

PARAGH GYÖRGY DR.<sup>1</sup>, KONCSOS PÉTER DR.<sup>1</sup>, REIBER ISTVÁN DR.<sup>2</sup>, MÁRK LÁSZLÓ DR.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem Orvos-és Egészségtudományi Centrum, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

<sup>2</sup>Fejér Megyei Szt. György Kórház, Székesfehérvár

<sup>3</sup>Békés Megyei Képviselő-testület Pándy Kálmán Kórház, Gyula

# TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK AZ LDL-KOLESZTERINSZINT CSÖKKENTÉSEN TÚL. TÖREKVÉS A TELJES LIPIDKONTROLLRA

A MAGAS LIPIDSZINTEK GYÓGYSZERES KEZELÉSÉBEN A FIBRÁTOK, AZ EPESAVKÖTŐ GYANTÁK ÉS A NIKOTINSAV KORÁBBAN JELENTEK MEG, MINT A STATINOK, DE A TERÁPIA ÁTÜTŐ VÁLTOZÁSÁT EZ UTÓBBIK MEGJELENÉSE EREDMÉNYEZTE. NAPJAINK LIPIDCSÖKKENTŐ GYAKORLATÁBAN MINDENKÉPPEN A STATINOK ADÁSA ÉS AZ LDL-KOLESZTERINSZINT CÉLÉRTÉKEK ELÉRÉSE AZ ELSŐDLEGES. EPIDEMIOLOGIAI MEGFIGYELÉSÉK ÉS KLINIKAI VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEINEK ELEMZÉSE ALAPJÁN NYILVÁNVALÓVÁ VÁLT, HOGY AZ OPTIMÁLIS LDL-KOLESZTERINSZINT ELÉRÉSE UTÁN MÉG SZÁMOTTEVŐ KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZAT MARAD. EZEN REZIDUÁLIS RIZIKÓ CSÖKKENTÉSÉT A HDL-KOLESZTERINSZINT EMELÉSÉVEL ÉS A TRIGLICERIDSZINT CSÖKKENTÉSÉVEL, AZAZ A TELJES LIPIDKONTROLLRA VALÓ TÖREKVÉSSEL, TUDJUK ELÉRNI. A FIBRÁTOK ÉS AZ ELHÚZÓDÓ HATÁSÚ NIKOTINSAV KIVÁLÓAN EMELIK A HDL-KOLESZTERIN ÉS CSÖKKENTIK A TRIGLICERIDSZINTET. A STATIN MELLÉ TÖRTÉNŐ KOMBINÁCIÓJUKKAL SZIGNIFIKÁNSAN NAGYOBB ARÁNYÚ A CÉLÉRTÉKEK ELÉRÉSE MINDHÁROM LIPID ÖSSZETEVŐ (LDL-KOLESZTERIN, TRIGLICERID ÉS HDL-KOLESZTERIN) TEKINTÉBEN, ÉS VIZSGÁLATI EREDMÉNYEK AZT MUTATJÁK, HOGY TÖBB LIPIDCÉLÉRTÉK ELÉRÉSÉVEL AZ EGÉSZSÉGÜGYI KÖLTSÉGEK IS CSÖKKENHETNEK.

**Kulcsszavak: prevenció, lipidek, statin, fibrát, nikotinsav**

BESIDE FIBRATES, BILE ACID SEQUESTRANTS AND NIACIN, WHICH APPEARED EARLIER IN PHARMACOLOGICAL THERAPY, IT IS THE USE OF STATINS THAT RESULTED IN RADICAL CHANGES IN THE TREATMENT OF HYPERLIPIDEMIA. THE PRIMARY GOAL OF THE RECENT LIPID-LOWERING THERAPIES HAS BEEN TO REACH THE OPTIMAL LDL-CHOLESTEROL LEVELS WITH STATINS. EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES HIGHLIGHTED THE FACT THAT CONSIDERABLE CARDIOVASCULAR RISK REMAINS AFTER ATTAINING THE REQUIRED LDL-CHOLESTEROL LEVEL. THE REDUCTION OF THIS RESIDUAL RISK CAN BE ACHIEVED THROUGH COMPLETE LIPID CONTROL BY DECREASING TRIGLYCERIDE LEVELS AND INCREASING HDL-CHOLESTEROL LEVELS WITH FIBRATES OR EXTENDED-RELEASE NIACIN. THE COMBINATION OF THESE DRUGS WITH STATINS SHOW SIGNIFICANTLY BETTER RESULTS IN ATTAINING THE OPTIMAL LIPID LEVELS (LDL-, HDL-CHOLESTEROL AND TRIGLYCERIDE LEVELS) AND (WITH CONSIDERABLY REDUCED EXPENDITURE) IN THE PUBLIC HEALTH CARE SYSTEM.

**Keywords: cardiovascular prevention, lipids, statin, fibrate, niacin**

A magas lipidszintek kezelésében forradalmi változásokat hozott a statinok megjelenése. Ezen vegyületekkel nagy betegszámon végzett klinikai vizsgálatok eredményei minden kétséget kizáróan igazolták, hogy alkalmazásukkal mind a kardiovasz-

kuláris események gyakorisága, mind az összhalálozás szignifikánsan csökkenthető, és ezzel a statinok lettek a lipidcsökkenés elsőnek választandó gyógyszerei. A terápiás palettán már ott voltak az epesavkötő gyanták, a fibrátok és a nikotinsav, de a statinok

mellett ezek háttérbe szorultak. Az epesavkötő gyanták valószínűleg végérvényesen kikerültek a terápiás lehetőségek közül (hatásos szerek, kolesztiraminnal végzett „evidence based” vizsgálatban csökkent a kardiovaszkuláris és az összhalálozás

egyaránt, de a gyanta szedése egyrészt gastrointesztinális mellékhatások, másrészt a napi háromszori nagy mennyiségű por bevitelével járó kellemetlenségek miatt nem terjedt el). A másik két gyógyszercsoport továbbra is keresi a helyét a statinok mögött. Napjaink gyógyító tevékenységét a Bizonyítékokon Alapuló Orvoslás eredményein alapuló aktuális irányelvek határozzák meg. A lipidológiában egyértelműen az amerikai hatások az elsődlegesek, az USA National Cholesterol Education Program (NCEP) ajánlásait követik az európaiak. 2001-ben jelentek meg a NCEP ATP III (Adult Treatment Panel III) elvei (1), amik az időközben született klinikai vizsgálati eredmények alapján néhány év múlva kiegészítésre kerültek. A 2004-ben kidolgozott és közreadott új változat egyik leglényegesebb eleme, hogy megalkotta az igen nagy kockázatú betegek kategóriáját, amelyben az elérendő LDL-koleszterinszint 1,8 mmol/l lett (2). Az aktualizált ATP III ajánlásokban megerősítik, hogy magas LDL-koleszterinszint esetén az elsődleges cél annak csökkentése. Ezen célérték elérése után a magas triglicerid és az alacsony HDL-koleszterinszint is kezelendő, mert ezek az eltérések is számottevő kardiovaszkuláris kockázatot jelentenek. Abban az esetben, ha a szérum triglicerid nagyobb, mint 2,3 mmol/l, az LDL célérték után a non-HDL-koleszterin célérték elérése javasolt (2, 3). A magas szérum triglicerid és alacsony HDL-koleszterinszinttel rendelkező egyéneknél a kombinációs kezelés jelentőségét hangsúlyozták a monoterápiával szemben (2). 2007-ben az ADA és az AHA közös ajánlást dolgozott ki a kardiovaszkuláris események primer prevenciójára diabéteszes betegekben. Ebben, mint elsődleges célt, továbbra is a 2,6 mmol/l LDL-célérték elérését javasolja diabéteszes betegekben (4). Amennyiben a diabéteszes betegnek kardiovaszkuláris betegsége is van, akkor az 1,8 mmol/l-es LDL-koleszterin célérték elérése ajánlott. Triglicerid vonatkozásában az 1,7 mmol/l, a HDL-koleszterinről illetően férfiaknál 1 mmol/l, nőknél 1,3 mmol/l feletti értéket javasolják célértéknek (5). Azon betegeknek, akik triglicerid értéke 2,3-5,6 mmol/l között van, a non-

HDL-koleszterin célértéke 3,3 mmol/l. 5,64 mmol/l-nél nagyobb trigliceridszint esetén a primer terápiás célnak nem az LDL csökkentést, hanem a pancreatitis veszély mérséklése érdekében a trigliceridszint csökkentést tekintik. A 2008-as ADA ajánlás figyelembe vette, hogy 2006-ban az AHA/ACC másodlagos prevenciók ajánlása ismert kardiovaszkuláris betegségben szenvedő betegek esetén a 2,2-5,6 mmol/l trigliceridszintnél a 3,3 mmol/l-es non-HDL-koleszterin értéket javasolta célértéknek, de igen nagy kardiovaszkuláris kockázat esetén megfontolandó 2,6 mmol/l-re való csökkentés. A fenti ajánlások mindegyike megemlíti, hogy ezen célértékeket a statin+fibrát, statin+acídum nicotinicum kombinációjával javasolják elérni (6).

A korábbi klinikai vizsgálatok eredményeinek elemzése alapján nyilvánvaló, hogy az LDL-koleszterinszint csökkentést követően jelentős kardiovaszkuláris kockázat marad, amelynek lényeges eleme a magas triglicerid és az alacsony HDL-koleszterinszint (7). 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 (8). Az LDL-koleszterin célértékek elérése céljából az ezetimib és a statin kombináció ideálisnak tűnik. Az optimális LDL-koleszterinszint ellenére sok esetben továbbra is emelkedett marad a triglicerid és alacsony a HDL-koleszterin szintje. Az amerikai irányelvek niacint és fibrátot vagy azok statinnal való kombinációját ajánlják magas triglicerid és alacsony HDL-koleszterin esetén továbbra is emelkedett marad a triglicerid és alacsony a HDL-koleszterin szintje. Az amerikai irányelvek niacint és fibrátot vagy azok statinnal való kombinációját ajánlják magas triglicerid és alacsony HDL-koleszterin esetén továbbra is emelkedett marad a triglicerid és alacsony a HDL-koleszterin szintje. Az amerikai irányelvek niacint és fibrátot vagy azok statinnal való kombinációját ajánlják magas triglicerid és alacsony HDL-koleszterin esetén továbbra is emelkedett marad a triglicerid és alacsony a HDL-koleszterin szintje. Az amerikai irányelvek niacint és fibrátot vagy azok statinnal való kombinációját ajánlják magas triglicerid és alacsony HDL-koleszterin esetén továbbra is emelkedett marad a triglicerid és alacsony a HDL-koleszterin szintje.

## A FIBRÁT ÉS STATIN KOMBINÁCIÓS TERÁPIA TELJES LIPIDKONTROLLRA GYAKOROLT HATÁSA

53 tanulmány metaanalízise azt mutatja ki, hogy a fibrátok számszerűen nagyobb mértékű trigliceridcsökkentést hozhatnak létre, mint a niacin. Ugyanakkor a niacin HDL-koleszterint emelő hatása jelentősebb (12). A statin+fibrát kombinációs kezelés sokkal hatékonyabb lehet az atherogén diszlipidémia kezelésében, mint a statin monoterápia. A fibrátok közül a gemfibrozil, a fenofibrát, a ciprofibrát és a bezafibrát kerülhet alkalmazásra. A legtöbb tapasztalat és klinikai vizsgálat gemfibrozil és fenofibrát adásával van. Mivel a gemfibrozil nem adható együtt statinnal, a fenofibrát ajánlható a kombinációhoz.

ISZB-s, vagy nagy kockázatú, kevert diszlipidémiában szenvedő betegek esetén a fenofibrát+statin kombináció reális alternatíva lehet (13). Ezen kombináció nyújtotta terápiás lehetőség kedvező lipid moduláló hatását számos vizsgálat bizonyítja. A SAFARI (Simvastatin plus Fenofibrate for Combined Hyperlipidemia) tanulmányban 618 kombinált hiperlipidémiás beteget 20 mg simvastatinnal vagy 20 mg simvastatin+160 mg fenofibráttal kezeltek 12 héten keresztül. A vizsgálat során azt találták, hogy a kombinált kezelés szignifikánsan jelentősebb triglicerid és LDL-koleszterin csökkentést és HDL-koleszterinszint emelést váltott ki, mint a simvastatin monoterápia (1. ábra). Ugyanakkor a kombinációs terápia során csökkent a kicsi denz LDL aránya is (14).

*Athyros és munkatársai* 120 fő 2-es típusú, ISZB-vel nem rendelkező diabéteszes beteget kezeltek 24 hétig 20 mg atorvastatin és 200 mg fenofibrát kombinációval és jelentős, 46%-os LDL-koleszterin, 50%-os triglicerid csökkenést és 22%-os HDL-koleszterin emelkedést értek el (2. ábra) (15). *Vega és munkatársai* randomizált placebo-kontrollált tanulmányban kombinált hiperlipidémiás és metabolikus szindrómás betegeket három hónapig 10 mg simvastatin kezelésben részesítettek, majd ezt követően ugyanezek a betegek 10 mg simvastatin és 20 mg fenofibrát terápiát kaptak 3 hónapon

keresztül. A kombinált kezelés során az aterogén diszlipidémia szignifikánsan javult a monoterápiához képest (16). *Derosa és munkatársai* 48 kombinált diszlipidémias 2-es típusú ISZB-s, diabéteszes beteget 200 mg fenofibrát és 80 mg fluvastatin vagy 80 mg fluvastatin kezelésben részesítettek 1 évig. Azt találták, hogy a fluvastatin+fenofibrát kombináció szignifikánsan nagyobb mértékű LDL-koleszterin és triglicerid csökkentő és HDL-koleszterin emelő hatást fejtett ki (17). *Ellen és munkatársai* kevert diszlipidémias ISZB-s, vagy legalább 3 ISZB rizikófaktorral rendelkező betegeket kezeltek 300 mg fenofibrát, vagy 200 mg mikronizált fenofibrát+20 pravastatin, vagy 200 mg mikronizált fenofibrát+10 mg simvastatin adásával 2 éven keresztül. Vizsgálataik során azt találták, hogy a kombinált kezelés szignifikánsan kedvezőbb lipidszint változásokat eredményez (18). A felsorolt, statint és fenofibrátot alkalmazó vizsgálatokban a kombinációs kezelés biztonságosnak bizonyult.

A kombinált kezelés a vasculatúrára kifejtett kedvező hatását igazolta *Koh és munkatársai* vizsgálata is, amelyben azt találták, hogy az áramlás által mediált érfa dilatáció sokkal kifejezettebb volt atorvastatint és fenofibrátot tartalmazó terápia hatására, mint bármelyik szer monoterápiában való szedése esetén (19).

Ezek az adatok a statin+fenofibrát kombináció hatékonyságát mutatták be kombinált hiperlipidémiában. Továbbra is hiányoznak azok a kemény végpontú tanulmányok, amelyek hosszú távon is igazolják ezen kombináció kedvező hatását. Remélhetőleg az ACCORD-vizsgálat eredményei tisztázzák a még felmerülő kérdéseket. Ebben az intenzív vagy standard glükózkontroll, az intenzív vérnyomáskontroll, az LDL-koleszterinszint csökkentés vagy teljes lipidkontroll klinikai eseményekre kifejtett hatását vizsgálják mintegy tízezer 2-es típusú magas kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező diabetes mellitusban szenvedő betegen. A lipidszint csökkentésre alkalmazott simvastatin monoterápia vagy simvastatin+fenofibrát együttes adásának eredményei nagyban növelhetik a kombinált lipidabnormalitások kezelésének optimalizálásáról szóló ismere-

teinket (20). A klinikai végpontú, fibráttal történő vizsgálatok során mindenképpen említésre érdemes a FIELD study, amely közel tízezer betegen 5 éves követéssel vizsgálta a fenofibrát adásának hatását. A 2005-ben közölt vizsgálatban az elsődleges végpont, a kardiovaszkuláris események kockázata 11%-os nem szignifikáns csökkentést mutatott (21). A 2009 februárjában közölt utólagos elemzésben, amelyben a vizsgálatban résztvevő metabolikus szindrómás betegek adatait elemzik (ilyen volt a résztvevők 80%-a) az derült ki, hogy ha a beteg kiindulási triglicerid szintje 2,3 mmol/l felett volt és alacsony volt a HDL-koleszterinszint (férfiakon 1,0 mmol/l, nőknél 1,3 mmol/l alatt), akkor a kardiovaszkuláris események kockázata szignifikánsan, 27%-kal csökkent ( $p < 0,005$ ). Az abszolút kockázatot jellemző NNT, azaz egy esemény megelőzéséhez szükséges betegek száma 23 volt (22). Az eredmények lényegében a jelenlegi elképzeléseinket támasztják alá, amely szerint a fibrát adása akkor indokolt, amikor már statin adása után magas triglicerid és alacsony HDL-koleszterinszint marad.

### AZ ACIDUM NICOTINICUM ÉS STATIN KOMBINÁCIÓS KEZELÉS KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓRA GYAKOROLT HATÁSA

A niktinsav a vízoldékony B-vitaminok egyik fajtája. Már öt évtizede használjuk lipidszintcsökkentőként. Magyarországon régóta forgalomban van az acidum nicotinicum és a nikotinsav származékai közül az acipimox, amelyek nem elhúzódó felszívódásúak (23). Külföldön hozzáférhető az elhúzódó felszívódású niktoinsav, a niacin ER, amely jelentős triglycerid-, LDL-koleszterinszint csökkentő és HDL-koleszterinszint emelő (24–28) tulajdonságokkal rendelkezik, emellett csökkenti a lipoprotein (a) szintet is (24, 25, 28). Az acidum nicotinicum gátolja a zsírsejtekben a hormonszenzitív lipáz működését, csökkenti a májban a szabad zsírsav és a triglicerid termelődését, gátolja a szabad zsírsav észterifikációját és elősegíti az apolipoprotein B degradációját. Ezen kívül csökkenti az apoA1 eltávolítását a HDL-ből és

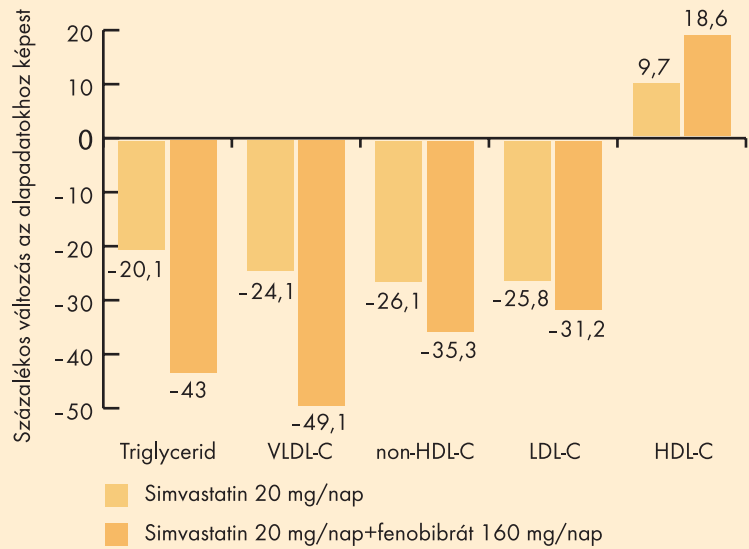
csökkenti a HDL részecskék lebontását a májban. A nikotinsav gyakori mellékhatása a bőrpír. A bőrpír kialakulásában a dermális makrofágok aktiválásán keresztül az arachidonsav termelés fokozása, a cyclooxygenáz serkentése és a prostaglandin PgE2 és PgD2 felszabadulása játszik jelentős szerepet (29). A laropirant a DP1 receptor erős és szelektív antagonistája, amely specifikusan a PGD2 DP1-re gyakorolt hatását blokkolva gátolja a niacin indukálta kivörösödést (30).

A FATS (Familial Atherosclerosis Treatment Study) tanulmányban niacin+statin niacin+epesavkötő kombinációját használták ismert ISZB-s férfiakon koronarográfiával igazolt szűkületek progressziója és a lipidszintek összefüggésének vizsgálatára és azt találták, hogy az intenzív lipidszint csökkentő kezelés mérsékli az érszűkület progresszióját (31, 32). A HATS (HDL-Atherosclerosis Treatment Study) tanulmányban niacin+simvastatin kombinációt alkalmaztak. 160 ISZB-s beteget kezeltek 3 évig, kettős vak, placebokontrollált módon. A betegek HDL-koleszterinszintje alacsony volt, férfiaknál 0,9 mmol/l alatt, nőknél 1,15 mmol/l alatt. A vizsgálat megkezdésekor és a végén angiográfiát végeztek, és elemezték a kezelés hatását a korai stenosis változására és a kardiovaszkuláris események alakulására. A betegek egyik csoportja niacin+simvastatint kapott a másik csoport niacin+placebót. A niacin+simvastatint szedő csoportban regressziót figyeltek meg, míg a simvastatint helyett placebót szedő csoportban az atherosclerosis progresszióját észlelték. Az ISZB-s, alacsony HDL-koleszterinszinttel rendelkező betegeken a niacin+simvastatin kombinációs terápia szignifikánsan csökkentette az atherosclerosis progresszióját és jelentős mértékű klinikai esemény csökkentést hozott létre (33). A tanulmány hátránya az volt, hogy a statin+niacin kombináció mellett nem használtak statin monoterápiát, így igazán nem tudták lemérni a kombinációs terápia hatását a statin monoterápiához képest. Ennek tisztázása céljából az ARBITER (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol) tanulmányban a carotis intima media vastagságát

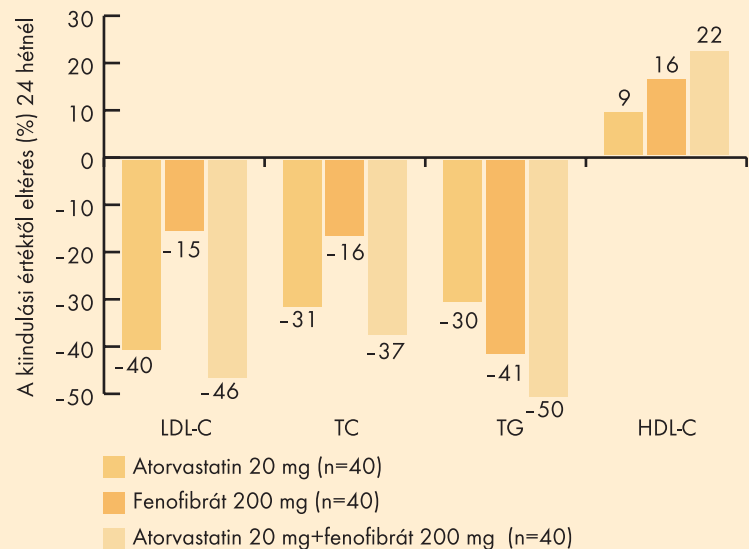
vizsgálták 167 ismert alacsony HDL-koleszterinszintű koszorúérbeteg. A betegek egyik csoportja ER (extended release) niacin+statin, a másik pedig placebo+statin kezelést kapott. 12 hónapig követték a betegeket, a carotis intima vastagságát vizsgálták. A két csoport között nem volt szignifikáns különbség sem az intima media vastagság, sem a klinikai kardiovaszkuláris események vonatkozásában (34). Hasonló felépítésűek voltak az ARBITER II- és III-tanulmányok. Az ARBITER III-vizsgálatban 12 hónappal megnyújtották a vizsgálatot, az ARBITER II-ben résztvevő 130 beteg számára és a kétéves niacin ER+statin kezelés hatékonyságát vizsgálták. Azt tapasztalták, hogy a hosszabb kezelés mellett szignifikáns volt a carotis intima media vastagságának csökkentése, a hosszú távú kombinációs kezelés csökkentette a kardiovaszkuláris rizikót (3. ábra) (35, 36).

Ahhoz, hogy ennek a kombinációs kezelésnek az egyértelmű előnyeit lássuk, további vizsgálatok szükségesek. Ezt célozza az AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High TG and Impact on Global Health Outcomes) tanulmány, amelyben 3300 vascularis betegségben szenvedő férfi és nőt vizsgálnak. A kiindulási triglicerid érték 1,7 mmol/l felett, a HDL-koleszterinszint 1 mmol/l alatt van. Négyéves követést terveznek, a tanulmány 2005 szeptemberében indult. Niacin ER 2000 mg és simvastatin 40 mg kombinációs kezelés hatását hasonlítják össze a simvastatin monoterápiával. Az elérendő LDL-célérték 2,1 mmol/l, a primer végpont az első nagy kardiovaszkuláris esemény (37). A niacin+simvastatin kezelés hatékonyságát mérik fel az első major kardiovaszkuláris eseményre a HPS2-THRIVE (Heart Protection Study 2 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events) tanulmányban, amelyben 20.000 ateroszklerotikus beteget vonnak be. A vizsgálat indulása 2007-ben volt és 4 éves követést terveznek. A niacin „flush” mellékhatását a laropipran adásával próbálják csökkenteni (38, 39). Az ARBITER 6 HALTS (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol-HDL and LDL Treatment Strategies) tanulmányban

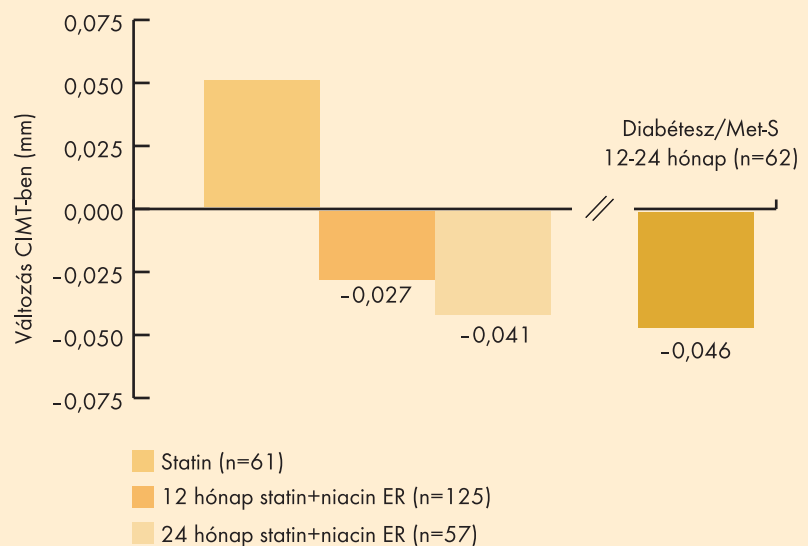
1. ÁBRA: A SIMVASTATIN MONOTERÁPIA ÉS A SIMVASTATIN+FENOFIBRÁT KOMBINÁCIÓ LIPIDHATÁSAI A SAFARI-VIZSGÁLATBAN



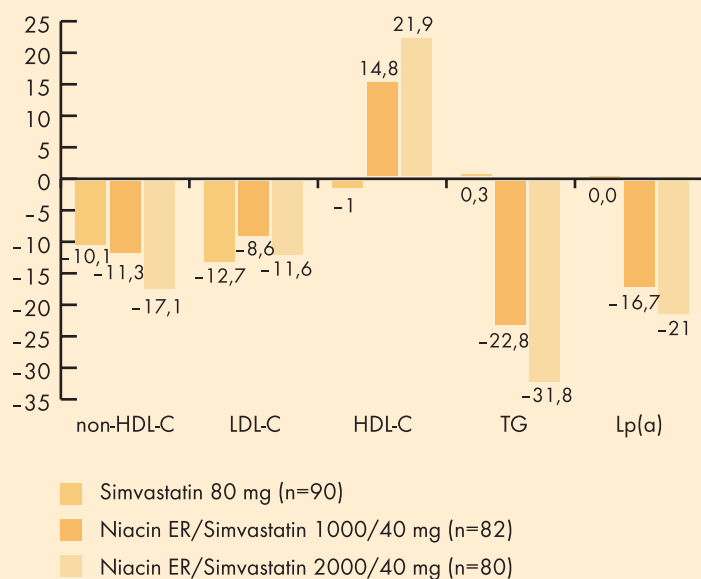
2. ÁBRA: AZ ATORVASTATIN ÉS FENOFIBRÁT LIPIDHATÁSAI MONO- ÉS KOMBINÁCIÓS TERÁPIÁBAN



3. ÁBRA: A CAROTIS INTIMA MEDIA VASTAGSÁG VÁLTOZÁSA AZ ARBITER II ÉS III VIZSGÁLATBAN



4. ÁBRA: SEACOAST II: A NIACIN ER/SIMVASTATIN KOMBINÁCIÓS KEZELÉS HATÁSA A LIPIDSZINTEKRE



4000 ISZB-s, vagy kardiovaszkuláris kockázat szempontjából ISZB ekvivalens beteget vontak be, akiknek az LDL-koleszterin értéke 2,6 mmol/l-nél kisebb, valamint a HDL-koleszterinszint férfiaknál 1,3 mmol/l, nőknél 1,4 mmol/l kisebb volt. A statin monoterápiát kiegészítik az LDL-koleszterinszint csökkentése érdekében ezetimibbel, a HDL-koleszterin emelésére niacin ER 1000 mg-al, amit 2000 mg/nap dózissal titrálunk. 14 hónap után vizsgálják a carotis intima media vastagság változását (40).

SEACOST (Safety and Efficacy of Fixed Dose Niacin ER and Simvastatin Combination Therapy) tanulmányokban a niacin ER+simvastatin fix dózisű kombinációs terápiát a simvastatin monoterápiát hasonlították össze 24 hetes randomizált klinikai tanulmányban kombinált diszlipidémias betegekben, akik non-HDL-koleszterin szintje emelkedett volt. A betegek 40 mg simvastatint kaptak 2 hétig, ezt követően a betegeket két csoportra osztották, simvastatin alacsony dózisú (20 mg) (SEACOST I), simvastatin nagy dózisú (80 mg) csoportra (SEACOST II) (41, 42). Az I-es csoport fele niacin ER 1000 mg+simvastatin 20 mg-ot, a másik fele niacin ER 2000 mg+20 mg simvastatint kapott. A II-esben a 80 mg simvastatin, valamint a niacin ER 1000 mg+simvastatin 40 mg és a niacin ER 2000 mg+simvastatin 40 mg hatását hasonlították össze. A primer végpont a

HDL-koleszterinszint változása volt. A SEACOST I-ben a niacin+simvastatin fix dózisű kombináció adása szignifikáns dózisfüggő változást eredményezett a non-HDL-, HDL-koleszterin és a triglicerid, valamint a Lp(a) vonatkozásában a 20 mg simvastatin monoterápiához képest. A 200 mg niacin ER/20 mg simvastatin csoportban 22,5%-os non-HDL-koleszterinszint, 25%-os Lp(a) csökkenés és 24,9%-os HDL-koleszterinszint emelkedés jött létre (41). A fix dózisű kombinációs terápia sokkal kedvezőbb volt, mint a statin terápia, jelentős trigliceridszint csökkenést eredményezett, amely a niacin komponensnek volt köszönhető, ennek mértéke 38%-nak bizonyult a nagy dózisű csoportban. Hasonló eredményeket észleltek a SEACOST II-ben (4. ábra), amelyben a primer végpont a non-HDL-koleszterin átlagos változása volt a kiindulási értékekhez képest a 24 hetes kezelés után. 17,1%-os non-HDL-csökkenés volt a niacin ER 2000 mg+simvastatin 40 mg kezelés mellett, szemben a 10,1%-os csökkenéssel, amellyel a 80 mg simvastatin monoterápia eredményezett. Szignifikánsan és dózisfüggően javult a HDL-koleszterin, az Lp(a) és a trigliceridszint is a monoterápiához képest. A SEACOST-tanulmányok igazolták, hogy a niacin ER+simvastatin fix dózisű kombinációs terápia az aterogén lipidszintekben szignifikáns javulást eredményezett a simvastatin monote-

rápiához képest a 24 hetes kezelés során (41, 42).

## OMEGA-3 ZSÍRSAVAK

Az omega-3 zsírsavak többszörösen telítetlen zsírsavak. Szójaolaj, repceolaj, halolaj, mogyoróolaj, növényi magvak tartalmaznak nagyobb mennyiségben ilyen zsírsavakat. Ezek mintegy 30-35%-kal csökkentik a VLDL és triglycerid koncentrációt (43). Egyes vizsgálati eredmények arra mutatnak, hogy az ISZB incidenciája is csökken az omega-3 zsírsavak hatására (44).

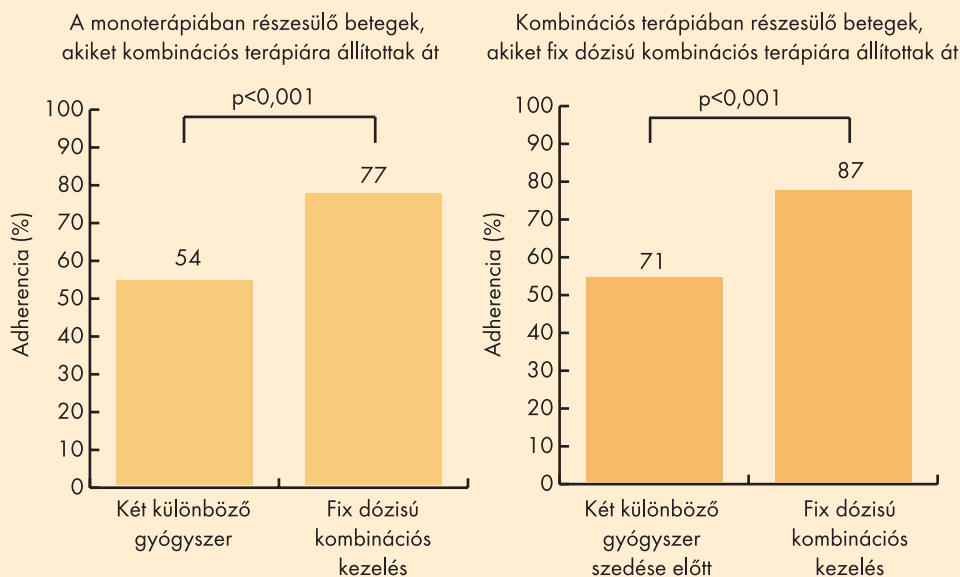
## A KOMBINÁCIÓS KEZELÉS KÖLTSÉGHATÉKONYSÁGA

Charland és munkatársai 44.351 beteg kardiovaszkuláris kockázatát modellezték és azt vizsgálták, hogy milyen hatásos a niacin ER+simvastatin, simvastatin+ezetimib kombinációs terápia, valamint a niacin ER, simvastatin, ezetimib monoterápia. A követési idő  $30 \pm 12$  hónap volt. Mindhárom lipid (LDL-, HDL-koleszterin és triglicerid) célértéket elérők aránya 18% volt (45). A niacin ER+simvastatin kombináció mellett a betegek 66,2%-ban érték el az összlipid vonatkozásban a célértékeket és a legjelentősebb kardiovaszkuláris kockázatsökkenés (38%) is ebben a csoportban volt (45). Az egészségügyi költségek modellezése során a 20 mg simvastatin monoterápiához képest az alacsony dózisű niacin ER+simvastatin (1000 mg/20 mg) kombinációban 8,8%-os csökkenést találtak. A nagy dózisű niacin ER+simvastatin (2000 mg/40 mg) kombinációban 11%-os költségcsökkenést számítottak a 80 mg simvastatin monoterápiához képest (46).

## A KOMBINÁCIÓS KEZELÉS ÉS A BETEGEK GYÓGYSZERSZEDÉSI EGYÜTTMŰKÖDÉSE

Az olyan idült betegségek esetén, mint a hipertónia, a diszlipidémia vagy a diabetes mellitus, fontos a betegek hosszú távú együttműködési készsége. Felmerül a kérdés, hogy a lipidszint csökkentő kezelésben a kötelező statin mellé adott egyéb kombinációs terápia nem rontja-e jelentősen a beteg compliance-t. Régi megfigyelés, hogy

5. ÁBRA: A FIX DÓZISÚ KOMBINÁCIÓS TERÁPIA JAVÍTJA A BETEGEK TARTÓS GYÓGYSZERSZEDÉSÉT



a betegek gyógyszereszedési fegyelmese csökken a tabletták számának növekedésével. Fix dóziskombinációs terápia csökkenti a gyógyszerek mennyiségét, egyszerűsíti a dozírozást és ezáltal elősegítheti a betegek együttműködését is (47).

Fix dózisú kombinációs terápia és két különböző gyógyszer szedéséhez való terápiahűséget vizsgálták retrospektív módon 6502 diabéteszes betegen 180 napon keresztül a kiváltott gyógy-

szerek száma alapján. Az 5. ábra bal oldali része bemutatja, hogyan változott a betegek együttműködése (adherencia) azon betegek esetében, akik monoterápiában részesültek és kombinációs kezelésre kellett átállítani. Látható, hogyha 2 különböző tablettában történt a kombináció szignifikánsan alacsonyabb volt az adherencia, mint fix dózisú tabletták alkalmazása esetén (54% és 77%,  $p < 0,001$ ). Az 5. ábra jobb oldala azt mutatja, hogy

azon betegek esetén, akik eleve kombinációs kezelést kaptak két különböző tablettával, hogyan javult az adherencia akkor, amikor fix dózisú kezelésre tértek át (71%, 87%,  $p < 0,001$ ). Tehát a kombinációs kezelés esetén, függetlenül attól, hogy monoterápia után kell-e indítani vagy már eleve két tablettát szedett a beteg, a fix dózisú kezelés lényegesen javítja a betegek együttműködését és gyógyszereszedési fegyelmét (48).

## IRODALOM

- 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.
- Grundy SM, Cleeman JI, 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.
- Grundy SM. Low-density lipoprotein, non-high-density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy. *Circulation* 2002; 106: 2526–2529.
- 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: 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.
- Paragh Gy, Sztanek F, Márk L. Reziduális rizikó és optimális lipidértékek. *Metabolizmus* 2009; 2: 83–89.
- Brandwald E. A Textbook of Cardiovascular Medicine 5. Edn. Philadelphia, Pa: WB Saunders Company. *Heart Disease* 2007; 1: 847.
- Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 4–42.
- 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. *Circulation* 2007; 115: 114–126.
- III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia. *Metabolizmus* 2008; Suppl: 3–94.
- Birjmohun 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.
- Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005; 95: 462–468.
- Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, Demetriadis DS, Kontopoulos AG. Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. *Diabetes Care* 2002; 25: 1198–1202.
- Vega GL, Ma PT, Cater NB, et al. Effects of adding fenofibrate (200 mg/day) to simvastatin (10 mg/day) in patients with combined hyperlipidemia and metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 91: 956–960.
- Derosa G, Cicero AE, Bertone G, et al. Comparison of fluvastatin+fenofibrate combination therapy and fluvastatin monotherapy in the treatment of combined hyperlipidemia, type 2 diabetes mellitus, and coronary heart disease: a 12-month, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther.* 2004; 26: 1599–1607.
- Ellen RL, McPherson R. Long-term efficacy and safety of fenofibrate and a statin in the treatment of combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 1998; 81: 60B–65B.
- Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Additive beneficial effects of fenofibrate combined with atorvastatin in the treatment of combined hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1649–1653.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)

- Clinical Trials gov web site. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00000620> 2008.
21. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–1861.
  22. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009; 32: 493–498.
  23. Kamanna VS, Kashyap ML. Nicotinic acid (niacin) receptor agonists: will they be useful therapeutic agents? *Am J Cardiol* 2007; 100: S53–61.
  24. Morgan JM, Capuzzi DM, Guyton JR, et al. Treatment Effect of Niaspan, a Controlled-release Niacin, in Patients With Hypercholesterolemia: A Placebo-controlled Trial. *J Cardiovasc Pharmacol. Ther.* 1996; 1: 195–202.
  25. Goldberg A, Alagona P, Jr., Capuzzi DM, et al. Multiple-dose efficacy and safety of an extended-release form of niacin in the management of hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1100–1105.
  26. McCormack PL, Keating GM. Prolonged-release nicotinic acid: a review of its use in the treatment of dyslipidaemia. *Drugs* 2005; 65: 2719–2740.
  27. Morgan JM, Capuzzi DM, Baksh RI, et al. Effects of extended-release niacin on lipoprotein subclass distribution. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1432–1436.
  28. Pan J, Lin M, Kesala RL, Van J, Charles MA. Niacin treatment of the atherogenic lipid profile and Lp(a) in diabetes. *Diabetes Obes. Metab* 2002; 4: 255–261.
  29. Pike NB. Flushing out the role of GPR109A (HM74A) in the clinical efficacy of nicotinic acid. *J Clin Invest* 2005; 115: 3400–3403.
  30. Paolini JF, Mitchel YB, Reyes R et al. Effects of laropiprant on nicotinic acid-induced flushing in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008; 101: 625–630.
  31. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N.Engl.J Med* 1990; 323: 1289–1298.
  32. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1583–1592.
  33. Brown BG, Stukovsky KH, Zhao XQ. Simultaneous low-density lipoprotein-C lowering and high-density lipoprotein-C elevation for optimum cardiovascular disease prevention with various drug classes, and their combinations: a meta-analysis of 23 randomized lipid trials. *Curr.Opin.Lipidol* 2006; 17: 631–636.
  34. Markwood TT, Kent SM, Coyle LC, et al. Design and rationale of the ARBITER trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol) – a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid artery intima-media thickness. *Am Heart J* 2001; 141: 342–347.
  35. Taylor AJ, Lee HJ, Sullenberger LE. The effect of 24 months of combination statin and extended-release niacin on carotid intima-media thickness: ARBITER 3. *Curr.Med Res.Opin.* 2006; 22: 2243–2250.
  36. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004; 110: 3512–3517.
  37. Cannon CP. Combination therapy in the management of mixed dyslipidaemia. *J Intern.Med* 2008; 263: 353–65.
  38. HPS2-THRIVE: Treatment of High density lipoprotein to Reduce the Incidence of Vascular Events. <http://controlled-trials.com/isrctn/pt/29503772> 2007.
  39. Clinical Trials. gov. Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events HPS2-THRIVE. [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00461630](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00461630) 2007.
  40. Devine PJ, Turco MA, Taylor AJ. Design and rationale of the ARBITER 6 trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol)-6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis (HALTS). *Cardiovasc Drugs Ther.* 2007; 21: 221–225.
  41. Ballantyne CM, Davidson MH, McKenney J, et al. Comparison of the safety and efficacy of a combination tablet of niacin extended release and simvastatin vs simvastatin monotherapy in patients with increased non-HDL cholesterol (from the SEACOAST I study). *Am J Cardiol* 2008; 101: 1428–1436.
  42. Ballantyne CM, Davidson MH, McKenney J, et al. Comparison of the efficacy and safety of a combination tablet of niacin extended-release and simvastatin with simvastatin 80 mg monotherapy: the SEACOAST II (high-dose) study. *J Clin Lipidol* 2008; 2: 79–90.
  43. Harris WS, Von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev.Med* 2004; 39: 212–220.
  44. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002; 112: 298–304.
  45. Charland SL, Quimbo R, Cziraky M, et al. Modeled achievement of optimal lipid values and associated cardiovascular event rates with extended-release niacin/simvastatin, ezetimib/simvastatin, and individual agents in a managed care population: PCV66. *Value in Health* 2007; 10: A56.
  46. Zhang B, Friedman M, Charland S, et al. A model-based analysis of the effects of intensifying lipid-altering therapy on direct medical costs of coronary heart disease events in a secondary prevention population in the United States. (poster). *Value Health* 2007; 10: A411.
  47. Bangalore S, Shahane A, Parkar S, et al. Compliance and fixed-dose combination therapy. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9: 184–189.
  48. Melikian C, White TJ, Vanderplas A, et al. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. *Clin Ther.* 2002; 24: 460–467.

## MAGYARORSZÁG LEGDINAMIKUSABBAN FEJLŐDŐ EGÉSZSÉGGKÖMUNIKÁCIÓS PORTÁLJA

Orvosoktól betegeknek, hitelesen

[www.webbeteg.hu](http://www.webbeteg.hu)

- Szakorvosok által írt, a klasszikus medicina értékeit közvetítő tartalmak,
- Friss kutatások,
- Prevenációs tartalmú cikkek,
- Betegségekkel kapcsolatos edukációs tartalmak
- Életmód tanácsok.

