

PARAGH GYÖRGY DR., KATONA ÉVA DR., BALOGH ZOLTÁN DR.

DEOEC, I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

AZ ANTILIPÉMIÁS KEZELÉS JELENTŐSÉGE. MIT? MIKOR? HOGYAN?

A SZERZŐK RÖVID ÁTTEKINTÉSÉT ADJÁK A KORÁBBI PRIMER, SZEKUNDER ÉS REGRESSZIÓS TANULMÁNYOK ALAPJÁN LÉTREJÖTT TERÁPIÁS SZEMLÉLET MÓDOSULÁSÁNAK. ISMERTETIK AZ NCEP ATP-I, ATP-II, ATP-III JELLEGZETESSÉGEIT, A MAGYAR ATHEROSCLEROSIS TÁRSASÁG KORÁBBI ÁLLÁSFOGLALÁSÁT ÉS A MAGYAR KONSZENZUS KONFERENCIA MEGÁLLAPÍTÁSAIT A LIPIDCSÖKKENTÉSSEL KAPCSOLATBAN. FELHÍVJA A FIGYELMET A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓ BECSLÉSÉNEK SZÜKSÉGESSÉGÉRE A TERÁPIA MEGKEZDÉSE ELŐTT. HANGSÚLYOZZÁK AZ LDL-CÉLÉRTÉKEK ELÉRÉSÉNEK JELENTŐSÉGÉT. EZEN CÉLÉRTÉKEK ELÉRÉSE ÉRDEKÉBEN A STATINOK MONO- VAGY KOMBINÁCIÓS TERÁPIÁBAN TÖRTÉNŐ ALKALMAZÁSA SZÜKSÉGES. ABBAN AZ ESETBEN, HA A TRIGLICERIDEMELKEDÉS ÉS A HDL-SZINT CSÖKKENÉSE JELENTŐS, A FIBRÁTOK MONOTERÁPIÁBAN VAGY KOMBINÁCIÓS KEZELÉSBEN TÖRTÉNŐ ALKALMAZÁSA SZÜKSÉGES. HANGSÚLYOZZÁK A KEZELÉS SORÁN A NEMKÍVÁNT MELLÉKHATÁSOK ELKERÜLÉSE ÉRDEKÉBEN A RENDSZERES KLINIKAI ÉS LABORATÓRIUMI KONTROLLT.

KULCSSZAVAK: STATIN, FIBRÁT, ATHEROSZKLERÓZIS, LDL, HDL, TRIGLICERID

THE IMPORTANCE OF THE LIPID LOWERING THERAPY. WHAT? WHEN? HOW?
THE AUTHORS' BRIEF REVIEW FOLLOWS FROM MODIFICATIONS MADE TO THERAPEUTIC GUIDELINES BASED ON PREVIOUS PRIMARY, SECONDARY AND REGRESSION STUDIES. IT DESCRIBES THE CHARACTERISTICS OF NCEP ATP-I, ATP-II AND ATP-III, THE LATEST STANDPOINT OF THE HUNGARIAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY, AND THE DECISIONS OF THE HUNGARIAN CONSENSUS CONFERENCE WITH RESPECT TO THE LOWERING OF LIPIDS. THE AUTHORS HIGHLIGHT THE IMPORTANCE OF THE EVALUATION OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS BEFORE THE COMMENCEMENT OF THERAPY. THEY EMPHASIZE THE SIGNIFICANCE OF ACHIEVING THE TARGET VALUES FOR HDL. TO REALIZE THIS GOAL, THE APPLICATION OF MONO- OR COMBINATION STATIN THERAPY IS IMPERATIVE. IN THE CASE OF A RISE IN TRIGLYCERIDE AND A FALL IN HDL LEVELS, THEN THE USE OF MONO- OR COMBINATION FIBRATE THERAPY BECOMES EXPEDIENT. THE AUTHOR FURTHER STRESS THE NEED TO AVOID UNDESIRABLE SIDE EFFECTS DURING THERAPY BY REGULAR LABORATORY AND FOLLOW-UP CLINICS.

KEYWORDS: STATIN, FIBRAT, ATHEROSCLEROSIS, LDL, HDL, TRIGLYCERIDE

A Framingham-tanulmány adatai alapján igazolódott az ún. rizikótényezők szerepe a szívkoszorúér betegségek kialakulásában (1). Ezt követően vizsgálatokat végeztek annak érdekében, hogy igazolják, ezek a rizikótényezők valóban szerepet játszanak-e ezen betegségcsoport ki-

alakulásában, és megállapítsák azt, hogy az egyes rizikótényezők jelenléte milyen mértékben segíti elő a különböző kardiovaszkuláris események kialakulásának gyakoriságát. Az epidemiológiai adatokból ismert a hyperlipoproteinaemiák szerepe, ezért a vizsgálatok jelentős része arra irányult,

hogy a vérsírszintek változása és a kardiovaszkuláris események kialakulása közötti összefüggéseket elemezze. Ezen tanulmányokat három nagy csoportra lehet osztani.

➤ Az első csoportot az ún. primer prevenciós tanulmányok alkotják, amelyben definitív érrendszeri betegséggel

nem rendelkező, de magas koleszterinszintű betegeket vizsgáltak úgy, hogy gyógyszeresen vagy diétásan próbálták módosítani a koleszterinszintet, és a koleszterinszint változásából igyekeztek következtetni a kardiovaszkuláris eseményekre gyakorolt hatásra.

➤ A tanulmányok másik csoportja arra irányult, hogy a már definitív érrendszeri betegséggel rendelkező egyéneknél alkalmazták a koleszterincsökkentőket és megfigyelték, hogy milyen hatással van ezek alkalmazása a kardiovaszkuláris események alakulására. Ezek az ún. szekunder prevenció tanulmányok.

➤ A harmadik speciális formája a vizsgálatoknak, amikor a lipidcsökkentők alkalmazása során kvantitatív koronarográfia felhasználásával azt vizsgálták, hogy a kialakult plakk mérete hogyan változik, növekszik-e a kezelés mellett, vagy visszafejlődik-e a kezelés hatására, és ez milyen hatással van a kardiovaszkuláris események alakulására? Ezek az ún. regressziós vizsgálatok.

A primer és szekunder tanulmányok azt igazolták, hogy definitív koszorúér-betegségben szenvedő, alacsony kiindulási koleszterinértékkel rendelkező, valamint magas kiindulási koleszterinértékkel rendelkező egyéneknél is jelentős javulást eredményezett a klinikai végpontokat illetően a lipidcsökkentő kezelés (2, 3). Sőt ezek a tanulmányok arra is rámutattak, hogy definitív koszorúér-betegséggel nem rendelkező, magas, illetve alacsony kiindulási koleszterinszinttel rendelkező betegekben is jelentős mértékben javult a kardiovaszkuláris halálozás és az össz-mortalitás is a lipidcsökkentő kezelést követően (4, 5).

A regressziós tanulmányok arra hívták fel a figyelmet, hogy 20-30% közötti LDL-szint csökkenés az ateroszklerózis progresszióját gátolja, de lényeges regressziót nem hoz létre. Kb. 50%-os LDL-szintcsökkenés szükséges ahhoz, hogy az ateroszklerózis regressziója létrejöjjön (6, 7).

Ezen tanulmányok nyújtotta bizonyítékok módosították a korábbi lipidcsökkentéssel kapcsolatos elképzeléseket és ennek megfelelően az amerikai National Cholesterol Education Program különböző megközelítési és kezelési irányelveket fogalmazott meg.

AZ EVIDENCE BASED ADATOK ALAPJÁN MÓDOSULT KEZELÉSI IRÁNYELVEK

1988-ban az ATP-I ajánlásban a hyperlipidaemiák osztályozásának alapja az életkortól függetlenül az össz- és az LDL-koleszterinérték volt. „Kívánatos” értéknek a $\leq 5,2$ mmol/l, „határérték-magas” értéknek az 5,2–6,2 mmol/l közötti, „magas” értéknek a $\geq 6,2$ mmol/l összkoleszterinszintet tekintették. Az LDL-C szintek alapján gyógyszeres kezelést azok számára ajánlottak, akiknek a diétás kezelés ellenére 4,9 mmol/l-nél nagyobb LDL-C értéke volt, illetve azon definitív koronáriabetegségben szenvedő vagy legalább két másik rizikófaktorral rendelkező egyének számára, akiknek az LDL-C szintjük 4,1 mmol/l fölött volt (8). Az ezt követően elvégzett primer és szekunder prevenció tanulmányok eredményei arra készítették a lipidológiával foglalkozókat, hogy a korábbi terápiás ajánlást módosítsák, és 1993-ban az NCEP ATP-II-ben újabb kezelési irányelvet fogalmaztak meg. Ebben az ajánlásban pontosabban definiálták az ISZB rizikófaktorait, így az életkort, a családban előforduló korai miokardiális infarktust, dohányzást, magas vérnyomást, diabetes mellitust, alacsony HDL-koleszterinszintet. Az obesitást és a fizikai inaktivitást nem tekintették önálló rizikófaktoroknak, azonban a fogyni és a rendszeres fizikai aktivitást a kezelés alapvető részének jelölték meg. Ez az ajánlás elsődleges célnak az LDL-koleszterin elérését tekintette.

Nagy rizikójú, már ateroszklerotikus érbetegség tüneteivel rendelkező betegek esetén: $< 2,6$ mmol/l LDL-C, amely $< 4,0$ mmol/l összkoleszterinszintnek felel meg.

Közepesen veszélyeztetettek csoportja (2 vagy több rizikófaktor jelenléte esetén): $< 3,1$ mmol/l LDL-C (efölött diéta ajánlott, $> 4,1$ mmol/l fölötti LDL-C-szint esetén gyógyszeres lipidcsökkentő kezelés szükséges).

Alacsony rizikójú személyek (0 vagy 1 rizikófaktor jelenléte): LDL-C célérték $< 4,1$ mmol/l alatt (9).

Az ATP-II-t követően a 4S, WOSCOPS, CARE, LIPID, AFCAPS/TextCAPS, VAHIT-tanulmányok eredményei azt mutatták, hogy mind primer, mind sze-

kunder prevencióban a lipidcsökkentő kezelés a kardiovaszkuláris halálozáson kívül jelentősen csökkenti az össz-mortalitást is (2, 3, 4, 5, 10, 11). Ezen tanulmányok eredményei alapján felvetődött az a kérdés, hogy van-e értelme élesen elkülöníteni egymástól a primer és szekunder prevenciót. Erre a kérdésre adott választ és az egyes lipidfrakciók csökkentésének jelentőségére hívta fel a figyelmet az NCEP ATP-III 2001-ben. Ebben az ajánlásban nem különül el élesen a primer és szekunder prevenció, hanem megfogalmaz magas-, közepes- és alacsony rizikójú csoportokat.

Az LDL csökkentése továbbra is a terápia elsőrendű célja. 2,6 mmol/l LDL értéknél kisebb értéket kell elérni olyan egyéneknél, akiknek definitív ISZB-jük van, vagy ISZB-vel egyenlő értékű rizikófaktorral rendelkeznek, így pl. diabetes mellitus, perifériás ateroszklerózis, arteria carotis stenosis. Ezeket az egyéneket a magas rizikójú csoportba sorolja és minden olyan egyén ebbe a csoportba tartozik, akinek a rizikóstatusza olyan, hogy 10 év alatt 20% fölötti az akut koronáriatörténet kialakulásának valószínűsége. A rizikó számításánál az összkoleszterint, HDL-koleszterint, vérnyomást, dohányzást veszi figyelembe. Azon egyéneknél, akiknek diabetesze, vagy más ateroszklerotikus eseménye van, nem számol rizikót, hanem azt ISZB-vel egyenlő értékű rizikónak tekinti. A lipidek kezelését illetően 3 fő tényezőt hangsúlyoz (12).

1. Az LDL $< 2,6$ mmol/l reprezentálja az optimális értéket.
2. A HDL-t 1 mmol/l felé kell emelni.
3. A trigliceridszint csökkentésére nagyobb figyelmet kell szentelni.

Ezért az összkoleszterin és az LDL-koleszterin meghatározásán kívül javasolja a triglicerid és HDL-koleszterin szintjének meghatározását. Hangsúlyozza a növényi stanolok és a rostok alkalmazásának jelentőségét a koleszterinszint csökkentésében. A terápia egyik fontos elemének tartja az életmódbeli változtatást. Az LDL-szint csökkentésén kívül felhívja a figyelmet a trigliceridszint csökkentésének jelentőségére. A magas trigliceridszinttel rendelkező egyéneknél megváltozik az LDL összetétele, a kicsi, denz LDL aránya nő, és ezért ilyen egyéneknél az LDL-C mérés önmagában alulbecsülheti az ateroszklerózis rizikóját. Az

ideális LDL-C-érték 2,6 mmol/l alatt van. Abban az esetben, ha 2,6–3,3 mmol/l között van az LDL-koleszterin-szintje 3 terápiás lehetőség adott.

1. Fokozzuk az LDL-szint csökkentésének mértékét.
2. Módosítuk az atherogen dyslipidaemiát (fibrát, acidum nicotinicum adása).
3. Fokozzuk egyéb rizikófaktorok kontrollját (hyperglykaemia, hipertónia).

Ha a trigliceridérték 2,3 mmol/l felett van, a non-HDL-koleszterin csökkentése lesz a terápiás cél. Az ATP-III az 1. mmol/l alatti HDL-C-szintet alacsonynak tartja. Specifikusan nem fogalmazza meg a HDL-C emelésének szintjét, de felhívja a figyelmet arra, hogy az alacsony HDL-szinttel rendelkező betegekben és diabetes mellitusban a kezelés során figyelemmel kell lenni a HDL-C-szintre. Továbbra is a kezelés elsődleges célja az LDL-C célértékének elérése. Abban az esetben, ha a triglicerid 2,3 mmol/l felett van, akkor a másodlagos cél a non-HDL-koleszterin célértékének elérése. Klinikai adatok azt sugallják, hogy az emelkedett trigliceridszint is a kardiovaszkuláris megbetegedések rizikófaktor lehet. A magas trigliceridszint gyakran jár együtt a VLDL szintjének emelkedésével. Az ATP-III alapján a trigliceridszintet 1,7 mmol/l alá célszerű csökkenteni.

A Magyar Atherosclerosis Társaság 2002-ben az amerikai és az európai irányelvek ismeretében a hyperlipoproteinaemiák kezelésével kapcsolatban hangsúlyozta a kockázatfelmérés során a szérumkoleszterin meghatározása mellett a triglicerid, HDL- és az LDL-mérés szükségességét (13).

Amennyiben LDL-C mérésére nincs lehetőség, a Friedwald-formula alapján történő kiszámítását ajánlja. A kockázat kiszámításánál felhívja a figyelmet az európai és a Framingham-score közötti különbségre. Hangsúlyozza az ATP-III által megfogalmazott nagy, közepes- és kismértékű kategória elkülönítését. A kezelési célértéket illetően a különböző ajánlások alapján a következő könnyen megjegyezhető célérték sort ajánlja:

- Koleszterin: <5,
- Atherogen index (C/HDL-C): <4,
- LDL-C: <3,
- Triglicerid: <2,
- HDL-C: >1.

Mivel hazánkban az LDL-meghatározást nem végzik rutinszerűen, megadja azokat az összkoleszterin-értékeket, amelyek az ajánlott LDL-C célértékeknek megfelelnek. Így a 2,6 mmol/l-es LDL-C-nek 4 mmol/l összkoleszterin, a 3,4 mmol/l-es LDL-C-nek 5,2 mmol/l-es koleszterin, a 4,9 mmol/l-es LDL-C-nek 7,8 mmol/l összkoleszterinszint felel meg. Az amerikai és az európai ajánlást is figyelembe véve 2003 novemberében a Magyar Könszenzus Konferencia a következő ajánlást fogalmazta meg (14). A definitív koszorúér-betegséggel, perifériás érbetegséggel, cerebrovaszkuláris szindrómával rendelkező betegeknél, valamint diabetes mellitusban és metabolikus szindrómában <4,5 mmol/l összkoleszterin, <2,5 mmol/l LDL-C, <1,7 mmol/l triglicerid, férfiaknál >1,0 mmol/l, nőknél >1,2 mmol/l HDL-koleszterinszint az elérendő célérték, míg a tünetmentes nagy kockázatú betegeknél <5,0 mmol/l összkoleszterin, <3,0 mmol/l LDL-koleszterinszint. Ebben a csoportba tartoznak azok az egyének, akik összkoleszterin-szintje 8,0 mmol/l fölötti vagy az LDL-koleszterinszintje 6,0 mmol/l felett van. Ide tartoznak még azok az egyének is, akik vérnyomás értéke nagyobb, mint 180/110 Hgmm, vagy a testtömeg-indexük meghaladja a 40 kg/m²-t. A közepes kockázatú kategóriába azok az egyének tartoznak, akiknek a hypercholesterinaemián kívül további kettő vagy ennél több rizikótényezője van, míg a kis kockázatú csoportba kerülnek azok, akik csak mérsékelten hypercholesterinaemiásak vagy a mérsékelt hypercholesterinaemián kívül egy rizikófaktoruk van. Ezen egyének kezelését illetően a kezelési stratégia megegyezik az ATP-III által ajánlott kezelési stratégiával. A tanulmányok szolgáltatott bizonyítékok alapján módosuló irányelvek is azt mutatják, hogy a kardiovaszkuláris rizikó csökkentése érdekében egyre ala-

csonyabb LDL-, triglicerid-, összkoleszterin- és egyre magasabb HDL-C értékeket kell elérni. A legutóbb megjelent magyar irányelv teljes mértékben harmonizál a nagy nemzetközi irányelvekkel a rizikó meghatározást, a terápiás célértékeket és a kezelési stratégiát illetően. Ennek a mindennapi gyakorlatban való alkalmazása biztosítja azt, hogy betegeinket a kor színvonalán kezelve jobb életkilátásokkal segítsük a XXI. század rohanó és egészségtelen életmóddal járó körülményeihez való alkalmazkodásban.

A KEZELÉS MENETE

1. Megvizsgáljuk azt, hogy fennáll-e klinikai ateroszklerotikus betegség, vagy ún. magas rizikóval ekvivalens betegség.
2. LDL-C, összkoleszterin, HDL-C, trigliceridszint meghatározása.
3. A kívánatos LDL-célérték fölötti LDL csökkentése életmódbeli változtatással.
4. A kívánatos LDL-célérték fölött az LDL csökkentése gyógyszerrel és életmódbeli változtatással.

5. A magas trigliceridszint kezelése.

6. Az alacsony HDL-szint kezelése.

Ad 1. Megvizsgáljuk azt, hogy fennáll-e klinikai ateroszklerotikus betegség, vagy ún. magas rizikóval egyenértékű betegség (1. táblázat).

Ad 2. LDL-C, összkoleszterin és HDL-C szintek meghatározása a 2. táblázat szerint.

Ad 3. A kívánatos LDL-célérték felett lévő LDL, amely életmódbeli változtatást igényel:

- diéta: telített zsír a napi kalória <7% legyen, koleszterin <200 mg/nap és plant stanolok/sterolok 2 g/nap,
- súlycsökkentés,
- fizikai aktivitás növelése,
- diabeteses betegek számára szintén szükséges a napi kalóriabevitel, a szénhidrát-bevitel kontrollja.

1. TÁBLÁZAT: KÜLÖNBÖZŐ CÉLÉRTÉKEK A HÁROM KOCKÁZATI KATEGÓRIÁBAN

KOCKÁZATI KATEGÓRIA	CÉLÉRTÉK	LDL-C MMOL/L	KOLESZTERIN MMOL/L
I. NAGY KOCKÁZATÚ	ISZB ÉS ISZB EKVIVALENSEK, KOCKÁZAT, > 20%	≤2,6	≤4,0
II. KÖZEPES KOCKÁZATÚ	2 VAGY TÖBB RIZIKÓFAKTOR, KOCKÁZAT, < 20%	≤3,4	≤5,2
III. KIS KOCKÁZATÚ	0-1 KOCKÁZATI TÉNYEZŐ	≤4,1	≤6,5

2. TÁBLÁZAT: LDL-C-, ÖSSZKOLESZTERIN- ÉS HDL-C-SZINTEK MEGHATÁROZÁSA

LDL (MMOL/L)	ÖSSZKOLESZTERIN (MMOL/L)	HDL (MMOL/L)
<2,6 optimális	<5,2 kívánatos	<1 alacsony
2,6-3,2 közel optimális	5,2-6,2 határérték magas	>1,6 magas
3,3-4,1 határérték magas	≥6,2 magas	
4,2-4,9 magas		
>4,9 nagyon magas		

Ad. 4. A kívánatos LDL célérték fölötti LDL, amely gyógyszeres kezelést indokol.

Az életmódbeli változtatással párhuzamosan gyógyszeres kezelés alkalmazása.

Ad. 5. A magas trigliceridérték kezelése.

- Szérum triglicerid:
normál: <1,7 mmol/l,
határérték magas:
1,71–2,3 mmol/l,
magas: 2,3–5,6 mmol/l,
nagyon magas: ≥5,61 mmol/l.
- Az elsődleges cél az LDL-célérték elérése.
- Javítani kell a vércukorértéket.
- Csökkenteni kell a testsúlyt.
- Növeljük a fizikai aktivitást.

A trigliceridértéktől függően más a terápia elsődleges célja:

- ha a trigliceridszint 2,3 mmol/l fölötti és elértük az LDL-célértéket, a másodlagos cél a non-HDL-koleszterin (totálkoleszterin – HDL-koleszterin) szint csökkentése (3. táblázat).
- Ha a trigliceridszint 2,3–5,6 mmol/l között van, és elértük az LDL-célértéket, gyógyszeres kezelés szükséges a non-HDL-koleszterin-célérték elérése érdekében:
 - normoglycaemia elérése,
 - az LDL szintjének csökkentését fokozni kell,
 - további VLDL-szint csökkentés érdekében acidum nicotinicum származék, vagy fibrát alkalmazása javasolt.
- Ha a trigliceridszint >5,6 mmol/l, először csökkenteni kell a triglicerid

szérumszintjét az akut pancreatitis megelőzése érdekében:

- alacsony zsírtartalmú diéta (a napi kalória max. 15%-a lehet zsír),
- fokozni a súlycsökkenést és fizikai aktivitást,
- fibrát, vagy nikotinsavszármazék alkalmazása,
- ha a triglicerid <5,6 mmol/l, forszírozni kell az LDL-szintet csökkentő terápiát.

Ad. 6 Az alacsony HDL-szint kezelése

- Javítani kell a vércukorkontrollt.
- Fokozni kell a súlycsökkenést és a fizikai aktivitást.
- Kis mennyiségű alkoholfogyasztás megengedhető.
- Ha a triglicerid 2,4–5,6 mmol/l között van, a non-HDL-koleszterin-szint célértékének elérése.
- Dohányzás megszüntetése.

Ha a triglicerid <1,7 mmol/l, ISZB-ben vagy ISZB ekvivalens betegségben nikotinsav, vagy fibrát adása javasolt.

GYÓGYSZERES KEZELÉS

Amennyiben az életmódbeli változtatásokkal nem érjük el a célértéket, akkor gyógyszeres kezelés szükséges. A gyógyszeres kezeléssel az elsőrendű cél az LDL-koleszterin szintjének csökkentése, másodrangú cél a HDL-koleszterinszint emelése, harmadrendű cél a trigliceridszint csökkentése. Ezen célokat leginkább a korábbi primer és szekunder tanulmányokban is már bizonyított statinokkal tudjuk elérni. A statinok az intracelluláris koleszterin-

szintézis kulcsenzimét gátolják, ezért a sejtek a számukra szükséges koleszterint az extracelluláris térből veszik fel. Mindez jelentős koleszterincsökkentő hatást eredményez.

A lovastatint, simvastatint és pravastatint az *Aspergillus terreus*ből állítják elő, ezért természetes statinoknak is nevezik őket. A simvastatin és a pravastatin szemszintetikus folyamat eredményeként éri el a végleges formáját (15, 16, 17). A fluvastatin, az atorvastatin és a cerivastatin szintetikusan előállított vegyületek, ezért ezeket a statinokat mesterséges statinoknak nevezik. A simvastatin és a lovastatin prodrug, míg a többi statin aktív hatóanyagot tartalmaz. A pravastatin a leghidrofílebb statin. A cerivastatin és a fluvastatin teljes mértékben, a pravastatin és a lovastatin kis mértékben szívódik fel a tápcsatornából. Roberts és mtsai. szerint 10 mg atorvastatinnal közel azonos hatást vált ki 20 mg simvastatin, 40 mg lovastatin, 80 mg fluvastatin és 0,4 mg cerivastatin. Ezek a dózisok 22%-os összcholesterol és 27%-os LDL-koleszterincsökkentő hatást eredményeznek (18). A dózis duplázása a koleszterin további 5%-os és az LDL-koleszterin 7%-os csökkenését eredményezi (18). Ennek eredményeként a leghatékonyabb statinok akár 61%-os LDL-koleszterincsökkentő hatást is képesek kifejteni. A statinok hatása jelentősen fokozható a koleszterinfelszívódást gátló új készítménnyel, az ezetimibbel, amely szelektíven a bél nyálkahártyájában gátolja a koleszterin felvételét. Az ezetimib önmagában alkalmazva 18-21%-os koleszterincsökkentő hatást fejt ki, míg a statinokkal történő kombinációja során a statinok legkisebb dózisban történő alkalmazásával is olyan hatást fejt ki, mint ha a statint monoterápiában maximális dózisban alkalmazták volna. Így kivédhető a statinok nemkívánt mellékhatása, amelyet a statinok dózisának növelése jelentős mértékben fokozhatna. A mellékhatások (myopathia, rhabdomyolysis) kiküszöbölésére egyrészt újabb statinokat fejlesztettek ki, amelyek kis dózisban jelentősebb koleszterincsökkentő hatást fejtenek ki, ilyen a *rosuvastatin* és az *itavastatin*. A másik megközelítés, hogy úgy változtatják meg a statinok farmakokinetikáját, hogy nagyobb dózisok alkalmazása mellett is az egyenletes felszívódás miatt folyamatos lipidcsökkentő-hatást

3. TÁBLÁZAT: 2,3 MMOL/L FELETTI TRIGLICERIDÉRTÉKNÉL JAVASOLT LDL- ÉS NON-HDL-KOLESZTERIN-CÉLÉRTÉK

RIZIKÓKATEGÓRIA	LDL-C-CÉLÉRTÉK (MMOL/L)	NON-HDL-KOLESZTERIN CÉLÉRTÉK (MMOL/L)
ISZB VAGY ISZB RIZIKÓVAL EGYENÉRTÉKŰ (DIABÉTESZ) (10 ÉVES RIZIKÓ >20%)	<2,6	<3,3

hozzanak létre anélkül, hogy jelentősen növekedne a szérumstatin koncentrációja. Ennek reprezentánsa a Lescol® XL. Így jelentősen tudták fokozni a lipidcsökkentő-hatást anélkül, hogy a toxikus hatás növekedett volna. Ezek azért is fontosak, mert a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésére a lipidcsökkentő kezelésen kívül többnyire trombocitaaggregációt gátló, angiotenzin II-receptor vagy ACE-gátló és bétareceptor-blokkoló adása javasolt. A több gyógyszer együttes alkalmazása a gyógyszer-interakción keresztül fokozhatja a nemkívánt mellékhatásokat. Ha a statinokkal nem érjük el a megfelelő lipidcélértéket és a trigliceridszint emelkedése vagy a HDL-szint csökkenése jelentős, szükséges lehet az ezeket előnyösen befolyásoló fibrátok alkalmazása mind monoterápiában, mind kombinációs kezelésben. Ezek a szerek a peroxisoma proliferated activated receptoron keresztül fejtik ki hatásukat úgy, hogy a peroxisoma proliferated respond elementet tartalmazó fehérjék szintézisét képesek szabályozni transzkripcionális szinten, így a lipidháztartásban is jelentős szerepet játszó apo-CIII szintjét csökkentik, a lipoprotein-lipáz aktivitását és az apo-AI szintjét emelik, ezáltal

kedvezően befolyásolják a lipidháztartást. Csökkentik a zsírsav szintet és a trigliceridszintet, fokozzák a trigliceridben gazdag lipoprotein partikulumok lebontását. Ezen kívül megfigyelhető az inzulinrezisztenciára gyakorolt kedvező hatásuk is, mégpedig azáltal, hogy a zsírsav transzport protein (FATP), az acil-CoA-szintáz enzim aktivitását fokozzák, serkentik a zsírsavak béta-oxidációját, gátolják a leptin és a TNF-alfa képződését, amelyek az inzulinrezisztencia kialakításában és fenntartásában szerepet játszanak (19). Abban az esetben, ha a trigliceridszint emelkedett és a HDL-szint csökkent, az első választandó szer valamelyik fibrátkészítmény. Ha elsősorban a koleszterinszint emelkedett, akkor statint kell alkalmazni. Jelentős koleszterin- és trigliceridszint együttes emelkedése esetén statin és fibrát kombinációja ajánlott. Ezen szerek, különösen a metabolikus szindrómás egyénekben, a kedvező egyéb metabolikus hatásukkal – az inzulinrezisztencia, a fibrinogénszint, a plazminogén aktivátor inhibitor csökkentése révén – is hozzájárulhatnak a kardiovaszkuláris események megelőzéséhez. A lipidcsökkentő gyógyszerek alkalmazásakor számolni kell azok nemkívánt mellékhatásaival:

májenzim-emelkedés, myopathia, gasztrointesztinális tünetek. Ezek a nemkívánt mellékhatások különösen a nagy dózisok alkalmazása során jelentkeznek, ezért a lipidcsökkentők adásánál a dózisokat titrálni kell, ami azt jelenti, hogy előbb kis dózissal kezdjük, és ha nem értük el a terápiás szintet, akkor emeljük a gyógyszer adagját. A nemkívánt mellékhatás időben történő felismerését úgy tudjuk elérni, ha a kezdeti időszakban (a gyógyszerek alkalmazását követő első félévben) 4-6 hetente, majd ezt követően 3 havonta ellenőrizzük a betegek májfunkciós értékeit és CK-szintjét. Így nagyrészt elkerülhetők a mellékhatások. A nagy multicentrikus, prospektív tanulmányok is azt bizonyították, hogy a lipidcsökkentő gyógyszerek mind mono-, mind kombinációs terápiában hosszútávon is biztonságosan alkalmazhatók, ha az előbb leírt kautélák mellett történik az alkalmazásuk (20). Hazánkban jelenleg hatékony gyógyszerek állnak rendelkezésünkre annak érdekében, hogy a lipidabnormalitást kezeljük. A megfelelő terápiás elvek betartásával csökkenthetjük a kardiovaszkuláris betegségek gyakoriságát és az emiatt kialakult családi tragédiákat, valamint az életminőség romlását.

IRODALOM

- Kannel WB, Dawber TR, Friedman GD, et al. Risk factors in Coronary Heart Disease. An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1964; 61: 888–899.
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4. 444 patients with coronary artery disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–1009.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301–1307.
- Downs GR, Clearfield M, Weiss S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Study. *JAMA* 1998; 279: 1615–1622.
- Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002; 106: 2055–2060.
- Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive vs. conventional lipid-lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577–581.
- Ernst ND, Cleeman J, Mullis R, et al. The National Cholesterol Education Program: implications for dietetic practitioners from the Adult Treatment Panel recommendations. *J Am Diet Assoc* 1988; 88: 1401–1408, 1411.
- National Cholesterol Education Program. Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). National Institutes of Health, NIH Publication No. 93-3095. *Circulation* 1993; 89: 1329–1445.
- Marschner IC, Colquhoun D, Simes RJ, et al. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study. Long-term risk stratification for survivors of acute coronary syndromes. Results from the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study. LIPID Study Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 56–63.
- Robins SJ, Collins D, Wittes J, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events (VA-HIT: a randomized controlled trial). *JAMA* 2001; 285: 1588–1591.
- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 19: 2486–2497.
- Magyar Atherosclerosis Társaság. Összefoglalás a hyperlipoproteinaemiák kezelési irányelveiről. *Current Atherosclerosis reports* 2002; 1: 242–245.
- Pados Gy. Beszámoló Terápiás Konszenzus Konferenciáról. *Metabolizmus* 2003; 4: 235–236.
- Alberts AW, Chen J, Kwon G, et al. Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and cholesterol-lowering agent. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 3957–3961.
- Hoffman WF, Alberts AW, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. 4. Side chain ester derivatives of mevinolin. *J Med Chem* 1986; 29: 849–52.
- Blum CB. Comparison of properties of four inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Am J Cardiol* 1994; 73: 3 D–11.
- Roberts WC. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid lowering by statin drugs. *Am J Cardiol* 1997; 80: 106–107.
- Staels B, Vu-Dac N, Kosykh V, et al. Fibrates down-regulate apolipoprotein CIII expression independent of induction of peroxisomal acyl co-enzyme A oxidase. *J Clin Invest* 1995; 95: 705–712.
- Shepherd J. Fibrates and statins in the treatment of hyperlipidaemia: an appraisal of their efficacy and safety. *Eur Heart J* 1995; 16: 5–13.