

Új koleszterin-célértékek és a hatékony antilipaemiás kezelés újabb eredményei

Nagy Viktor

Sokan hunynak el fiatalon jobbra értelmetlen események – háborúk, balesetek, járványok és öngyilkosságok – következtében, ám az emberiség egésze azért mégiscsak öregszik. Az idős ember biológiai életkorát érrendszerének állapota határozza meg. Előrehaladott atherosclerosisban nagy a cardiovascularis morbiditás és mortalitás. Ahogyan azonban a sajnálatosan rossz magyarországi statisztikai adatok sugallják, ehhez nem kell megöregedni. Bár a szív- és érrendszeri mortalitás lassan Magyarországon is csökken, ám a mérséklődés üteme ennél lényegesen erőteljesebb a 2003-as bővítés előtti Európai Unió (EU) országaiban. A keringési rendszer betegségei okozta korai halálozás – végül is ez a legfájóbb, hiszen a fiatal- és középkorú lakosságot érinti – kockázata 1996-ban a férfiaknál 2,98-szor, a nők esetében 3,02-szor volt nagyobb az akkori EU-országokhoz képest (1).

Finnország ma már világszerte elismert, nyilvánvalóan széles körű társadalmi összefogást igénylő prevenció programja arra hívta fel a figyelmet, hogy a rizikófaktorok célzott kezelése óriási haszonnal kecsegtet (2). A közelmúltban lezárult INTERHEART tanulmányból pedig azt is megtudtuk, hogy melyek az első akut szívinfarktus fellépésével legszorosabb összefüggésben álló kockázati tényezők. Ebből a szempontból a világ két legfontosabb rizikófaktorának a dohányzás és a dyslipidaemia bizonyult, ezt követték a pszichoszociális tényezők, az abdominalis elhízás, a diabetes mellitus és a hypertonia (3). Az INTERHEART tanulmány eredményei tehát kijelölik a „legegyszerűbb” – vagyis a gyógyszeres – kezelési irányokat: vérzsír-csökkentés, testsúlycsökkentés(!), vércukorcsökkentés, vérnyomáscsökkentés. A legnagyobb nyereség tehát a kíméletlen vérzsír-csökkentésben rejlik.

Határtalan koleszterinszint-csökkentés?

Az emberiség történelmében a statin előtti időszak akkor zárult le, amikor 1994-ben közzé tették a 4S tanulmány eredményeit. Beigazolódott, hogy nagy rizikójú betegekben a simvastatin alkalmazása csökkentette a cardiovascularis és az összes halálozást (4). Rövidesen fény derült arra, hogy az akkor még normocholeste-

rinaemiásnak tartott személyek szív- és érrendszeri kockázata statin adása mellett a kiindulási koleszterinszinttől függetlenül, azonos mértékben csökken. Az évek során újabb és újabb statinok egyre nagyobb dózisi bizonyították, hogy az egyre alacsonyabb koleszterinszint tovább mérsékli a cardiovascularis morbiditást és mortalitást. A ma már legendás tanulmányokból (HPS, LIPS, GREACE, PROVE-IT, TNT, ASCOT-LLA stb.) megtanultuk, hogy az LDL-koleszterin-szint akár 1,6-1,8 mmol/l-re is csökkenthető, hogy különbségek észlelhetők az egyes statinok, illetve azonos statin különböző dózisi között. Nagyon fontos eredménynek bizonyult a REVERSAL tanulmányban intracoronariás ultrahangvizsgálat alkalmazása kapcsán annak beigazolódása, hogy az LDL-koleszterin szintjének mintegy 50%-os csökkentése megállította az atheroma térfogatának növekedését (5). Megfigyelték egy érdekes dóziszfüggő tulajdonságot: a statinok kiindulási dózisának minden megkettőzése hozzávetőleg további 6%-kal növeli a koleszterinszint csökkentésének mértékét. A végeredmény tekintetében az egyes statinok között az a különbség, hogy a kezdő dózis hány százalékkal csökkenti a koleszterinszintet.

A REVERSAL tanulmányban például napi 10 és 80 mg atorvastatint alkalmaztak, ez háromszoros dózisduplázásnak felel meg (10-ről 20 mg-ra, 20-ről 40 mg-ra, 40-ről 80 mg-ra), s ez csökkentette 50%-kal a kiinduláskor mért LDL-koleszterin-szintet. A statinok alkalmazásának kulcsa azonban nem csupán abban rejlik, hogy az első dózis mennyire erőteljesen mérsékli a koleszterin szintjét, hanem ehhez alaposan hozzájárul a mellékhatások gyakorisága. A cél tehát a nagy hatékonyságú, kevés mellékhatású statin kifejlesztése volt.

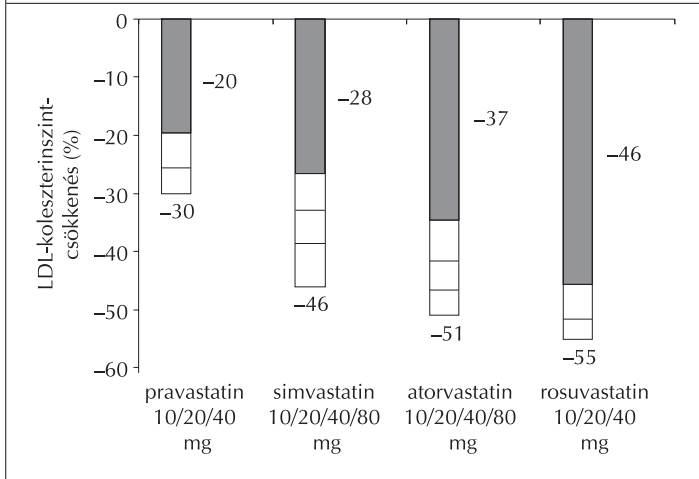
Lipidszintek és ajánlások

A koleszterinszint csökkenésének hatását vizsgáló primer és szekunder prevenció tanulmányok alapvetően

A kezelést illetően nem a primer és szekunder prevenció elkülönítése szükséges, hanem a kis, közepes, nagy és legújabb az igen nagy kockázati kategóriába való besorolás.

1. ÁBRA

Az LDL-koleszterin szintjének csökkenése a STELLAR tanulmányban vizsgált statinokkal (11). A kiindulási dózis duplázása számos esetben az LDL-koleszterin-szint hozzávetőleg 6%-os csökkenését okozza. A grafikonok mellett lévő számok a kiindulási, alattuk a maximálisan alkalmazott dózis hatását jelzik. A rosuvastatin kezdő dóziséval elméletileg megállítható az atherosclerosis progressziója, hiszen korábban kiderült, hogy ehhez mintegy 50%-os LDL-koleszterin-szint-csökkenés szükséges



A magyar REALITY vizsgálatban a kardiológusok betegeinek 26,4%-a, a háziorvosok betegeinek 18,7%-a érte el a kívánatos összkoleszterin-szintet. Az orvosok 54%-a nem kívánta módosítani a célértéket el nem érő betegek kezelését!

megváltoztatták a terápiás szemléletet. A közelmúltban két ajánlás is módosult a korszellemnek, vagyis a legújabb, statinnal foglalkozó tanulmányok eredményeinek megfelelően. Az NCEP ATP-III (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel-III) 2004-ben (6) és a második, úgynevezett Magyar Terápiás Konszenzus Konferencia 2005-ben (7) új cardiovascularis kockázati csoportokat, ennek megfelelő koleszterinértékeket fogadott el. A dyslipidaemia kezelését megelőzően tisztázni kell az ischaemiás szívbetegség komplex kockázatát, és előtérbe kell helyezni az LDL-koleszterin-szint erélyes csökkentését. A kezelést illetően tehát nem a primer és szekunder prevenció elkülönítése szükséges, hanem a kis, közepes, nagy és legújában az igen nagy kockázati kategóriába való besorolás. Az előző ajánlásokhoz képest ez utóbbi megjelenése nyújtja az alapvető változást. Az igen nagy kockázati kategóriába azok a betegek kerülnek, akiknek ismert cardiovascularis be-

tettségéhez még legalább egy társul a következők közül:

- diabetes mellitus,
- metabolikus szindróma,
- akut coronariaszindróma,
- erős dohányzás.

E betegek célértékei: összkoleszterinszint <3,5 mmol/l,

LDL-koleszterin-szint <1,8 mmol/l. A lipidszintcsökkentő kezelés másodlagos céljai a HDL-koleszterin-szint növelése (nők esetében >1,3 mmol/l, férfiak esetében >1,0 mmol/l), valamint a trigliceridszint csökkentése (<1,7 mmol/l).

Az ajánlások betartása

A Magyar Kardiológusok Társasága szervezésében rövid időn belül két tanulmány is készült arról, hogy a lipidcélértékek elérésének melyek a hiányosságai. A magyar REALITY vizsgálatban megállapították, hogy milyen arányban érik el a betegek a lipidcélértékeket: a kardiológusok betegeinek 26,4%-a, a háziorvosok betegeinek 18,7%-a érte el a kívánatos összkoleszterin-szintet. Ezt a nyomasztóan alacsony teljesítést azonban furcsa dolog tetézte. Az orvosok 54%-a ugyanis nem kívánta módosítani a célértéket el nem érő betegek kezelését (8)!

A CÉL programban azt vizsgálták, hogy a gondozott betegeknél hogyan valósulnak meg a lipidszintekkel kapcsolatos irányelvek. Kiderült, hogy bár a több mint 15 000 bevont beteg 90,8%-a a nagy rizikójú csoportba tartozott, a betegek 54%-a mégsem kapott lipidszintcsökkentő kezelést; a kezelt betegeknek csupán 8%-a érte el a célértéket. A programban végzett edukáció hatására megduplázódott a célértéken belül kerültek aránya. Ez ugyan szerény, de a maga helyén mégis jó eredmény, mert vélhetően kedvező tendenciát indít el (9).

A GALAXY program jelentősége

A cardiovascularis prevenció stratégiát várhatóan tovább segíti a legújabb bevezetett statin, a rosuvastatin (Crestor). Arról van szó, hogy egyrészt beigazodott, hogy a megelőzés két kritikus pontja: a dohányzástól való leszoktatás, valamint az atherogen dyslipidaemia kezelése. A GALAXY programban tanulmányozzák a rosuvastatin hatását az atherogen lipidprofilra, és számos egyéb köztes végpont mellett a cardiovascularis morbiditásra és mortalitásra. Azt már tudjuk, hogy a rosuvastatin erélyesen csökkenti az összkoleszterin- és az LDL-koleszterin-szintet, sőt, például a MERCURY-I tanulmányban a 10 mg atorvastatint, 20 mg simvastatint vagy 40 mg pravastatint kapókhöz képest a napi 10 mg rosuvastatinkezelés mellett szignifikánsan több beteg érte el az LDL-koleszterin-célértéket (10). Ha pedig a 10 mg rosuvastatin a szokásos dózisu statinokhoz képest szignifikánsan előnyösebbnek bizonyul az előre meghatározott célértékek elérésében, akkor a kezelés a korábbinál lényegesen egyszerűbbé válik. Az 1. ábra fontos tényre hívja fel a figyelmet. A tanulmányból kiderült, hogy már a rosuvastatin bevezető dóziséval gyakorlatilag elérték az atherosclerosis progresszióját bizonyítottan gátló LDL-koleszterin-szint-csökkenést.

Az LDL-koleszterin és az ischaemiás szívbetegegek közötti szoros összefüggés bizonyítottan tekintendő. A kezelés szemléletének megváltoztatása valószínűleg végre alapvető lesz a koleszterin-célértékek eléréséhez. Ha az LDL-koleszterin-szint emelkedik, a szívinfarktus prevalenciája is nő, mivel egységnyi idő alatt nagyobb lesz a plakk. Az LDL-koleszterin-szint erőyes csökkentése azonban nemcsak megállítja a plakk növekedé-

sét, hanem mérsékli a meglévő elváltozás térfogatát. A gyógyító orvos kezébe került tehát egy olyan gyógyszercsoport, amellyel nem szabad szűkmarkúan bánni, mert a haszon leginkább a koleszterin-célértékek elértékor mutatkozik meg. A kezelés elsődleges szempontja természetesen a cardiovascularis mortalitás és morbiditás csökkentése, ehhez viszont a legfőbb eszköz az atherogen dyslipidaemia hatékony rendezése.

IRODALOM

1. Vargáné Hajdú P, Ádány R. A keringési rendszer betegségei okozta korai halálozás trendjei Magyarországon és az Európai Unióban, 1970–1997. *Orvosi Hetilap* 2000;141:601-7.
2. Puska P, Tuomilehto J, Nissinen A, Salonen JT, Vartiainen E, Pietinen P, et al. The North Karelia project: 15 years of community-based prevention of coronary heart disease. *Ann Med* 1989;21:169-73.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al, INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
4. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
5. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al, REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
6. Grundy SM, Cleeman II, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al, National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
7. Szollár L, Paragh Gy, Pados Gy. II. Magyar Terápiás Konszenzus Konferencia, a cardiovascularis betegségek megelőzéséről és preventív kezeléséről. *Metabolizmus* 2005;3:260-1.
8. Márk L, Zámolyi K, Pados Gy, Paragh Gy, Ófner P. Célértékek elérése lipidcsökkentő kezelések során – Magyarország 2004. *Orvosi Hetilap* 2005;146:147-52.
9. Pados Gy, Karádi I, Paragh Gy, Zámolyi K. CÉL program a terápiás konszenzus megvalósításáról. *Metabolizmus* 2005;3(SupplB):B8-B11.
10. Stender S, Schuster H, Barter P, Watkins C, Kallend D; MERCURY I Study Group. Comparison of rosuvastatin with atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving cholesterol goals and improving plasma lipids in hypercholesterolaemic patients with or without the metabolic syndrome in the MERCURY I trial. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:430-8.
11. McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA, Cain VA, Bryzinski BS, Blasetto JW; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin* 2003;19:689-98.



REHABILITÁCIÓS DÍJ

Az Orvosi Rehabilitáció és a Fizikális Medicina Magyarországi Társasága (ORFM) díjazni kívánja azokat az egyetemi és főiskolai hallgatókat, akik az Országos Tudományos Diákköri Konferencián (OTDK) rehabilitációval kapcsolatos előadásukkal első, második vagy harmadik helyezést értek el. Az elbírálás az OTDK helyszínén történik.

Az első helyezett 60 000 Ft, a második 40 000 Ft, a harmadik 20 000 Ft díjazásban részesül.

A díjak átadására az ORFM Magyarországi Társasága által minden évben, általában május végén megrendezett Fialok Fórumán kerül sor, ahol lehetőséget biztosítunk a díjazott hallgatóknak, hogy előadásuk anyagát ismertessék.

dr. Vekerdy Zsuzsanna
Az ORFM Magyarországi Társaságának elnöke