

PARAGH GYÖRGY DR.<sup>1</sup>, SZTANEK FERENC DR.<sup>1</sup>, MÁRK LÁSZLÓ DR.<sup>2</sup><sup>1</sup>Debreceni Egyetem Orvos-és Egészségtudományi Centrum, I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere Betegségek Tanszék<sup>2</sup>Békés Megyei Képviselő-testület Pándy Kálmán Kórház, Gyula

# REZIDUÁLIS RIZIKÓ ÉS OPTIMÁLIS LIPIDÉRTÉKEK

A KORÁBBI VIZSGÁLATOK ALAPJÁN MEGÁLLAPÍTHATÓ, HOGY AZ LDL-KOLESZTERINSZINT CSÖKKENTÉSÉT KÖVETŐEN JELENTŐS KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZAT MARAD. ENNEK AZ ÜGYNEVEZETT REZIDUÁLIS RIZIKÓNAK A SZÁMOTTEVŐ CSÖKKENTÉSÉRE A HDL-KOLESZTERIN ÉS TRIGLICERIDSZINTEK CÉLÉRTÉKEINEK ELÉRÉSE KÉZENFEKVŐ, EMIAATT EGYRE NAGYOBB HANGSÚLYT KAP AZ OPTIMÁLIS SZINTEK ELÉRÉSE MINDHÁROM LIPIPARAMÉTER TEKINTETÉBEN. A TELJES LIPIPROFIL KONTROLLJÁNAK BIZTOSÍTÁSA CÉLJÁBÓL A KOMBINÁLT KEZELÉS MÉRLEGELENDŐ, AMELYNEK TÉRHÓDÍTÁSA NEMZETKÖZI TENDENCIA. KOMBINÁCIÓRA KÉT MEGFONTOLÁSBÓL IS SZÜKSÉG VAN. EGYRÉSZT NEHÉZ LEHET AZ EGYRE ALACSONYABBRA MEGÁLLAPÍTOTT LDL-KOLESZTERIN CÉLÉRTÉKEK ELÉRÉSE STATIN MONOTERÁPIÁVAL ÉS EGYRE GYAKRABBAN VÁLIK SZÜKSÉGESSÉ AZ EZETIMIBBEL TÖRTÉNŐ KOMBINÁCIÓ. MÁSRÉSZE AZ AJÁNLÁSOKBAN MEGADOTT HDL-KOLESZTERIN- ÉS TRIGLICERID-CÉLÉRTÉKEK MEGKÖZELÍTÉSE NEHEZEN KÉPZELHETŐ EL A STATIN MELLÉ ADOTT FIBRÁT VAGY NIKOTINSAV NÉLKÜL. A STATIN-FIBRÁT KOMBINÁCIÓT ILLETŐEN A LEGBIZTOSÁGOSABBNAK TŰNIK A FENOFIBRÁTTAL VALÓ KOMBINÁCIÓ. SZÉLES KÖRBE HASZNÁLHATÓ NIKOTINSAV TARTALMÚ KÉSZÍTMÉNY A KÖZELJÖVŐBEN KERÜL FORGALOMBA.

**Kulcsszavak:** rizikófaktorok, teljes lipidkontroll, reziduális rizikó, koleszterin, triglicerid

**RESIDUAL RISK AND OPTIMAL LIPID LEVELS.** BASED ON FORMER CLINICAL STUDIES IT IS CLEAR THAT AFTER REDUCING THE LDL-CHOLESTEROL A SIGNIFICANT CARDIOVASCULAR RISK STILL REMAINS. FOR THE REDUCTION OF THIS RESIDUAL RISK THE ACHIEVEMENT OF HDL-CHOLESTEROL AND TRIGLYCERIDE TARGET LEVELS IS OBVIOUS, THUS GREAT EMPHASIS HAS BEEN PUT RECENTLY ON THE ATTAINMENT OF THE OPTIMAL LEVELS REGARDING ALL THREE LIPID PARAMETERS. FOR CONTROLLING THE TOTAL LIPID PROFILE A COMBINED LIPID LOWERING THERAPY HAS TO BE CONSIDERED, THE SPREAD OF WHICH IS AN INTERNATIONAL TENDENCY. THE COMBINATION IS NECESSARY FOR TWO REASONS. FIRSTLY, IT IS DIFFICULT TO ACHIEVE THE LOWER AND LOWER LDL-CHOLESTEROL TARGET LEVELS WITH STATIN MONOTHERAPY AND EZETIMIBE NEEDS TO BE ADDED MORE AND MORE OFTEN. SECONDLY, WITHOUT THE ADMINISTRATION OF FIBRATE OR NICOTINIC ACID IN ADDITION TO THE FIRST CHOICE STATIN IT IS DIFFICULT TO ATTAIN THE TARGET HDL-CHOLESTEROL AND TRIGLYCERIDE LEVELS DETERMINED IN THE GUIDELINES. REGARDING THE COMBINATION OF STATIN AND FIBRATE THE SAFEST ONE SEEMS TO BE THE COMBINATION WITH FENOFIBRATE. A NEW PRODUCT CONTAINING NICOTINIC ACID WITH A WIDE THERAPEUTIC RANGE WILL BE MARKETED SOON IN HUNGARY.

**Keywords:** risk factors, total lipid control, residual risk, cholesterol, triglyceride

A fejlett nyugati országokban a kardiovaszkuláris betegségek okozzák a legtöbb halálesetet, és a kardiovaszkuláris halálozás hazánkban is a vezető halálok. Epidemiológiai megfigyelések és korábbi nagy multicentrikus, kettős vak, prospektív vizsgálatok alapján az egyik legismertebb és legfontosabb rizikótényező a

hyperlipidaemia. A lipidcsökkentéssel foglalkozó prospektív tanulmányok eredményei folyamatosan módosították a lipidcsökkentő kezeléssel kapcsolatos orvosi szemléletet, ma a nagy kardiovaszkuláris kockázatú csoportba tartozó egyéneknél az elsődleges szempont az LDL-koleszterin csökkentése és a 2,5 mmol/l-es célérték el-

érése. Az 1990-es években lezárult nagy klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy mind a primer, mind a szekunder prevencióban alkalmazott statinkezelés az össz-, és a kardiovaszkuláris halálozás csökkenését eredményezi (1-3). *Robinson és munkatársai* 18 tanulmány metaanalízisét elvégezve arra hívták fel a figyelmet, hogy a betegek

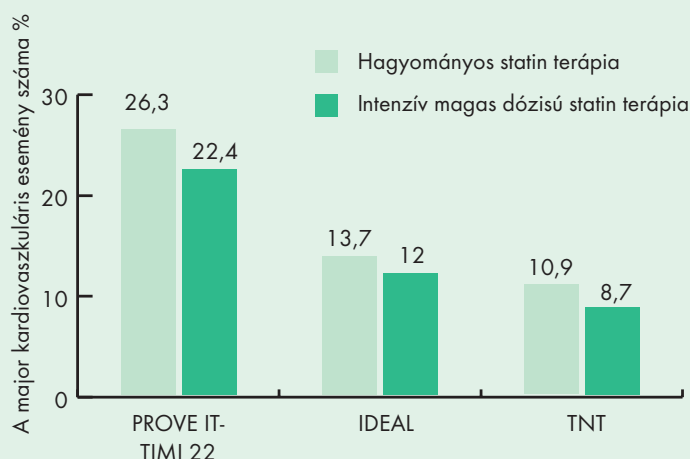
nem-halálos szívinfarktus és kardiovaszkuláris halálozás kockázata lineáris, és pozitív összefüggést mutat az LDL-koleszterinszinttel, függetlenül attól, hogy milyen terápia hatására jött létre (1), ami azt erősíti, hogy a kardiovaszkuláris prevenció szempontjából a lipidparaméterek közül az LDL-koleszterinszint csökkenése az elsődleges.

A Cholesterol Treatment Trialist Collaboration (CTTC) 14 randomizált – statinnal végzett tanulmány alapján – 90.056 egyén adatait elemezve azt igazolta, hogy 1 mmol/l LDL-C csökkenés a major kardiovaszkuláris események 21%-os csökkenését eredményezi (2).

*Gould* és *munkatársai* 216.616 egyént magába foglaló 62 randomizált lipidcsökkentő tanulmány metaanalízisét elvégezve azt állapították meg, hogy 1 mmol/l-es LDL-C csökkentés az AMI és instabil angina gyakoriságát 27%-kal, az iszkémiás szívbetegség okozta halálozást pedig 28%-kal csökkenti (3). Ugyanakkor az említett tanulmányok is bizonyítják, hogy annak ellenére, hogy a statinkezelés mind az összhálaózást, mind a kardiovaszkuláris halálozást szignifikánsan csökkenti, a statinterápia mellett még számottevő kardiovaszkuláris rizikó marad, amely kedvezőtlenül befolyásolja a betegek jelentős részének az életkilátását és az életminőségét.

A reziduális rizikó nagy marad az intenzív statinkezelés után is (1. ábra). A PROVE IT-TIMI (The Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction (22)) vizsgálatban 4562 akut koronária szindrómában szenvedő beteget vizsgáltak. A betegek egyik fele a szokványos dózisú 40 mg pravastatin kezelésben részesült, míg másik fele nagy adagú, 80 mg atorvastatint kapott. A szokványos dózisú terápia mellett 2,47 mmol/l-es, a nagy dózisú atorvastatin kezelés mellett 1,61 mmol/l LDL-koleszterin értéket értek el. Ez a vizsgálat bizonyítékot szolgáltatott arra is, hogy az alacsonyabb LDL-koleszterinszint mellett a korábbi célértékhez képest is jelentős mértékű klinikai javulást lehet elérni. Ennek ellenére az intenzív statinkezelésben részesült betegek 22,4%-ánál észleltek major kardiovaszkuláris eseményt (4). A maradék kockázat jelen-

1. ÁBRA: REZIDUÁLIS KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓ INTENZÍV STATIN TERÁPIA UTÁN

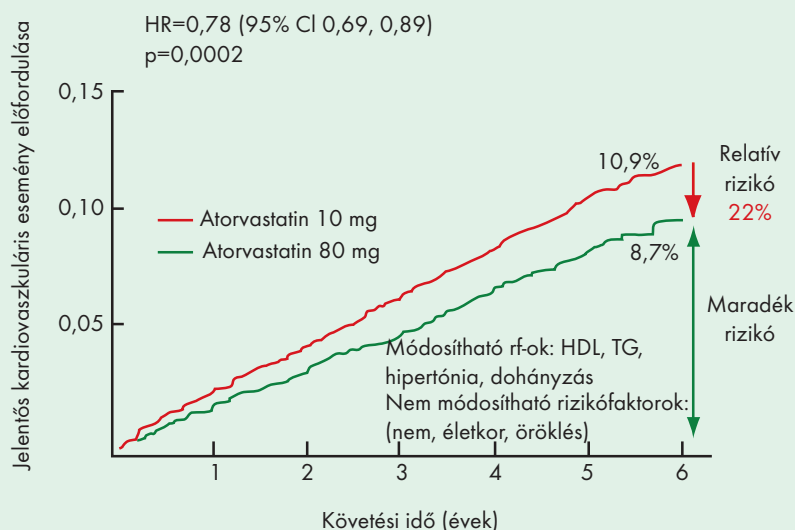


tős voltát igazolta az IDEAL (Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid lowering) és a TNT (The Treating to New Targets) -vizsgálat is. Az IDEAL-ban a 4,8 éves kezelés során az intenzív lipidcsökkentő 80 mg atorvastatin kezelésben részesült betegek 12%-ában észleltek major kardiovaszkuláris eseményeket (5). A TNT-vizsgálatban a 4,9 éves követés során a 80 mg atorvastatin kezelés mellett a betegek 8,7%-ánál volt major kardiovaszkuláris esemény (6). Ezek az adatok arra utalnak, hogy az LDL-célérték elérése fontos és elsődleges a lipidcsökkentő kezelésben, ennek ellenére a magas kockázatú betegeknél az LDL-koleszterin célérték elérése a terápia szempontjából csak egy szuboptimális tényező, számottevő a reziduális rizikó.

## MILYEN MÁK LIPIDEK JÁTSZANAK SZEREPET A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓ KIALAKULÁSÁBAN? HOGYAN TUDJUK CSÖKKENTENI A LIPIDEK TERÜLETÉN A REZIDUÁLIS RIZIKÓT?

A már említett TNT-vizsgálat lehetőség ad a maradék kockázat pontosabb értelmezésére. Az itt elért 1,77 mmol/l LDL-koleszterinszint csökkenés optimálisnak mondható, mert ez az igen nagy kockázatú kategóriában a célérték. Ennek ellenére így is a betegek jelentős részében (8,7%) történt nem várt kardiovaszkuláris esemény (6). Lényegében ez képezi a reziduális rizikót, amit tovább kellene csökkentene-

2. ÁBRA: A REZIDUÁLIS RIZIKÓ ÉRTELMEZÉSE. AZ ELSŐ JELENTŐS KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNY ELŐFORDULÁSA A TNT-VIZSGÁLATBAN



nünk. Ezt a maradék kockázatot részben nem befolyásolható rizikófaktorok (nem, életkor, öröklés), részben a befolyásolhatók adják (2. ábra), és ez utóbbiak között jelentős szerepet játszik a HDL-koleszterin és a triglicerid-szint is.

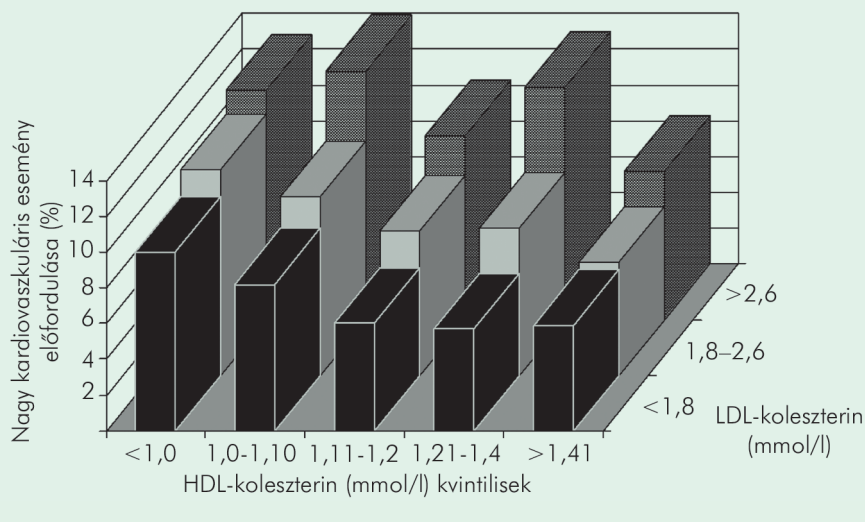
### A HDL-KOLESZTERIN SZEREPE

A HDL-koleszterin csökkentésének jelentőségét igazolja *Barter* és *munkatársai* elemzése a TNT-vizsgálat alapján (7). A 3. ábra a vizsgálat során elért LDL-koleszterin tercilisekben ábrázolja a kardiovaszkuláris események előfordulási gyakoriságát a HDL-koleszterinszint függvényében. Jól látható, hogy az igen nagy kockázatú betegek számára ajánlott 1,8 mmol/l LDL-koleszterinszint esetén is, az események gyakorisága fokozatosan csökkent a HDL-koleszterinszint emelkedésével, ami ezen lipidfrakció jelentőségét húzza alá.

*Genest* és *munkatársai* szerint korai ISZB-ben szenvedők között a kombinált hyperlipoproteinaemia előfordulása 40%, míg a csökkent HDL-é 39%, ugyanakkor a tisztán csak magas koleszterinszint előfordulását 11%-ban észlelték (8). *Genest* és *munkatársai* másik vizsgálatukban arról számoltak be, hogy magas (4,17 mmol/l feletti) LDL-koleszterinszint a korai ISZB-ek 34%-ában fordult elő, ugyanakkor a betegek több mint felében (57%) alacsony volt a HDL-koleszterinszint (9). Korai infarktust elszenvedett nőknél és férfiaknál nagyobb volt a kockázat akkor, ha a HDL-koleszterinszint alacsony volt. Korai miokardiális infarktuszban szenvedő 87 férfi és 15 nőbeteget vizsgálva az átlagos LDL-koleszterinszintet 3,4 mmol/l-nek találták, amely érték megfelelt az Amerikai Egyesült Államok lakossága átlagos LDL-szintjének. Viszont a korai infarktuson átesett betegek trigliceridszintje szignifikánsan magasabb és HDL-koleszterinszintje szignifikánsan alacsonyabb volt azon betegekhez képest, akiknek nem volt ISZB-jük (8).

Ma már az USA-ban egyre gyakoribb az olyan szívinfarktuszos betegek előfordulása, akik LDL-koleszterinszintje 3,39 mmol/l körül van, ami a lakosság átlagos LDL-koleszterinszintjét reprezentálja, ugyanakkor ezeknél a

3. ÁBRA: NAGY KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNYEK ELŐFORDULÁSA A HDL-, ÉS LDL-KOLESZTERIN SZINTEK ALAPJÁN A TNT-VIZSGÁLTBAN



betegeknél gyakran figyelhetjük meg a HDL-koleszterinszint alacsony voltát. Az Amerikai Egyesült Államokban a Third National Health and Nutrition Examination Survey keresztmetszeti vizsgálatban meghatározták más rizikófaktorok mellett a lipidparamétereiket is. Az idős populáció több mint 1/3-ánál a kívánatosnál alacsonyabb HDL-koleszterinszintet találtak: férfiak esetében 35%-os gyakorisággal volt 1,02 mmol/l, a nők 39%-ban 1,28 mmol/l alatti az érték. Az alacsony HDL, az ISZB szignifikáns, közvetlen és független rizikófaktora. Az alacsony HDL-koleszterin általában magas trigliceridszinttel jár együtt, aminek hátterében a remnant lipoproteinek felgyűlését észleljük (10). A Framingham-vizsgálat is arra hívta fel a figyelmet, hogy a kardiovaszkuláris események szignifikánsan növekedtek a 0,87 mmol/l-nél alacsonyabb HDL-szinttel rendelkező nőbetegekben (11, 12). A tanulmány arra is rámutatott, hogy a HDL-csökkenés szignifikánsan hozzájárul a kardiovaszkuláris rizikóhoz minden LDL-szintnél, még optimális LDL-szinttel (<2,5 mmol/l) rendelkező egyéneknél is, amennyiben a HDL alacsony, növekszik a kardiovaszkuláris rizikó (13).

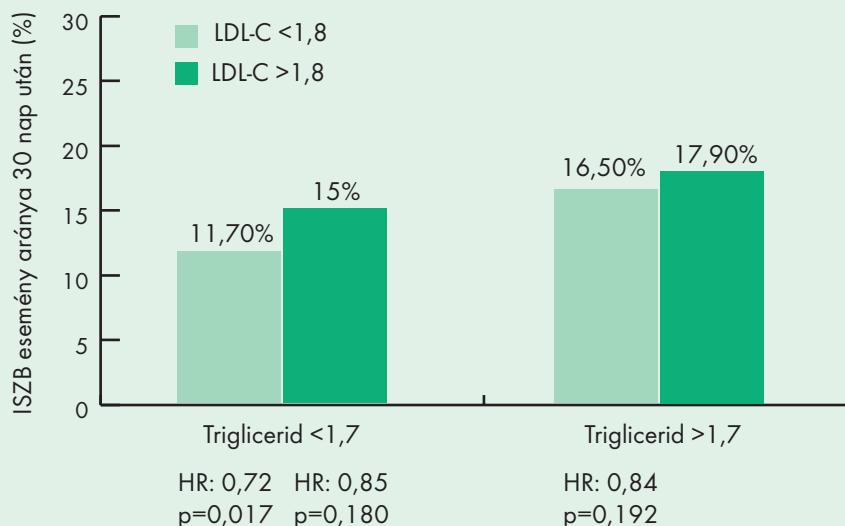
A HDL-koleszterin kardiovaszkuláris rizikót csökkentő hatásában a reverz koleszterin transzportban játszott szerepe jelentős lehet, amely alatt azt értjük, hogy elősegíti a perifériás sejtekből, a habos sejtekből a koleszterin eltávolítását (14). Ezen kívül az antioxidáns, gyulladásgátló hatás is csök-

kenti az ateroszklerózis kialakulását és progresszióját (10, 14, 15). Az antitrombotikus, apoptózis-ellenes hatása endothel regenerációt elősegítő és vazodilatátor hatása szintén lassítja és gátolja az ateroszklerózis folyamatát (15, 16). Korábbi tanulmányok metaanalízise azt mutatta, hogy 1 mg/dl (0,026 mmol/l) HDL-növekedés az ISZB rizikóját férfiakban 2%-kal, nőknél 3%-kal csökkenti (17).

### A TRIGLICERIDBEN GAZDAG LIPOPROTEINEK SZEREPE AZ ATEROSZKLERÓZISBAN ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS SZÖVŐDMÉNYEK KIALAKULÁSÁBAN

A VLDL és más trigliceridben gazdag lipoproteinek képesek az artériafalba bejutni és az LDL-hez hasonlóan elősegíteni a habossejt-képződést, az ateroszklerózis folyamatát. A trigliceridszint emelkedése az aterogén remnant lipoproteinek markere. A VLDL a rendelkezésre álló mérhető remnant lipoprotein, amely gyakran kombinálódik az LDL-lel. A VLDL+LDL=non-HDL. Magas szérumban trigliceridszint esetén a non-HDL-koleszterin mérés jobban reprezentálja az aterogén lipoproteineket, mint az LDL-koleszterin. A non-HDL magába foglalja az összes aterogén lipoproteint, így az LDL-t, VLDL-t, Lp(a)-t, IDL-t (10). 2,3 mmol/l-nél magasabb trigliceridérték esetén az NCEP ATP-III ajánlása alapján az LDL-koleszterin után a másodlagos cél a non-HDL-koleszterin célérték elérése (18). *Sarwar* és *munkatár-*

4. ÁBRA: A TRIGLICERIDSZINT ÉS AZ ISZB-ESEMÉNYEK RIZIKÓJA (PROVE IT-TIMI 22)



sai 29 prospektív tanulmány meta-analízisét elvégezve vizsgálta a triglicerid és az ISZB közötti összefüggést. A tanulmányba 262.525 egyén adatait vonták be. Vizsgálati eredményük arra utal, hogy a magas triglicerid értékkel rendelkező egyéneknél jelentősen nő az ISZB rizikója az alacsony értékkel rendelkezőkhöz képest, függetlenül a nemtől, a követés időtartamától és az éhomi státustól (19). A PROVE IT-TIMI-tanulmány utólagos elemzése azt mutatta ki, hogy az 1,8 mmol/l LDL-koleszterin értékkel rendelkező egyéneknél szignifikánsan kevesebb kardiovaszkuláris esemény fordult elő akkor, ha a triglicerid 1,7 mmol/l-nél kisebb volt (4. ábra) (20). A tanulmány szerint a trigliceridszint 0,11 mmol/l csökkenése az ISZB incidenciáját 18%-kal csökkentette. A

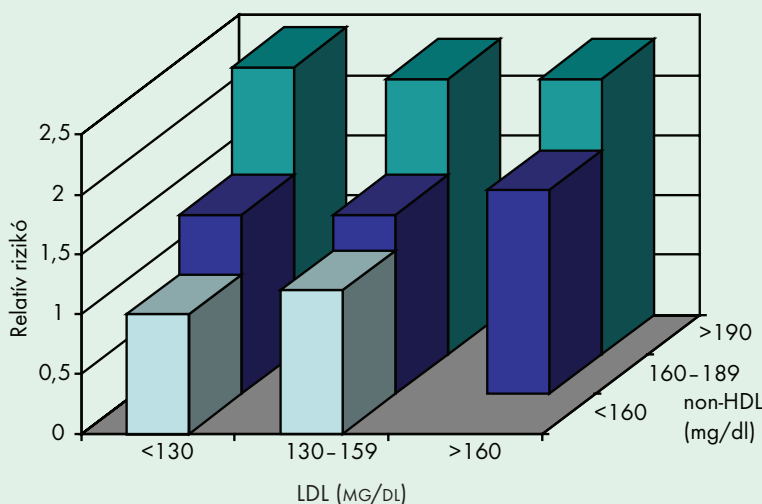
PROVE IT-TIMI-vizsgálat arra is utal, hogy akut koronária szindrómában, statinnal kezelt betegek esetében a kardiovaszkuláris események csökkentésében az alacsony LDL-koleszterin elérése mellett a triglicerid csökkentés is fontos tényező (20). 1,7 mmol/l-nél kisebb trigliceridszint esetén a VLDL-értéke 0,8 mmol/l, ezért a non-HDL-célértéke 0,8 mmol/l-rel nagyobb, mint az LDL-koleszterin célérték, így ez 3,4 mmol/l-nek felel meg (18). A non-HDL-koleszterin szintje szorosan korrelál az apoB-vel (21–24). A Framingham Heart-tanulmányba bevont 5794 beteg adatait elemelve azt találták, hogy a non-HDL-koleszterin, az LDL-től függetlenül is, erős, pozitív összefüggést mutatott az ISZB-vel (5. ábra) (25). Az ISZB incidencia közötti összefüggés a triglicerid értéktől füg-

getlenül szorosabb volt a non-HDL-koleszterinnel minden egyes LDL-koleszterinszintnél (25).

## A TERÁPIÁS AJÁNLÁSOK MÓDOSULÁSA A TELJES LIPIDKONTROLL MEGVALÓSÍTÁSA ÉRDEKÉBEN

A fenti adatok azt sugallják, hogy pontosítani kell a HDL-koleszterin és a triglicerid helyét preventív és terápiás irányelvekben. Az USA 2002-ben kiadott NCEP ATP-III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) magas LDL-koleszterinszint esetén ennek csökkentését kell az elsődleges célnak tekinteni, és ezután a további jelentős kardiovaszkuláris rizikót képező magas triglicerid és alacsony HDL-koleszterinszint kezelése is javasolt (18). Abban az esetben, ha a szérumban trigliceridszint magasabb, mint 2,3 mmol/l, az LDL-célérték után a non-HDL-koleszterin célérték elérése javasolt (26, 27). 2004-ben Grundy és munkatársai aktualizálták az ATP III ajánlásait, és ebben hangsúlyozták a kombinációs kezelés jelentőségét a monoterápiával szemben, a magas szérumban triglicerid és alacsony HDL-koleszterinszinttel rendelkező egyéneknél (27). 2007-ben az ADA és az AHA közös ajánlást dolgozott ki a kardiovaszkuláris események primer prevenciójára diabéteszes betegekben (28). Ebben az elsődleges cél minden diabéteszes beteg esetén továbbra is a 2,6 mmol/l LDL-koleszterin elérése. Abban az esetben, ha kardiovaszkuláris betegség is fennáll, 1,8 mmol/l a célérték. A triglicerid vonatkozásában az 1,7 mmol/l-es célértéket javasolják, a HDL-koleszterint tekintve pedig férfiaknál 1 mmol/l, nők esetében 1,3 mmol/l feletti érték érendő el (29). Azon betegeknél, akik triglicerid értéke 2,3–5,6 mmol/l között van, a non-HDL-koleszterin 3,3 mmol/l célérték elérését javasolják. 5,64 mmol/l-nél nagyobb trigliceridszint esetén a primer terápiás célnak nem az LDL-koleszterin csökkentését, hanem a pancreatitis veszély mérséklése érdekében a trigliceridszint csökkentését tekintik. A 2008-as ADA-ajánlás figyelembe vette a 2006. évi AHA/ACC (American Heart Association/American College of Cardiology) szekunder

5. ÁBRA: A NON-HDL-KOLESZTERINSZINT JELENTŐS PREDIKTORA AZ ISZB KOCKÁZATNAK



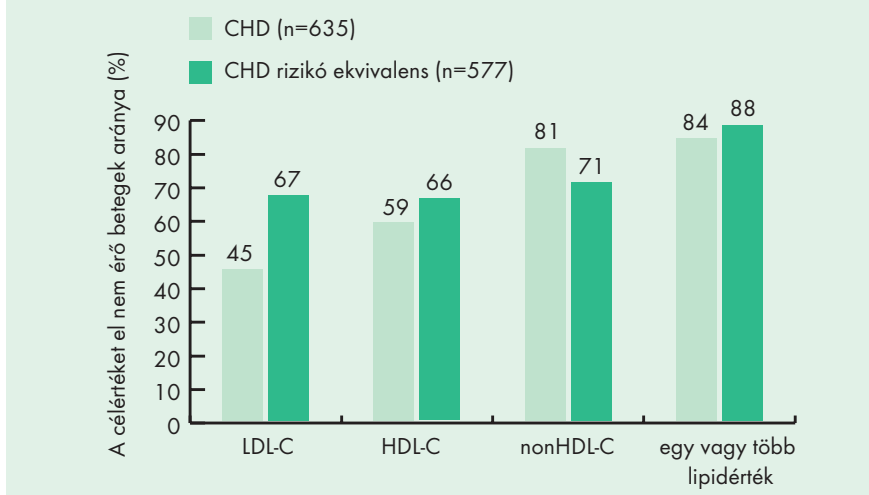
prevenációs ajánlását, amelyben ismert kardiovaszkuláris betegségben szenvedő betegeknél a 2,2-5,6 mmol/l triglicerid-értéknél a 3,3 mmol/l-es non-HDL-koleszterinszintet javasolták célértékeknek. Nagyon magas kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező egyéneknél megfontolandó a non-HDL-koleszterin célértékének 2,6 mmol/l-re való csökkentése. A fenti ajánlások mindegyike megemlíti, hogy ezen célértékeket a statin+fibrát, statin+nikotinsav kombinációjával javasolják elérni (30).

A III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ajánlása szerint az elsődleges fontosságú LDL-koleszterinszint célértékek elérése után a másodlagos terápiás cél férfiak esetén az 1,0 mmol/l, nőknél az 1,3 mmol/l feletti HDL-koleszterinszint elérése. A harmadlagos lipidológiai cél a trigliceridszint magas és közepes kardiovaszkuláris kockázat esetén 1,7 mmol/l, kis kockázatban pedig a 2,3 mmol/l alatti értékének elérése (31).

### A TELJES LIPIDKONTROLL ELÉRÉSÉNEK NEHÉZSÉGEI A MAI TERÁPIÁS GYAKORLATBAN

Napjainkban igen hatékony lipidcsökkentő szereink vannak és ezek megfelelő alkalmazása lehetővé teszi azt, hogy a betegek minél nagyobb százaléka elérje a lipid-célértékeket. Ennek ellenére a mindennapi tapasztalat azt igazolja, hogy a lehetőségekkel nem élünk megfelelően. *Alsheikh-Ali* és *munkatársai* 877 nem ISZB-s, de az ATP-III alapján nagy kockázatú betegen (diabétesz, perifériás érbetegség, hasi aorta aneurizma vagy stroke és TIA utáni állapotúak) vizsgálták a lipidcsökkentő kezelés hatékonyságát. Azt találták, hogy a betegek 66%-a nem érte el az LDL-, 66%-a a HDL-, és 71%-a a non-HDL-koleszterin célértékeket (6. ábra). Ebben a csoportban 84% volt azon betegek aránya, akik legalább egy lipid-célértéket nem értek el, azaz csak a résztvevők 16%-a volt célértéken mindhárom lipidparaméter tekintetében (32). A 635 ISZB-s beteg 88%-a nem ért el legalább egy lipid-célértéket, tehát csak 12% érte el mindhárom lipidcél, és csupán 50% az elsődleges fontosságú LDL-koleszterin ajánlott értéket (18,

6. ÁBRA: A KÜLÖNBÖZŐ LIPID-CÉLÉRTÉKEKET EL NEM ÉRŐ BETEGEK ARÁNYA ISMERT ISZB-S ÉS NAGY KOCKÁZATÚ NEM ISZB-S BETEGEK CSOPORTJAIBAN



32). Ugyanebben a vizsgálatban az alacsony HDL-koleszterinszintű egyének 4,7%-a szedett csak niacint, 4,9%-a fibrátot és 0,9%-uk niacint és fibrátot együttesen. A 2,3 mmol/l-nél magasabb szérum triglicerid értékkel rendelkező betegek közül, csak 9,5% részesült fibrát és 8,2% niacint, 1,9%-a niacin+fibrát kezelésben (32). Vizsgálatok sora igazolta, hogy a betegek jelentős százaléka nem éri el a célértékeket. A kérdés az, hogy milyen hatása van ennek a klinikai végpontok tekintetében. *Charland* és *munkatársai* az Amerikai Egyesült Államokban longitudinális retrospektív vizsgálatban tanulmányozták ennek jelentőségét (33). A betegeket 3 csoportra osztották:

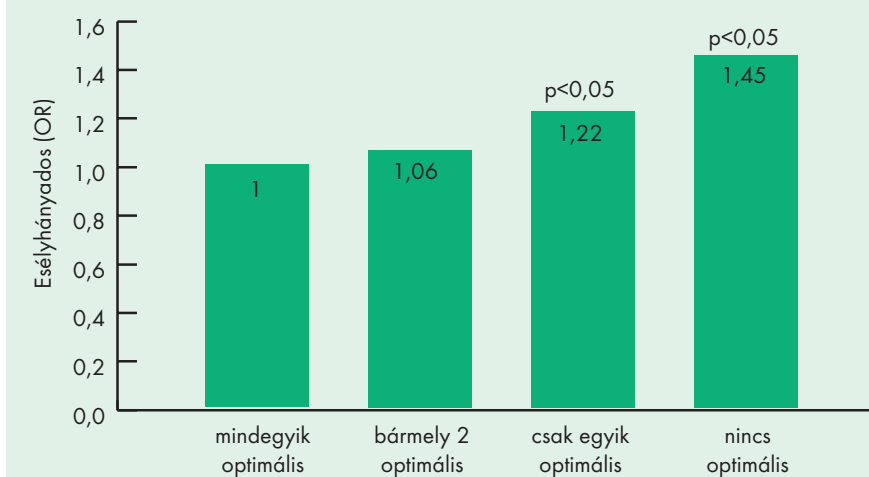
1. csoport: a kiindulási LDL-koleszterin érték nem volt optimális,
2. csoport: a kiindulási LDL-, és/vagy

a HDL-koleszterin, vagy a triglicerid érték nem volt optimális, 3. csoport: a kiindulási LDL-, a HDL-koleszterin és a triglicerid érték nem volt optimális (tehát a három lipidparaméter közül egyik sem).

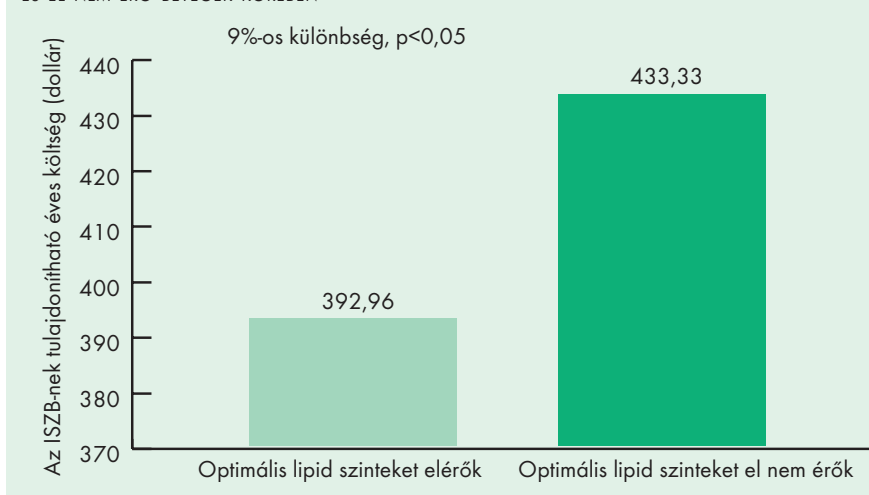
A vizsgálat azt igazolta, hogy mindhárom csoportban fordított arányú összefüggés van a kardiovaszkuláris események kockázata és az elért célértékek aránya között.

Az 1. csoportban 25%-kal csökkent azoknak a kockázata, akik célértéken voltak azokkal szemben, akik nem, a harmadik csoportban 46%-kal (33). Ezek az adatok arra utalnak, hogy mindhárom lipidparaméter vonatkozásában el kell érni a célértéket annak érdekében, hogy csökkentsük a kardiovaszkuláris eseményeket. Hasonló eredményről számoltak be *Stanek* és *munkatársai* egy másik retrospektív, ob-

7. ÁBRA: AZ OPTIMÁLIS LIPIDÉRTÉKEK ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNYEK GYAKORISÁGA KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS



8. ÁBRA: A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK ÉVES KEZELÉSI KÖLTSÉGE A LIPID-CÉLÉRTÉKEKET ELÉRŐ ÉS EL NEM ÉRŐ BETEGEK KÖRÉBEN



szervációs tanulmányban, amelyben 1,1 millió egyén adatait vizsgálva elemezték azt, hogy a várható kardiovaszkuláris esemény rizikója hogyan alakul azoknál, akik az LDL-, a HDL-koleszterin és a triglicerid vonatkozásában elérik a célértéket, azokhoz képest, akik nem. Az átlagos követési idő  $27 \pm 8$  hónap volt. A célértékeket az ATP-III ajánlása alapján állapították meg, a betegeket négy csoportra osztották:

1. csoportban: mindhárom paraméter optimális volt,
2. csoportban: csak két lipidparaméter volt optimális,
3. csoportban: csak egy lipidparaméter volt optimális,
4. csoportban: egyik sem volt optimális (10, 33).

A kiindulási LDL-, HDL-koleszterin és trigliceridszintek az egyes csoportoknál nem különböztek szignifikánsan. A kardiovaszkuláris eseményben szenvedőknél nagyobb számban volt kóros lipidérték, a követési periódus alatt csak mérsékelten javultak a lipidértékek. Kimutatták, hogy a triglicerid-célértéket elérők aránya volt a leggyakoribb és a legstabilabb, 75%. A HDL-koleszterin célértéket elérők aránya 65% volt, ez az arány nem javult a követési idő alatt, az LDL-célértéket elérők aránya 30% volt, amely a követés végén 40% lett. Az összes lipid-célértéket elérők aránya a kezelés kezdetén 13%, a követés végén 20% volt. Amennyiben egy lipidérték vonatkozásában észleltek kedvezőtlen értéket, akkor mérsékelten

nőtt a kardiovaszkuláris esemény rizikója, ha kettő, vagy három lipidértéknél, akkor a növekedés már szignifikánsnak bizonyult. Az LDL-koleszterin célérték elérésének kombinálása a HDL-koleszterin vagy a triglicerid-célérték hiányával 22-45%-kal növelte a kardiovaszkuláris rizikót. A 7. ábra azt mutatja be, hogy hogyan változott a kardiovaszkuláris események kockázata az egyes lipidparaméterek célérték elérési arányával (34). Cziráky és munkatársai, valamint Simko és munkatársai retrospektív vizsgálataikban a lipid-célértékek kardiovaszkuláris eseményekkel és költségekkel való kapcsolatát vizsgálták (35, 36). A lipid-célértékeket az ATP III alapján adták meg. Az első vizsgálatban 10.303 nem inzulindependens diabéteszes és 42.475 nem-diabéteszes beteg adataiban elemezték a célértékek elérését. Az átlagos követési idő  $27 \pm 10$  hónap volt. A kiindulási adatok azt mutatták, hogy a diabéteszes betegekben sokkal súlyosabb volt a kardiovaszkuláris betegség, és több egyéb megbetegedés is előfordult, mint a nem-diabéteszesek esetében. A diabéteszes csoportban jóval kisebb százalékban érték el a kombinált optimális célértékeket, mint a nem diabéteszes csoportban, ami arra utal, hogy a lipidpanel minden komponense alulkezelt volt ezen betegeknél (35). A lipid-célértékek elérésének hatását a kardiovaszkuláris események költségeire 52.748 diabéteszes és nem-diabéteszes beteg adatainak elemzése alapján vizsgálták. Szignifi-

káns különbséget észleltek az egészségügyi kiadásokban az ISZB vagy bármely kardiovaszkuláris betegség vonatkozásában azok között, akik elérték a kombinált LDL-, HDL-koleszterin és triglicerid-célértékeket, azokkal szemben, akik nem. A mindhárom lipid (LDL-, HDL-koleszterin és triglicerid) -célértéket elérők között betegenként 9%-kal alacsonyabb volt az éves kardiovaszkuláris kezeléssel kapcsolatos költség a nem optimális lipidszinten levőkhöz képest (8. ábra) (36). A megfelelő lipidcsökkentő terápiával csökken a reziduális rizikó, ami a kardiovaszkuláris események számának és az egészségügyi kiadás költségeinek csökkenését eredményezte.

### A GYÓGYSZERES KEZELÉS LEHETŐSÉGEI A REZIDUÁLIS KOCKÁZAT CSÖKKENTÉSÉRE. KOMBINÁCIÓS KEZELÉS

A korábbi vizsgálatok alapján az LDL csökkentést követően jelentős kardiovaszkuláris rizikó marad. A lipidcsökkentő kezelés elsőnek választandó szerepe, a statinok monoterápiás alkalmazásával sok esetben nem vagyunk képesek az LDL-, HDL-koleszterin- és triglicerid-célértékek elérésére. Ezért megfontolandó a teljes lipidprofil kontrolljának biztosítása céljából a kombinált kezelés.

Kombinált kezelés során lehetőleg olyan szereket kell alkalmazni, amelyek egymás lipidcsökkentő hatását fokozzák, míg mellékhatásaik nem adódnak össze (37). Az LDL-koleszterin célértékek elérése céljából az ezetimib és a statin kombináció ideálisnak tűnik, mert az ezzel elért alacsonyabb LDL-koleszterinszinttel a betegek jelentős része eléri a célértéket. Az optimális LDL-koleszterinszint ellenére sok esetben továbbra is emelkedett marad a triglicerid és alacsony a HDL-koleszterinszint (38, 39). Az amerikai irányelvek niacint és fibrátot vagy azok statinnal való kombinációját ajánlják magas rizikójú, alacsony HDL-koleszterin és magas trigliceridszinttel rendelkező egyéneknél (28–30), és ezek adását a III. MKKK is javasolja (31).

## IRODALOM

- Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, et al. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1855–1862.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
- Gould AL, Davies GM, Alemao E, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefits: meta-analysis including recent trials. *Clin Ther* 2007; 29: 778–794.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–1504.
- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2437–2445.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425–1435.
- Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; 357: 1301–1310.
- Genest JJ Jr, Martin-Munley SS, McNamara JR, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85: 2025–2033.
- Genest JJ, McNamara JR, Salem DN, et al. Prevalence of risk factors in men with premature coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1185–1189.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356–359.
- Kannel WB. High-density lipoproteins: epidemiologic profile and risks of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1983; 52: 9B–12B.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837–1847.
- Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol* 1988; 4 (Suppl): 5A–10A.
- Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995; 91: 2488–2496.
- Assmann G, Nofer JR. Atheroprotective effects of high-density lipoproteins. *Annu Rev Med* 2003; 54: 321–341.
- Chapman MJ, Assmann G, Fruchart JC, et al. Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid—a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1253–1268.
- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8–15.
- 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) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–3421.
- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007; 115: 450–458.
- Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 724–730.
- Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1413–1419.
- Jiang R, Schulze MB, Li T, et al. Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B predict cardiovascular disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1991–1997.
- Liu J, Sempos C, Donahue RP, et al. Joint distribution of non-HDL and LDL cholesterol and coronary heart disease risk prediction among individuals with and without diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1916–1921.
- Ridker PM, Rifai N, Cook NR, et al. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005; 294: 326–333.
- Liu J, Sempos CT, Donahue RP, et al. Non-high-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1363–1368.
- Grundy SM. Low-density lipoprotein, non-high-density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy. *Circulation* 2002; 106: 2526–2529.
- Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–239.
- Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007; 30: 162–172.
- American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl): 12–54.
- Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113: 2363–2372.
- A III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia eredményei. *Metabolizmus* 2008; 6 Suppl: 1–94.
- Alsheikh-Ali AA, Lin JL, Abourjaily P, et al. Extent to which accepted serum lipid goals are achieved in a contemporary general medical population with coronary heart disease risk equivalents. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1231–1233.
- Charland SL, Cziraky MJ, Quimbo R, et al. Achieving optimal lipid values in patients with dyslipidemia is associated with reduced risk of cardiovascular events. *J Clin Lipidol* 2008; 2: 343–353.
- Stanek EJ, Sarawate C, Willey VJ, et al. Risk of cardiovascular events in patients at optimal values for combined lipid parameters. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 553–563.
- Cziraky MJ, Quimbo R, Sarawate C, et al. Simultaneous attainment of multiple lipid fraction target levels in 10,303 patients with type-2 diabetes mellitus (DM). (poster) American Diabetes Association 67<sup>th</sup> Annual Scientific Sessions. Chicago IL: 2007. Abstract 0908-P. [http://professional.diabetes.org/Abstracts\\_Display.aspx?TYP=1&CID=55008](http://professional.diabetes.org/Abstracts_Display.aspx?TYP=1&CID=55008). 2007.
- Simko RJ, Cziraky MJ, Quimbo R, et al. The effects of multiple lipid goal attainment on cardiovascular events and costs. (poster). National Lipid Association Annual Meeting. Scottsdale, AZ; Abstract 406: 2007.
- Brandwald E. A Textbook of Cardiovascular Medicine 5. Edn. Philadelphia Pa: WB Saunders Company Heart Disease 1997; 1: 847.
- Birimohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ, et al. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 185–197.
- Fazio S. Management of mixed dyslipidemia in patients with or at risk for cardiovascular disease: A role for combination fibrate therapy. *Clin Ther* 2008; 30: 294–306.