, hogy a trigliceridszintet figyelembe kell venni a kardiovaszkuláris kockázat megállapításához és az optimális lipidterápia megválasztásához (8, 9). A korábbi fenofibrátokkal végzett prospektív tanulmányok azt mutatták, hogy az összes populációt figyelembe véve a fenofibrát kardiovaszkuláris végpontokra kifejtett hatása nem volt szignifikáns. Ugyanakkor azon alcsoporthoz, ahol a kiindulási trigliceridszint magas volt, a fenofibrát szignifikáns javulást eredményezett (11) (1. ábra). Ezen tanulmányok adatait is figyelembe véve a 2016-os ajánlás a következőt javasolja fenofibrát választható nagy kockázatú betegeknél, ha statin mellett a trigliceridérték nagyobb, mint 2,3 mmol/l (8, 9).

1. ÁBRA: A FIBRÁTOK KARDIOVASZKULÁRIS PROTEKTÍV HATÁSÁNAK ÖSSZEHASONLÍTÁSA DYSLIPIDAEMIÁS ÉS NEM DYSLIPIDAEMIÁS BETEGEK BEN KÜLÖNBÖZŐ VIZSGÁLATOK ALAPJÁN



Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med 2010; 363: 692–694; author reply 694–695.

A HDL-C ÉS NON-HDL-C MEGHATÁROZÁS SZEREPE A KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZATBECSLÉSBEN

Assmann professzor és munkatársai arra hívták fel a figyelmet, hogy az iszkémiás szívbetegség (ISZB) kockázata a HDL-C függvényében változott a Münster-tanulmányban. A 0,9 mmol/l alatti HDL-C-értékkel rendelkező egyéneknél az iszkémiás szívbetegség incidenciája jelentősen nőtt a 0,9-1,4 mmol/l közötti HDL-lel rendelkező egyénekhez képest (12). Castelli és munkatársai a Framingham-tanulmány elemzése alapján arra hívták fel a figyelmet, hogy azoknál az egyéneknél, akiknek azonos LDL-C-szint mellett a HDL-szintje alacsonyabb volt, szignifikánsan nőtt a koronáriabetegség rizikója. Az új elemzések és tanulmányok alapján a HDL prioritása csökkent. Az újabb vizsgálatok kétségbe vonják a HDL oki szerepét a kardiovaszkuláris betegségekben (12). A HDL-C-nek a kardiovaszkuláris betegség elleni védelmében játszott oki szerepét számos vizsgálat megkérdőjelezte (8). A 2016-os ajánlás a HDL-C-t, a kardiovaszkuláris kockázat markerének tekinti férfiaknál 1 mmol/l, nőknél 1,2 mmol/l alatti érték kockázatjelző (8). A Framingham-tanulmány (13), és a Seven Countries-tanulmány (14) rámutatott arra, hogy az alacsonyabb koleszterinértékkel rendelkező egyéneknél csökken a kardiovaszkuláris halálozás a magas koleszterinnel rendelkező egyénekhez képest.

A Cholesterol Treatment TRialists' (CTT) vizsgálat mintegy 170 000 egyén adatának elemzése alapján azt igazolta, hogy 1 mmol/l-es LDL-C-csökkentés 20%-kal csökkenti a kardiovaszkuláris rizikót (15). 1988-ban Frost és Havel ajánlotta a non-HDL-t, mint kardiovaszkuláris rizikófaktort. A non-HDL és a kardiovaszkuláris betegségek közötti összefüggést számos tanulmány megerősítette (16). Goliash és munkatársai 40 évnél fiatalabb miokardiális infarktusos egyéneket vizsgáltak multicentrikus esetkontrollos tanulmányokban. 302 beteg adatát elemezték, ebből 102-nek volt korai miokardiális infarktusa, 200 pedig korban és nemben illeszkedő kontroll volt. Vizsgálatuk alapján a lipoprotein-frakciók közül a non-HDL-C mutatta a legszorosabb

korrelációt az akut miokardiális infarktus (17). Sniderman és munkatársai 12 tanulmány elemzését végezték el, amely összesen 233 455 egyén adatát tartalmazta. Elemzésük során azt találták, hogy a non-HDL-C jobb kardiovaszkuláris rizikómarkernek mutatkozott, mint az LDL-C (18). 2013-ban az Európai Kardiológiai és Diabetés Társaság közös irányelvében az szerepel, hogy a 2-es típusú diabetes mellitusban észlelhető dyslipidaemia malignus természete gyakran jobban jellemezhető a non-HDL-C-szinttel (19). A 2011-es V. Magyar Konszenzus Konferencia ajánlása a non-HDL-C-t tekinti másodlagos célértéknek, ha a trigliceridszint nagyobb, mint 2,3 mmol/l (20). A non-HDL-C azért is jó rizikómarker, mert tartalmazza az aterogén VLDL, IDL, LDL részecskéket.

A HYPERLIPIDAEMIÁK SZÜRÉSE

A hyperlipoproteinaemiákat primer és szekunder formákra osztjuk. Utóbbiak hátterében gyakran egyéb betegség, vagy gyógyszeres kezelés áll. Szekunder hyperlipoproteinaemia fordulhat elő obesitasban, metabolikus szindrómában, diabetes mellitusban, krónikus veseelégtelenségben, hypothyreosisban, alkoholfogyasztás és diétás kihágás következtében, kortikoszteroidok, orális fogamzásgátlók, thiazid diuretikumok, bétareceptor-blokkolók és immunosuppresszív szerek alkalmazásakor. A szekunder hyperlipoproteinaemiák hazánkban mintegy 1,5 millió, míg a primer hyperlipoproteinaemiák közel 300 000 embert érintenek, így összesen 1,8 millió főre tehető a hyperlipoproteinaemiások száma Magyarországon. Ezen adatok alapján felvetődik a kérdés, hogy kiket és mikor kell szűrni dyslipidaemiára. A 2016-os ESC/EAS ajánlás alapján minden 40 év feletti férfinél és 50 év feletti nőnél el kell végezni a szűrést, függetlenül attól, hogy a betegnek van-e egyéb kardiovaszkuláris rizikófaktora. Amennyiben a családban súlyos dyslipidaemiára utaló anamnesztikus adatok vannak, akkor is el kell végezni a szűrést. A rheumatoid arthritis, az SLE, a psoriasis és a retrovirális terápia is fokozza a kardiovaszkuláris rizikót, ezért ezeket a betegeket is szűrni kell dyslipidaemia irányában. Az

elsődleges szűrés során meg kell határozni az összkoleszterin-, triglicerid- és HDL-C-szinteket, illetve 4,5 mmol/l-nél kisebb trigliceridérték esetén – a Friedwald-formula alapján – az LDL-C és a non-HDL-C értékeket. Ezen kívül egyéb kiegészítő lipidvizsgálatok is véggezhetők, (Lp(a), apoB/apoA1 arány, és a non-HDL/HDL arány) (8). A lipoprotein(a) (Lp(a)) független kardiovaszkuláris rizikófaktor (21–23). Az Lp(a) genetikusan meghatározott (24). Az Lp(a) szintje tartós, ezért rizikóbecslésre az átlagpopulációban nem ajánlott. Az Lp(a) meghatározása magas kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező betegekben javasolt vagy azoknál, akiknek a családjában korai ateroszklerotikus események fordultak elő (21). Fontos gyakorlati kérdés, hogy lipidmeghatározásra a vért étkezés előtt, vagy étkezés után vegyük-e le. A korábbi ajánlások éhomi meghatározást javasoltak. Nemrég megjelent adatok azt mutatták, hogy az éhomi és étkezés utáni eredmények összkoleszterin, LDL-C, és HDL-C vonatkozásában azonosak voltak. A trigliceridérték viszont változott étkezés után attól függően, hogy milyen volt a táplálék lipid-tartalma (maximum 0,3 mmol/l-rel nőtt) (25–28). Ezen adatok alapján a 2016-os ESC/EAS ajánlás mind az éhomi, mind az étkezés utáni lipidvizsgálatokat alkalmasnak tartja a rizikóbecslésre (8).

A LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS

Kockázati kategóriák és terápiás célok A CTT 26 randomizált tanulmány 170 000 beteg adatát elemezve rámutatott arra, hogy a statinterápia előnye független a kiindulási koleszterinszinttől az intenzív statinkezelés nagyobb mértékű LDL-csökkentéssel és kedvezőbb kardiovaszkuláris kimenetellel jár (15). A vizsgálat arra is felhívta a figyelmet, hogy a diabéteszes és nem diabéteszes betegek használatára nem különbözik (29). A REVERSAL-tanulmány során IVUS-sal vizsgálták a plakkregresszió mértékét és arra mutattak rá, hogy ha a kiindulási LDL-C-érték nagyobb, mint 50%-kal csökken, akkor nemcsak a plakk progressziója gátlható, hanem plakkregresszió jön létre (30). Az ASTEROID-tanulmány eredményei ezt szintén megerősítették.

Nissen és munkatársai elvégezték az IVUS-vizsgálatok metaanalízisét és azt állapították meg, hogy nemcsak az a fontos, hogy a kiindulási LDL-C legalább 50%-kal csökkenjen, hanem az abszolút LDL-C-érték is, amit a terápia során elérünk, hiszen 2 mmol/l alatti LDL-C-értéknél észlelhető a plakk regressziója (31). Ezen eredményeket figyelembe véve Grundy professzor és munkatársai módosították az ATPIII ajánlását és egy új rizikókatégoriát, a nagyon nagy kardiovaszkuláris rizikójú csoportot vezették be (32). Ebbe a kategóriába tartozó egyéneknél rövidtávon is nagy az esélye annak, hogy akut kardiovaszkuláris esemény alakuljon ki, ezért ha ezen események csökkenését szeretnénk elérni, akkor nem elég a plakkprogresszió gátlása, hanem plakkregresszióra van szükség, így ebben a csoportban az 1,8 mmol/l-es LDL-C célértéket javasolják. A 2011-es ESC/EAS ajánlás szintén átvette ezt a rizikókatégoriát és az 1,8 mmol/l-es LDL-C célértéket javasolja ebben a csoportban (33). A 2016-os ESC/EAS ajánlás szintén megtartotta a nagyon nagy rizikójú kategóriát és ebben a csoportban az 1,8 mmol/l-es LDL-C célértéket javasolja azzal a kiegészítéssel, hogyha a kiindulási LDL-C 1,8–3,5 mmol/l között van, akkor legalább 50%-os LDL-C-csökkenést kell elérni. A nagy rizikójú kategóriában 2,6 mmol/l-es LDL-C célértéket javasol (amennyiben a kiindulási LDL-C 2,6–5,2 mmol/l között van) és legalább 50%-os LDL-C-csökkenést (8) (2. ábra).

STATINOK, A LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS ELSŐ LÉPÉSE

A lipidcsökkentő terápiában prioritást élveznek a statinok. Ezekkel végzett randomizált, kontrollált, multicentrikus tanulmányok igazolták a kardiovaszkuláris kimenetelre gyakorolt kedvező hatásukat. A statinok 30-60%-os LDL-C-csökkentő hatást képesek létrehozni. Nagyobb, mint 50%-os LDL-C-csökkentést legtöbbször csak maximális dózisban tudunk velük elérni. A statinok nagy dózisban történő adása fokozza a nem kívánt mellékhatások gyakoriságát nő a myopathia veszélye, emelkedhet a kreatinin-kináz szintje és a májfunkciós enzimek. Az utóbbi évek vizsgálatai felhívták a figyelmet arra,

2. ÁBRA: ELSŐDLEGES ÉS MÁSODLAGOS TERÁPIÁS CÉLOK A LIPIDCSÖKKENTÉSBEN – ESC/EAS 2016-OS AJÁNLÁS

AJÁNLÁS	AJÁNLÁSI OSZTÁLY	EVIDENCIA-SZINT
AZ LDL-C A JAVASOLT ELSŐDLEGES KEZELÉSI CÉL	I	A
TC (ÖSSZKOLESZTERIN), MINT KEZELÉSI CÉL MEGFONTOLANDÓ, HA MÁS ANALÍZIS NEM ÁLL RENDELKEZÉSRE	IIA	A
A NON-HDL-C MÁSODLAGOS CÉLKÉNT MEGFONTOLANDÓ	IIA	B
HA RENDELKEZÉSRE ÁLL, AZ APOB (APOLIPOPROTEIN-B) MÁSODLAGOS CÉLKÉNT MEGFONTOLANDÓ	IIA	B
A HDL-C NEM JAVASOLT KEZELÉSI CÉLKÉNT.	III	A
AZ APOB/APOAI ÉS A NON-HDL-C/HDL-C ARÁNYOK NEM JAVASOLTAK KEZELÉSI CÉLKÉNT.	III	B

I bizonyítékok és/vagy egységes szakmai vélemény alapján javasolt a kezelés (mert jótékony, hasznos és hatékony)

B egy randomizált vagy széles körű, nem randomizált vizsgálatokból származó adatok

C konszenzus a szakmai véleményekben, kisebb vagy retrospektív vizsgálatokból vagy regiszterekből származó adatok

CATAPANO AL, ET AL. 2016 ESC/EAS GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF DYSLIPIDAEMIAS. EUR HEART J. 2016 OCT 14; 37(39): 2999-3058.

hogy nagy dóziszú statin alkalmazása során nő az új diabétesz kialakulásának a rizikója (34, 35). *Silva és munkatársai* 27 548 beteg bevonásával végzett vizsgálatuk során azt találták, hogy az intenzív statinkezelés jelentősen (3,4%-kal) növeli a nem kívánt eseményeket és nő kezelés megszakításának esélye minden potenciálisan megelőzött kardiovaszkuláris eseményt 8-cal több mellékhatás kísért, amelyből 5 súlyos volt (36). A nagy dóziszú statin alkalmazása során jelentkező mellékhatásoktól való félelem is alátámasztja *Rosenson és munkatársai* vizsgálatát, amelyben azt tapasztalták, hogy akut koronária szindróma miatt kezelt betegek közül a kórházi kezelést követően csak 27% részesült nagy dóziszú, 73% pedig kis-, vagy közepes intenzitású statinkezelésben (37).

KOMBINÁLT LIPIDCSÖKKENTŐ TERÁPIA

Más krónikus betegségekhez hasonlóan a kombinációs kezelés alkalmazása szintén célravezető lehet az LDL-C célérték elérésében. A kombinált kezelés célja a lipidcsökkentés mértékének fokozása úgy, hogy ne nőjön a nem kívánt mellékhatások gyakorisága (38). Statin+niacin kezelést alkalmaztak az AIM-HIGH (39, 40) és a HPS2-THRIVE (41), statin+CETP-gátló kombinációt az DAL-OUTCOME- (42), és ACCELERATE- (43), valamint statin+fibrát kezelést az ACCORD-vizsgálatokban (44). A fenti tanulmányok negatív eredménnyel zárultak a kombinációs kezelés érdemben nem javít

totta a klinikai végpontokat. A statin+ezetimib kombináció a SHARP- (45) és IMPROVE-IT-vizsgálatban (46) kedvező eredménnyel zárult. A SHARP-vizsgálatban több mint 9000 krónikus vesebeteget vizsgáltak a betegek egyik fele simvastatin, másik fele simvastatin+ezetimib kombinációs kezelésben részesült. A simvastatin+ezetimib kombinációs kezelés nagyobb mértékű LDL-C-csökkenést hozott létre és a primer végpont szignifikánsan (17%-kal) csökkent (45). Az IMPROVE-IT-vizsgálatban (46) 18 000 akut koronária szindrómás beteget vizsgáltak. A betegek egyik fele 40 mg simvastatin, másik fele simvastatin+ezetimib kombinációs kezelésben részesült. A simvastatin+ezetimib kombinációs csoportban szignifikánsan javultak a lipidparaméterek és a primer és szekunder végpontok (46). Plakkregressziót tanulmányozva a PRECISE-IVUS-tanulmányban 246 akut koronária szindrómás és stabil anginás betegekben azt találták, hogy az atorvastatin monoterápiához képest az atorvastatin+ezetimib kombinációs kezelés nagyobb mértékű LDL-C-csökkenést hozott létre és nagyobb mértékű plakkregressziót váltott ki (47). A statin+ezetimib kombinációs kezelés azt igazolta, hogy a statinhoz adott etetimib további klinikai haszonnal jár, megerősítette az etetimib biztonságosságát és igazolta a koleszterinteóriát, azt, hogy minél alacsonyabb az LDL-C annál jobb a kardiovaszkuláris prevenció szempontjából. A fenti eredmények alapján a 2016-os ESC/EAS ajánlás abban az

esetben, ha a maximálisan tolerálható statindózis mellett nem érjük el a célértéket, a statin+ezetimib kombinációt javasolja, akut koronária szindrómát követően (8) (2. ábra).

ÚJ TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK A LIPIDCSÖKKENTÉSBN

Primer hypercholesterinaemiák jelentős részében a kiindulási koleszterin nagyon magas, ilyen esetben a maximálisan tolerálható statin+ezetimib terápiával sem érjük el az LDL-C célértéket. Ennek érdekében új készítményeket fejlesztettek ki. Az apolipoprotein-B100 (apoB100) hiánya béta-lipoproteinaemiát okoz. Ilyen egyéneknél nagyon alacsony a koleszterinszint és nem észlelhető érlemeszesedés. Ezen klinikai tapasztalatok alapján fejlesztették ki az apoB100-gátló mypomersent, mely transzkripcionális szinten gátolja az apoB100 képződését és így nem jön létre VLDL, amely az endogén lipidszintézis letéteményese. Ennek eredményeként jelentős mértékű összkoleszterin, LDL-C, triglicerid és Lp(a)-csökkenés figyelhető meg (48). A mikroszomális transzfer-protein (MTP) a kilomikron és a VLDL-képződésben játszik szerepet, azáltal, hogy az apolipoproteinekhez kapcsolja a trigliceridet. Amennyiben meggátoljuk ezt a fehérjét, nem jön létre a triglicerid és apoB100, valamint apoB48 közötti kapcsolat, így pedig csökken a kilomikron- és trigliceridképződés. Az apoB100-gátló lomitapid ezen keresztül fejti ki jelentős koleszterin, triglicerid és Lp(a) csökkentő hatását. Familiáris homozigóta hypercholesterinaemiás betegeknél alkalmazva, jelentős koleszterincsökkentést észleltek (49). Mindkét fentebb említett szernél nő a zsírmáj előfordulási gyakorisága. Ezeket a gyógyszereket csak a familiáris hypercholesterinaemia homozigóta formájában javasolják. A proprotein-konvertáz szubtilizin/kexin enzim 9-es típus (PCSK9) fehérje fontos szerepet játszik az LDL-receptor metabolizmusában. A fehérje fokozott működése elősegíti az LDL-receptor lebontását és így meggátolja annak a sejt felszínére történő jutását, amelynek következtében csökken az LDL-receptorszám a sejt felszínén, következményes hypercholesterinaemiát kiváltva. A PCSK9-gátlók elősegítik az LDL-receptor visz-

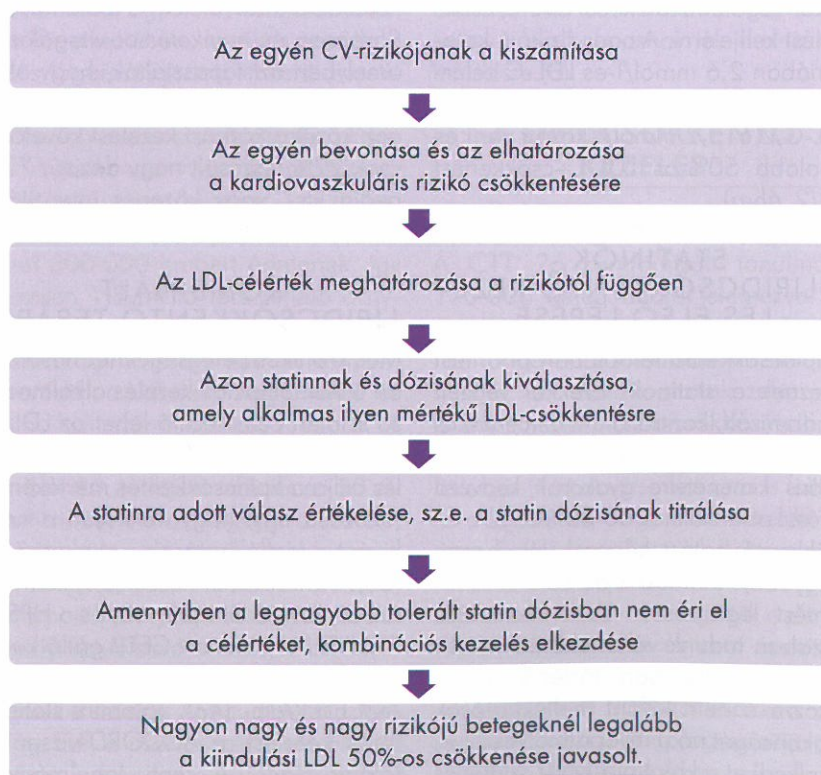
szakerülését (recirkulációját) a sejt felszínére, így növelik az LDL-receptor-számot és elősegítik az extracelluláris térből az LDL felvételét csökkentve a szérumban koleszterinszintjét. A PCSK9-gátlók fázis II. és III. fázis vizsgálatokban szignifikáns (50-70%-os) LDL-C-csökkentő hatást hoztak létre és ezen kívül kedvezően befolyásolták a triglicerid, valamint az Lp(a) szinteket is. Az alirocumabbal végzett ODYSSEY OUTCOME-tanulmány interim analízise azt mutatta, hogy a kardiovaszkuláris események rizikóját is szignifikánsan (54%-kal) csökkentette (50). Hasonló eredményről számoltak be az evolocumabbal végzett OSLER-tanulmányban (51) is. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az új lipidcsökkentő gyógyszerek megfelelő terápiás erővel rendelkeznek annak érdekében, hogy a betegek minél nagyobb százalékaiban elérjük az LDL-C célértékeket.

A LIPIDCSÖKKENÉS KORLÁTAI

Annak ellenére, hogy ma már széles az LDL-C-csökkentésre rendelkezésre álló

gyógyszeres repertoár, a MULTI-GAP (MULTI Goal Attainment Program) (52) 2013-as, a CORVUS (CONtrolled TarGets for High Vascular Risk Patients Using Effective Statins) (53), illetve EUROASPIRE IV-vizsgálatai (54) arra utalnak, hogy a betegek 20,3%-a, 19%-a, illetve 17-22%-a érte csak el az 1,8 mmol/l-es célértéket. A DISCOVER-tanulmányban (55) 2625 nagyon nagy kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező egyén adatát elemezték. Arra voltak kíváncsiak, hogy a betegek hány százaléka éri el az LDL-célértéket és hogy a kezelő orvosok mit hisznek arról, hogy a betegek hány százaléka érte el a célértéket. A vizsgálat arra hívta fel a figyelmet, hogy a kezelőorvosok azt hitték, hogy a betegek több, mint 60%-a elérte a célértéket, holott a kardiovaszkuláris betegségben szenvedő diabéteszeseknek mindössze 15,2%-a, a diabéteszes betegek 7,5%-a, míg a kardiovaszkuláris betegek összesen 9,3%-a érte el a kívánt célértéket. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a mindennapi gyakorlat és a lehetőségek között jelentős eltérés van. Annak érdekében, hogy javítsuk ezeket, alkal-

3. ÁBRA: DYSLIPIDAEMIA KEZELÉSI ALGORITMUS



Catapano AL, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016 Oct 14; 37(39): 2999-3058.

mazni kellene a 2016-os ESC/EAS ajánlását, amelyben elsődleges az egyén kardiovaszkuláris rizikójának kiszámítása. Ezt követően segíteni kell az egyént abban az elhatározásában, hogy csökkentse a kardiovaszkuláris rizikóját. Ennek érdekében a rizikóstatusztól függően meg kell határozni az LDL-C célértéket, majd ki kell számítani azt, hogy hány százalékos LDL-C-csökkenés vezet a célérték eléréséhez és ehhez ki kell választani a megfelelő minőségű és dózisu statint. Ezt követően ellenőrizni kell, hogy a beteg elérte-e a kívánt célértéket. Amennyiben nem érte el, növelni kell a dózist, vagy kombinációs kezelést kell alkalmazni (elsősorban ezetimibbel) hogy elérjük az LDL-C célértéket és a kiindulási LDL-C-értékhez képest legalább 50%-os csökkenést (8) (3. ábra).

LIPIDCSÖKKENTÉS SPECIÁLIS BETEGCSOPORTOKBAN

A 2016-os ajánlás ezen kívül felhívja a figyelmet arra, hogy statinterápia alkalmazását magas rizikójú nőbetegeknél ugyanolyan indikációban kell alkalmazni, mint férfiaknál. Számos, randomizált, kontrollált tanulmány azt mutatta, hogy a szekunder prevenció nőknél is alkalmazható. A szekunder kardiovaszkuláris prevenciót nőknél rutinszerűen be kell vezetni, amelynek

a statin alapú lipidcsökkentés az alapja és ugyanolyan terápiás célértéket kell elérni, mint férfiaknál (8). A statin rutinszerű alkalmazása nem javasolt szívelégtelenségben. Nincs bizonyíték arra, hogy a statinkezelés szívelégtelenség után veszélyes lenne, ezért nem szükséges annak megszakítása abban az esetben, hogyha iszkémiás alapon alakult ki a szívelégtelenség. Az idős beteg lipidcsökkentő kezelésével kapcsolatban prospektív, multicentrikus, kettős vak kontrollált tanulmányok, azt mutatták, hogy csökkent a kardiovaszkuláris rizikó az LDL-C-csökkenéssel mind primer, mind szekunder prevencióban. Az idős betegeken végzett PROSPER (PROspective study of pravastatin in the elderly at risk) (56) és SAGE (Study Assessing Goals in the elderly) (57) vizsgálatok azt mutatták ki, hogy a magas összkoleszterinszint szignifikáns rizikófaktora a kardiovaszkuláris megbetegedésnek és halálozásnak minden életkorban, de ez az összefüggés gyengül időskorban.

KÖVETKEZTETÉSEK

A 2016-os ESC/EAS ajánlás megerősítette az LDL-C célértékre történő kezelést. Az LDL-C-csökkenés bázisának a statinalapú kezelést tekinti, azon betegeknél, akik a maximálisan tolerálható statinkezeléssel nem érik el az

LDL-C célértéket, a statin+ezetimib kombinációs kezelést javasolja. Megállapítja azt, hogy a nagy rizikóval rendelkező nőbetegeknél a férfiakhoz hasonlóan statinalapú primer prevenciót kell elkezdni és nőknél a szekunder prevenció célértékei és terápiás megközelítése azonos a férfiak szekunder prevenciójával. Hangsúlyozza továbbá azt, hogy az idős betegek lipidcsökkentő kezelése a fiatalokhoz képest kisebb mértékben, de csökkenti a kardiovaszkuláris rizikót. Az új készítmények közül az apoB100-gátló myopomersen és az MTP-gátló lomitapid familiáris hypercholesterinaemia homozigóta formájában, a PCSK9-gátlók pedig olyan akut koronária szindrómás betegeknél adhatók, akik a maximálisan tolerálható statin+ezetimib kombinációval sem érik el az LDL-C célértéket. Amennyiben ezeket a terápiás elveket követjük, akkor a korábbi kardiovaszkuláris eseményt elszenvedett betegek életkilátásai javulhatnak és közelíthetnek az egészséges egyének életkilátásaihoz.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció/prezentáció/poszter 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

- Aspelund T, Gudnason V, Magnusdottir BT et al. Analysing the large decline in coronary heart disease mortality in the Icelandic population aged 25–74 between the years 1981 and 2006. *PLoS One* 2010; 5: e13957.
- Pereira M, Azevedo A, Lunet N et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Portugal between 1995 and 2008. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: 634–642.
- Unal B, Sözmén K, Anık H, Gerçekliođlu G, et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Turkey between 1995 and 2008. *BMC Public Health* 2013; 13: 1135.
- 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.
- Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015; 372: 1333–1341.
- Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; 298: 299–308.
- Bansal S, Buring JE, Rifai N et al. Fasting compared with non-fasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298: 309–316.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias The Task Force for the Management of Dyslipidemia of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016 Oct 14; 37(39): 2999–3058.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–2381.
- Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 655–666.
- Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 692–694; author reply 694–695.
- Assmann G, von Eckardstein A, Funke H. High density lipoproteins, reverse transport of cholesterol, and coronary artery disease. Insights from mutations. *Circulation* 1993; 87: 1128–34.
- Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease—the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol* 1988; 4 (Suppl A): 5A–10A.
- Verschuren WMM, Jacobs DR, Bloemberg BPM et al. Serum total cholesterol long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five year follow-up of the Seven Countries Study. *JAMA* 1995; 274: 131–136.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Collaboration CTC. 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: 1670–1681.
16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34: 3035–3087.
 20. Szollár L PG, Balogh S, Bedros J. R, et al. Összefoglalás az V. Magyar Kardiológus Konferencia Ajánlásairól. *Metabolizmus Suppl* 2012; Különszám 2012.febr. 2011–2081.
 21. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J et al. Panel EASC. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor current status. *Eur Heart J* 2010; 31: 2844–2853.
 22. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 470–477.
 23. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a) resurrected by genetics. *J Intern Med* 2013; 273: 6–30.
 24. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease recent advances and future directions. *Clin Chem* 2003; 49: 1785–1796.
 25. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, et al. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol* 2011; 9: 258–270.
 26. Mihos C, Kolovou GD, Mikhailidis DP, et al. Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol* 2011; 9: 271–280.
 27. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014; 384 626–635.
 28. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, et al. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J* 2013; 34: 1826–1833.
 29. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Collaborators CTC. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–125.
 30. Salam AM. Intensive lipid-lowering therapy in coronary artery disease implications of the REVERSAL and PROVE-IT trials. *Expert Opin Investig Drugs* 2004; 13(6): 707–13.
 31. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–1565.
 32. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Program CCoT NCE. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 720–732.
 33. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. Rehabilitation EAfCP, Committees ECFPGC-a-. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias the Task Force for the management of dyslipidemia of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818.
 34. MH D. Rosuvastatin safety lessons from the FDA review and post-approval surveillance. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 6.
 35. Brewer HB. Benefit-risk assessment of Rosuvastatin 10 to 40 milligrams. *Am J Cardiol* 2003; 92 23K–29K.
 36. Silva M, Matthews ML, Jarvis C, et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Ther* 2007; 29: 253–260.
 37. Rosenson RS, Kent ST, Brown TM, et al. Underutilization of high-intensity statin therapy after hospitalization for coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 270–277.
 38. Ray KK, Cannon CP, Braunwald E. Recent trials of lipid lowering. *Int J Clin Pract* 2007 Jul; 61(7): 1145–59.
 39. Investigators A-H. The role of niacin in raising high-density lipoprotein cholesterol to reduce cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and optimally treated low-density lipoprotein cholesterol baseline characteristics of study participants. The Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with low HDL/high triglycerides impact on Global Health outcomes (AIM-HIGH) trial. *Am Heart J* 2011; 161: 538–543.
 40. Michos ED, Sibley CT, Baer JT, et al. Niacin and statin combination therapy for atherosclerosis regression and prevention of cardiovascular disease events reconciling the AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides Impact on Global Health Outcomes) trial with previous surrogate endpoint trials. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2058–2064.
 41. Hassan M. HPS2-THRIVE, AIM-HIGH and dal-OUTCOMES HDL-cholesterol under attack. *Glob Cardiol Sci Pract* 2014; 2014: 235–240.
 42. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367: 2089–2099.
 43. Nicholls SJ, Lincoff A, Barter P, et al. Late-Breaking Clinical Trials II. The ACCELERATE trial impact of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor evacetrapib on cardiovascular outcome. Presented at the 65th Annual Scientific Session and Expo of the American College of Cardiology. Chicago, IL; April 2–4. 2016.
 44. Henry N. Ginsberg, MD. The ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Lipid Trial What we learn from subgroup analyses. *Diabetes Care* 2011 May; 34(Suppl 2): S107–S108.
 45. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP) randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010; 160: 785–794.e710.
 46. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMPROved Reduction of Outcomes Vytorin Efficacy International Trial) comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008; 156: 826–832.
 47. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 495–507.
 48. Visser ME, Witztum JL, Stroes ES et al. Antisense oligonucleotides for the treatment of dyslipidaemia. *Eur Heart J* 2012; 33 1451–1458.
 49. Duell PB, Jialal I. Modern Management of Familial Hypercholesterolemia. *Metab Syndr Relat Disord* 2016 Dec; 14(10): 463–467.
 50. Cannon CP, Cariou B, Blom D, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 1186–1194.
 51. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500–1509.
 52. Márk L, Ri, Paragh Gy, Karádi I, et al. Lipidcsökkentő kezelés – MULTI GAP 2012. A betegek terápiás együttműködése, statin-perzisztencia. *Metabolizmus* 2013; 11: 167–172.
 53. Márk L, Bajnok L, Karádi I, et al. A rosuvastatinra váltás gyakorlati haszna nagy kockázatú, statint szedő betegek esetén. A CORVUS vizsgálat (CONTROLLED TARGETS for High Vascular Risk Patients Using Effective Statins). *Metabolizmus* 2010; 8: 263–267.
 54. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 636–648.
 55. Laufs U, Karmann B, Pittrow D. Atorvastatin treatment and LDL cholesterol target attainment in patients at very high cardiovascular risk. *Clin Res Cardiol* 2016; 105: 783–790.
 56. Kulbertus H, Scheen AJ. [The PROSPER Study (PROspective study of pravastatin in the elderly at risk)]. *Rev Med Liege* 2002; 57: 809–813.
 57. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation* 2007; 115: 700–707.