

LDL-koleszterinszint-csökkentő két kezelési stratégia, a „cél szint” és a „cél %” hatásosságának összehasonlítása a hétköznapi gyakorlatban – Az ATTENTION-vizsgálat

Császár Albert

MH EK Honvédkórház, II. sz. Belgyógyászati Osztály, Budapest

Levelezési cím: Prof. dr. Császár Albert, e-mail: drcsaszalb@gmail.com

Az ACC/AHA 2013-as irányelv új alapokra fektette az LDL-koleszterin (LDL-C) kezelés stratégiáját. Az evidenciaalapú vizsgálatok adatai szerint a korábbi LDL-C cél szint terápiai ajánlásoknak (2,6 és 1,8 mmol/l) vitatható alapjai vannak és csak a cél %-os LDL-C-csökkentés adatai objektívek, amelynek követelmény rendszerét fektette le az új irányelv. Ezek szerint a nagy kardiovaszkuláris rizikó csoportban a közepes hatékonyságú (30-50%-os), míg az igen nagy rizikó csoportban a nagy hatékonyságú (>50%-os) LDL-C-redukció jelenti a célértéket! 2016-ban az ESC/EAS is elfogadta ezt a kezelési megközelítést alternatív lehetőségként.

Vizsgálatunkban a kétféle kezelési stratégia cél érték elérési sikerességét elemeztük a hétköznapi gyakorlatban. 5652 hypercholesterinaemiás beteg esetében 4302 betegnél a cél szint, míg 1350 egyénnél a cél %-os csökkentési stratégia került bevezetésre. A kezelő orvosok szabadon választhatták meg a dózisokat és a célkezelési formát. A 12 hónapos tanulmány során három kontrollvizsgálat történt.

A százalékos LDL-C-szint csökkentési stratégia egyértelműen sikerebb volt, azaz nagyobb cél érték elérési arányt hozott specifikusan a nagy kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező, statinkezelésben még nem részesült betegcsoportban, mint a cél szint-elérés eredményessége. Magasabb kiindulási LDL-C-szint esetén nagyobb a 30-50%-os cél abszolút értéke, így elérhetősége is könnyebb. Miután a nagy kockázatú, statin-naív betegekben a statint szedőkhöz képest lényegesen nagyobb kiindulási LDL-C-koncentráció volt, ez magyarázza a célszázalékos stratégia sikerességét. Megfigyelésünk szerint a cél érték elérése tekintetében a célszázalékos stratégia előnyben részesítése a legtömegebb számú betegcsoportban, azaz a nagy kockázatú, statinkezelést még nem kapott populációban ajánlott és itt is érdemes az ESC/EAS által ajánlott 50%-os redukciót teljesíteni, amely már plakk-regressziót is jelent.

Kulcsszavak: statinterápia, százalékos LDL-koleszterin-csökkentés, ACC/AHA és ESC/EAS irányelv

Two LDL-cholesterol lowering strategy: comparison of the efficacy of the treat-to-target and the percent LDL-C reduction in the everyday clinical practice - ATTENTION Trial

The 2013 ACC/AHA guidelines fundamentally reformed our LDL-cholesterol-lowering (LDL-C) strategies. The data from the evidence based trials suggest that the previous treat-to-target recommendations (2.6 and 1.8 mmol/L) are controversial. Only the percent LDL-C reduction is an objective measure, the new guidelines established the basis of this new concept. As a conclusion in the high cardiovascular risk group moderate intensity (30-50%) and in the very high risk group high intensity (> 50%) LDL-C reduction is the therapeutic target. In 2016 the ESC/EAS adopted this approach as an alternative option.

In our study we evaluated the efficacy of the two therapeutic approach in the everyday clinical practice. 5652 patients with hypercholesterolemia participated, 4302 patients were treated in the treat-to-target group, and 1350 patients in the percent LDL-C group. During the 12 month of the study patients attended in 3 evaluation.

The percent LDL-C reduction strategy was apparently more successful, higher proportion of the patients reached the therapeutic target in the statin naïve high cardiovascular risk group, compared to the treat-to-target group. Higher LDL-C levels are accompanied by higher 30-50% LDL-C reduction absolute value, we can reach it easier. The statin naïve patient had a higher baseline LDL-C level compared to the statin pre-treated patients, which can be an explanation of the success of the percent LDL-C reduction strategy.

According to these results, the percent LDL-C reduction strategy should be preferred in the high risk, statin naïve patient group, and the ESC/EAS recommended 50% reduction should be reached, which can induce plaque regression.

Keywords: statin therapy, percent LDL-C reduction, ACC/AHA guidelines, ESC/EAS guidelines

2013-ban ismertették először az új USA-beli (ACC/AHA társaságok által jegyzett) koleszterinkezelési irányelvet. Az ajánlás szerint mérsékelt és nagy intenzitású statinterápia alkalmazása javasolt, szemben a korábbi cél LDL-koleszterin (LDL-C) szintek használata helyett (1). Az állásfoglalás egyértelműen leszögezi, hogy a keményvégpontú, evidenciaként használható nagy vizsgálatok részletesebb áttekintése alapján nincs arra bizonyíték, hogy milyen célszintet kellene alkalmaznunk, hiszen célszintre történő kezelés, avagy különböző célszintek elérésének összehasonlítása, továbbá – három vizsgálatról eltekintve – különböző dóziserősségek összevetése sem történt meg. Ennek alapján a dokumentum egyértelműen a statinterápia intenzitási fokozatait tartja az eddigi adatok alapján használhatónak, azaz a nagy intenzitású LDL-C szintjének legalább 50%-os, míg a mérsékelt intenzitás 30% és 50% közötti redukciót határoz meg. Az ajánlás tehát szemben áll a korábbi ATP III alapelveivel. A 2016-ban újjá alkotott európai (ESC/EAS-társaságok) dyslipidaemia kezelés irányelve már alternatívaként az 50%-os csökkentés használhatóságát elfogadja (2).

A cél % alkalmazása esetén a nagy hatékonyságú statincsoportba az atorvastatin 40 és 80 mg és a rosuvastatin 20 és 40 mg dózisa tartozik és ez az igen nagy kockázatú egyének kezelését célozza. Ebben az esetben tehát, ha a kisebb dózissal kezdjük el a kezelést, majd a három, vagy a hat hónapos kontroll során a kívánt 50%-os LDL-C-szint mérséklődés nem teljesülése esetén egy lépéssel adhatjuk a maximális dózist, amelynek szükség szerint mielőbbi elérése minden irányelv szerint a legfontosabb! Az egylépcsős titrálás előnye, hogy lecsökkenti a többszörös kontroll labormérések és a feltitralási folyamatok számát. Ismert, hogy az ide tartozó, szekunder prevencióra szoruló betegek a legveszélyeztetettebbek és a leginkább a terápiára szorulóak. Ebben a rizikócsoporthoz az USA-beli és az európai irányelvek szerint a maximálisan szükséges statinterápiát kellene elérnünk. A %-os csökkenés alkalmazása esetén ehhez sokkal gyorsabban tudunk eljutni a feltételezések szerint.

Vizsgálatunk célja az volt, hogy mind a nagy, mind az igen nagy kardiovaszkuláris (KV) veszélyeztettségű egyénekben összehasonlítsuk a két stratégia révén elérhető sikeresség arányát. (Etikai engedély száma: ETT TUKEB 457/2014/EKU)

Módszerek

Betegek

A vizsgálatot 583 háziorvos és 101 szakorvos végezte, akik 5652 hypercholesterinaemiás beteget vontak be (1., 2. táblázat). Az átlagéletkor 60,6 év, míg a nemek arányát tekintve 48% férfi és 52% nő volt. Mind az átlagéletkor, mind a férfi és női arány a két kezelési ágon közel azonos volt.

A betegek részben frissen felfedezett hypercholesteri-

1. TÁBLÁZAT. A nagy rizikóval rendelkező betegek adatai

		Nagy kockázat/CV tünetektől mentes nagy kockázat	
		Cél-szintre kezelés	Százalékos csökkentés
Összes n		3452	1130
Életkor	Átlag	60,0	60,2
	Medián	61	61
	SEM	0,18	0,30
Nem (%)	Férfi	45	48
	Nő	55	52
Dohányzik-e (%)	Soha nem dohányzott	58	52
	Legalább egy éve hagyta abba	19	23
	Egy éven belül hagyta abba	6	7
	Jelenleg is dohányzik	18	18
Diabetes mellitus 2-es típus (%)	Igen	18	19
	Nem	82	81
Hipertónia (%)	Igen	70	73
	Nem	30	27
Korábbi kezelés (%)	terápia-naiv, új beteg	71	70
	Kezelt beteg, célértéket nem érte el	29	30
Összkoleszterin	Átlag	6,4	6,6
	Medián	6,5	6,6
	SEM	0,02	0,03
LDL	Átlag	4,1	4,3
	Medián	4,2	4,36
	SEM	0,02	0,04
HDL	Átlag	1,5	1,5
	Medián	1,3	1,3
	SEM	0,01	0,02
Triglicerid	Átlag	2,2	2,4
	Medián	2,1	2,2
	SEM	0,02	0,03
Vércukor	Átlag	5,7	5,8
	Medián	5,5	5,5
	SEM	0,02	0,04
SGPT	Átlag	28,0	29,3
	Medián	26	27
	SEM	0,3	0,5
SGOT	Átlag	27,8	29,3
	Median	25	27
	SEM	0,3	0,4
CPK	Átlag	94	96
	Medián	87,5	86,5
	SEM	1,8	3,2
eGFR	Átlag	76	77
	Medián	79	80
	SEM	0,3	0,6

2. TÁBLÁZAT. Az igen nagy rizikóval rendelkező betegek adatai

		Igen nagy kockázat	
		Cél-szintre kezelés	Százalekos csökkenés
Összes n		850	220
Életkor	Átlag	62,8	63,7
	Medián	64	65
	SEM	0,31	0,66
Nem (%)	Férfi	55	57
	Nő	45	43
Dohányzik-e (%)	Soha nem dohányzott	49	46
	Legalább egy éve hagyta abba	25	29
	Egy éven belül hagyta abba	7	7
	Jelenleg is dohányzik	19	19
Diabetes mellitus 2-es típus (%)	Igen	41	40
	Nem	59	60
Hipertónia (%)	Igen	85	84
	Nem	15	16
Korábbi kezelés (%)	Terápia-naiv, új beteg	44	38
	Kezelt beteg, célértéket nem érte el	56	62
Összkoleszterin	Átlag	6,1	6,2
	Medián	6,1	6,2
	SEM	0,04	0,08
LDL	Átlag	3,8	3,9
	Medián	3,95	3,845
	SEM	0,04	0,09
HDL	Átlag	1,4	1,5
	Medián	1,2	1,2
	SEM	0,03	0,07
Triglicerid	Átlag	2,4	2,5
	Medián	2,12	2,2
	SEM	0,05	0,10
Vércukor	Átlag	6,6	6,6
	Medián	6	6
	SEM	0,07	0,15
SGPT	Átlag	28,7	32,6
	Medián	26	27
	SEM	0,5	2,4
SGOT	Átlag	28,6	31,6
	Medián	26	27
	SEM	0,5	2,6
CPK	Átlag	113	98
	Medián	104	90
	SEM	3,5	6,8
eGFR	Átlag	74	72
	Medián	75	75
	SEM	0,6	1,3

naemiások voltak, részben olyan korábban statint szedőkből állt, akik nem érték el a kívánatos célszintet. A kockázati besorolás a hazai konszenzus ajánlás alapján történt (3). A célszintre történő kezelési formában 4302 beteg, míg a %-os csökkentési ágon 1350 egyén vett részt. A rizikóstratifikációt tekintve a nagy kockázatú, KV-tünettől mentes csoport száma lényegesen meghaladta az igen nagy kockázatú betegek számát. A célszintre kezelésnél az igen nagy kockázatú betegcsoport 19,8%, míg a %-os csökkenésnél 16,3% megoszlást mutatott. A kezelés rosuvastatinnal történt és a rizikóstatusz, valamint a kiindulási LDL-C-szintek alapján a korábbi tapasztalatainknak megfelelően kezdő dózisválasztási ajánlást állítottunk össze mind a két stratégiai ágon (3., 4. táblázat). Figyelembevételre került, hogy az illető már korábban részesült-e statinkezelésben, hiszen ebben az esetben nagyobb dózisok alkalmazása célszerűbb.

3. TÁBLÁZAT. Célszint-kezelés – javasolt kezdődózisok

Rizikóstatusz	Kezelési statusz	LDL-C mmol/l	Rosuvastatin dózis
Nagy rizikó ¹ Cél: <2,6	Kezeletlen	2,6–3,5	10 mg
		>3,5	20 mg
	Egyéb statinnal kezelt	>2,6	20 mg
Igen nagy rizikó ² Cél: <1,8	Kezeletlen	1,8–2,6	20 mg
		>2,6	40 mg
	Egyéb statinnal kezelt	>1,8	40 mg

¹Nagy kockázat: ateroszklerózis, DM, BKI 0,9, közepesúlyos krónikus vesebetegség, súlyos CV-rizikófaktor önállóan (RR>180/110 Hgmm, BMI>40 kg/m², atherogén dyslipidaemia, metabolikus szindróma)
²Igen nagy kockázat: AMI, ACS, stroke/TIA, aorta aneurizma, PAD, DM célszervkárosodással, súlyos krónikus vesebetegség

4. TÁBLÁZAT. Cél % kezelés – javasolt kezdődózisok

Rizikóstatusz	Kezelési statusz	Rosuvastatin dózis
<i>Közepes hatékonyság:</i> diabétesz, primer prevenció: 2 rizikófaktor Cél: 30-50%-os LDL-C-redukció	Kezeletlen	10 mg
	3 havi kezelés után LDL-C-redukció<30%	20 mg
	egyéb statinnal kezelt LDL-C-redukció<30%	20 mg
<i>Nagy hatékonyság:</i> szekunder prevenció, fam. hypercholest., diabétesz+2 rizikófaktor, primer prevenció: 3 rizikófaktor Cél: >50 %-os LDL-C-redukció	Kezeletlen	20 mg
	3 havi kezelés után LDL-C-redukció<50%	40 mg
	egyéb statinnal kezelt LDL-C-redukció<50%	40 mg

Természetesen ezek csak támpontok voltak, semmiféle kötelező kezdő dóziszválasztás, avagy dóziszváltásra vonatkozó utasítás nem szerepelt, az orvosok teljesen függetlenül döntöttek a kezelés menetéről (dózisiról, stratégiáról)!

A tizenkét hónapig tartó vizsgálat során a második és a hatodik hónapban történt kontrollvizsgálat, míg a tizenkettedik hónapban a záró mérésekre került sor. A kontrollok során a lipidparaméterek mellett SGPT és SGOT májenzimek, a CK és a kreatinin értékét is követtük, természetesen a gyógyszereszedéssel kapcsolatba hozható panaszok fennállását is regisztráltuk.

A vizsgálat célja a két kezelési stratégia esetében a sikeresség arányainak megállapítása. A célszintre történő kezelésnél a nagy kockázatú, KV-tünetektől mentes populációban a 2,6 mmol/l alatti, az igen nagy kockázat esetében pedig az 1,8 mmol/l alatti LDL-C-érték elérése jelentette a sikerességet. A %-os csökkenésnél a nagy kockázatú, KV-tünetektől mentes csoportban a 30% és 50% közötti, míg az igen nagy kockázatnál az 50%-nál nagyobb LDL-C-szint-redukció felelt meg eredményesnek.

Statisztikai analízis

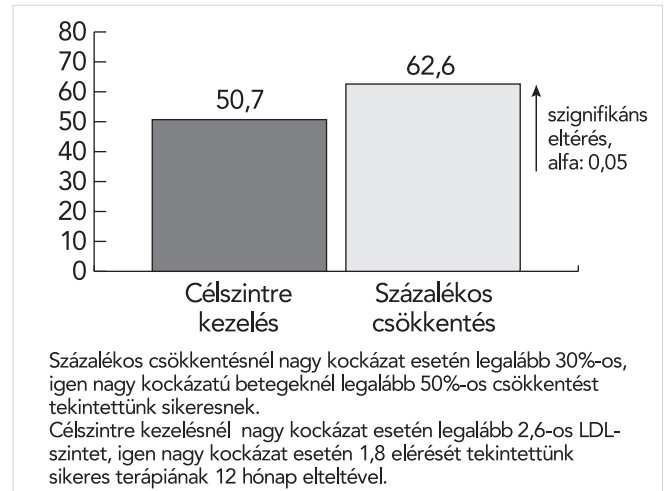
Az átlagok összevetésekor SPSS modultáblák használata történt és az összehasonlítás során t-tesztet Bonferroni-korrekcióval végeztünk, a szignifikanciaszint: Alfa: 0,05. A megoszlások és arányok összevetése során SPSS táblamodulok alkalmazása révén az összehasonlításkor z-tesztet használtunk Bonferroni-korrekcióval, szignifikanciaszint: Alfa: 0,05. Bizonyos esetekben (pl. májfunkciónál) páros t-tesztet használtunk.

Eredmények

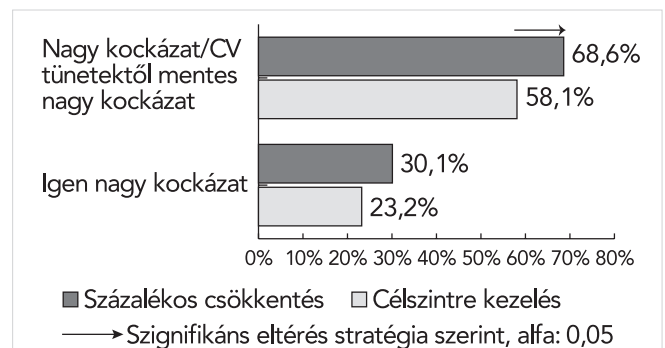
A sikeres terápiai aránya a kockázati szintektől függetlenül a százalékos csökkentés esetében 62,6%, míg a célszintre kezelés esetében 50,7% volt, amely különbség szignifikánsnak bizonyult (1. ábra). A kockázati szintek figyelembevétele esetén az igen nagy kockázat során a százalékos csökkentés 30,1%-ban, míg a célszintre kezelés 23,2%-ban volt sikeres, amely eltérés nem szignifikáns. A nagy kockázatú, KV-tünetektől mentes beteganyagban a százalékos csökkenés 68,6%, míg a célszintre kezelés 58,1% volt, amely eltérés szignifikánsnak bizonyult (2. ábra). Ez azt jelenti, hogy elsődlegesen a nagy kockázatú betegek esetében jelent előnyt a százalékos csökkentési stratégia alkalmazása.

Elemeztük a két terápiai stratégia vonatkozásában a célértékek elérésének arányát, azaz a sikerességet a kiindulási LDL-C-szint függvényében is (3. ábra). 3,5 mmol/l LDL-C-szint feletti tartományban egyértelműen a %-os csökkenés sikeressége szignifikánsan nagyobb volt, mint a célszintre kezelés során. Látható, hogy a kiindulási LDL-C-érték emelkedésével pár-

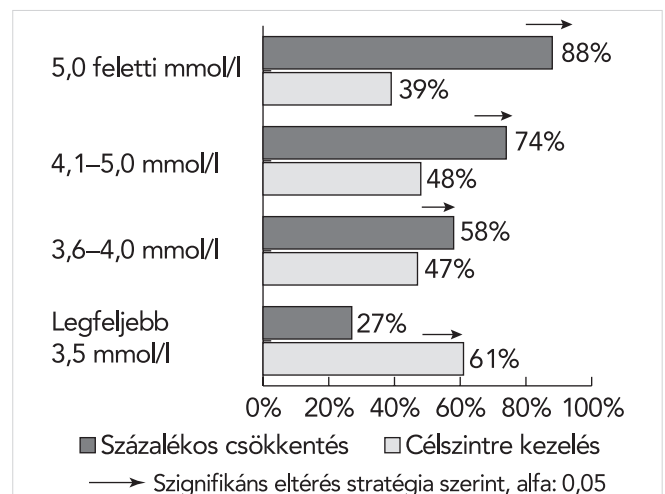
huzamosan nő a %-os kezelés sikeressége. Ennek részben az az oka, hogy a %-os sikeresség esetében az LDL-C-szint emelkedésével az 50%-os célérték is egyre nagyobb koncentrációértéket jelent, így az erre történő csökkentés egyre könnyebb, mint a célszintnél



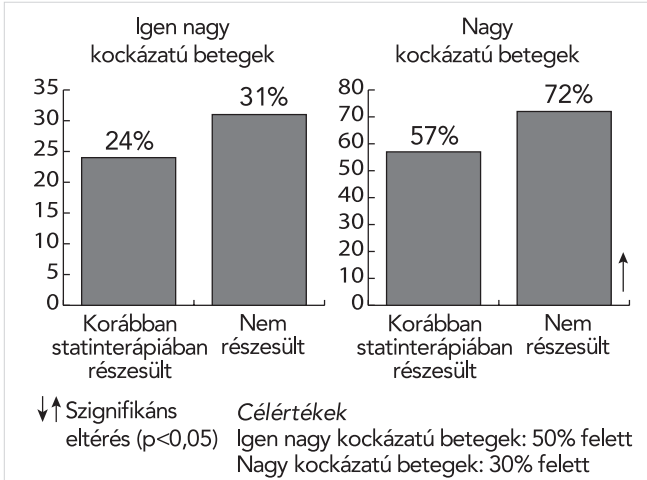
1. ÁBRA. Sikeres terápiai aránya stratégia szerint (%)



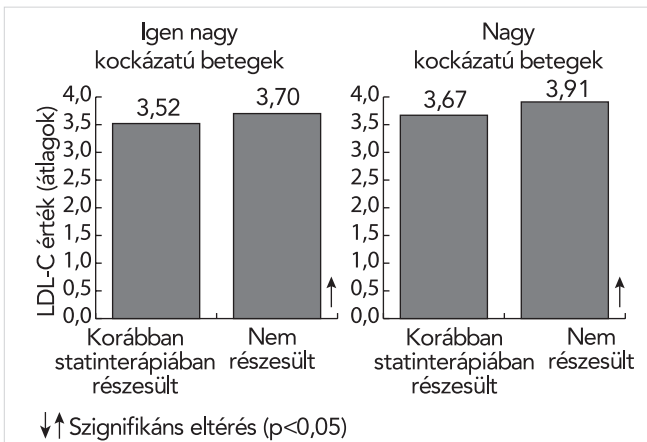
2. ÁBRA. Sikeres célérés aránya kockázati besorolás szerint (%)



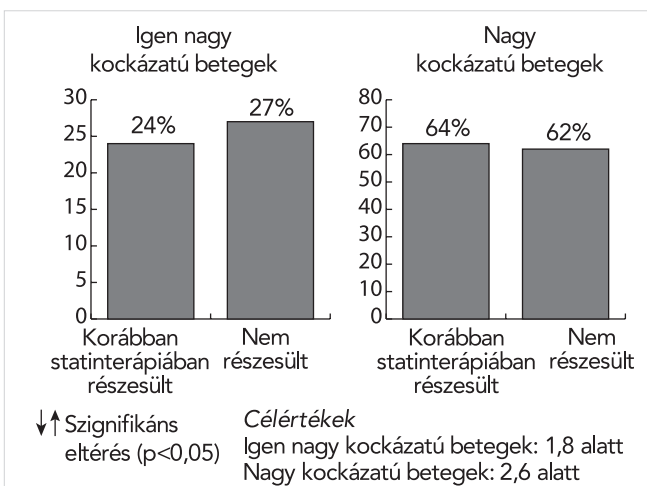
3. ÁBRA. Sikeres terápiai stratégia LDL-C-koncentráció szerint (%)



4. ÁBRA. A célértéket elérő betegek aránya a terápiás cél, a kockázati kategória és a korábbi statinterápia alkalmazása szerint. Célszázalékos kezelés / 12. hónap



5. ÁBRA. Kiindulási átlag LDL-C-szint (mmol/l) – kockázati kategória/korábbi statinterápia

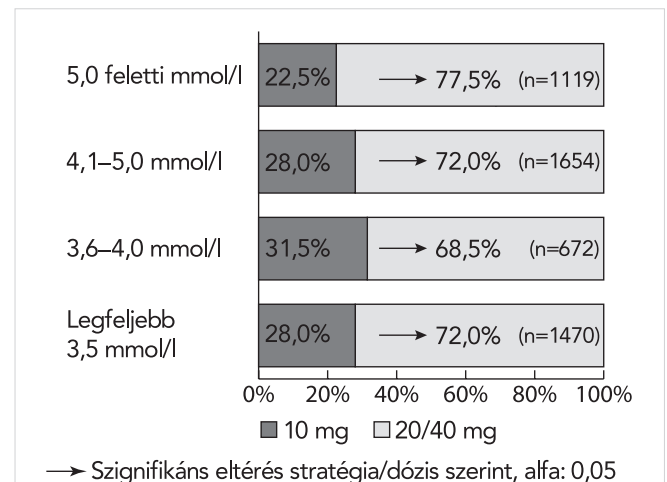


6. ÁBRA. A célértéket elérő betegek aránya a terápiás cél, a kockázati kategória és a korábbi statinterápia alkalmazása szerint. Célszintre kezelés/12. hónap

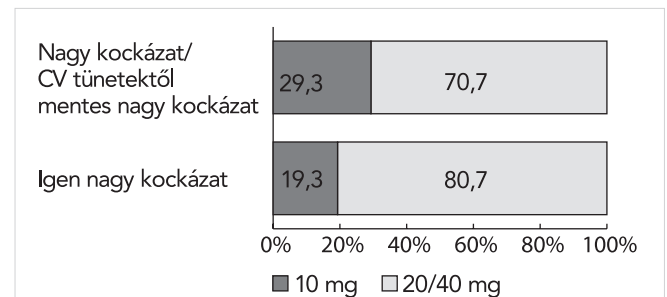
lévő konstans 2,6 vagy 1,8 mmol/l célértékre történő redukció.

A további részletező analízis alapján a nagy kockázatiak esetében a célszázalékos csökkenés jobb eredményessége a statinnal nem kezelték körében volt megfigyelhető (4. ábra), amely a nagyobb kiindulási LDL-C-szint tényével magyarázható, hiszen a már kezeltéknél érhető módon alacsonyabb értékek figyelhetők meg (5. ábra). Az igen nagy kockázatúaknál is a statin-naiv betegek kiindulási LDL-C-szintje magasabb, amely szintén megnyilvánul a nagyobb – bár a szignifikancia határát el nem érő – célértéket elérők arányában (5. ábra). A célszint-stratégia során az előzetes statinkezelésnek nincs jelentősége (6. ábra).

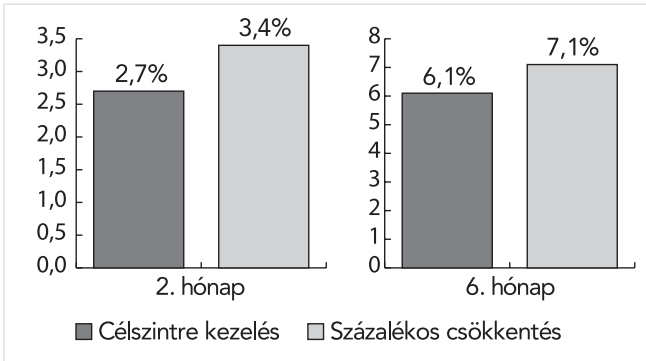
Az alkalmazott dózisokat áttekintve azt láthatjuk, hogy a 10 mg-os kezdő dózis az összevont a 20 és 40 mg-os nagyobb dózisokhoz képest egy kisebb arányt képvisel (miután a 40 mg adása 10-11% körül fordult elő, így célszerűbb volt a 20 és a 40 mg-os dózisokat összevonnival) (7. ábra). A megoszlás közel 30% vs. 70% és az 5 mmol/l LDL-C-szint fölötti tartományban még dominánsabbá válik a 20 és 40 mg adása. A dózismagyságot befolyásolta a kockázati besorolás is, így azt láthatjuk, hogy igen nagy kockázat esetén jóval nagyobb volt a 20 és 40 mg-ot kapók aránya (8. ábra).



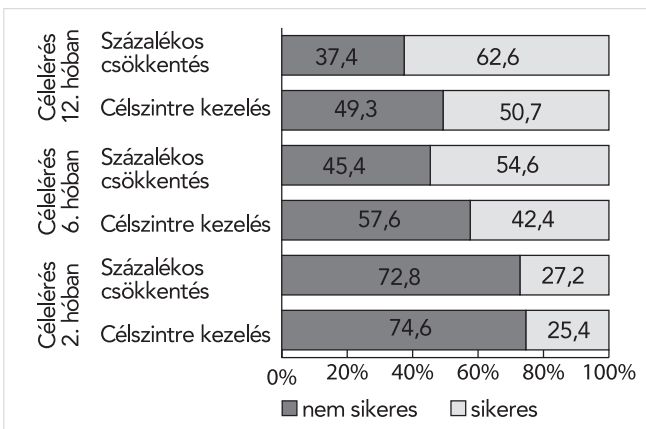
7. ÁBRA. Dózismegoszlás LDL-C értéke szerint



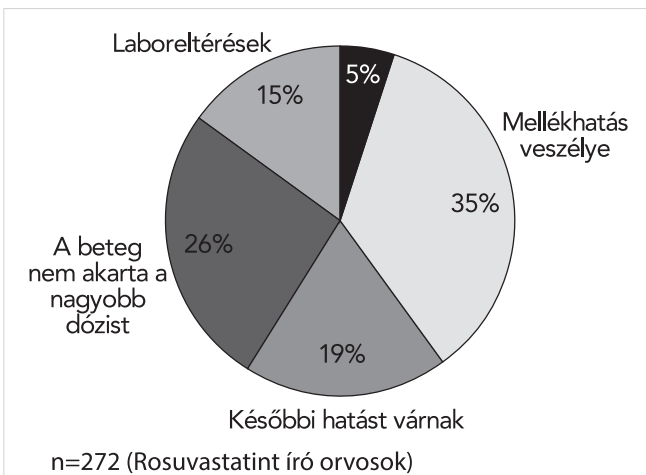
8. ÁBRA. Kockázati besorolás hatása a dózismagyságra (%)



9. ÁBRA. Dózisemelő aránya a célértéket el nem érők körében



10. ÁBRA. Sikeres és sikertelen terápiák aránya terápiás stratégia és időszaki bontás szerint



11. ÁBRA. Az Ön tapasztalata/meglátása szerint miért nem kerül az esetek egy részében emelésre a statin dózisa, ha a beteg nincs célértéken?

szedők hányada kisebb volt a célszint kezelési ágon (58% vs. 64%), ezzel szemben a 40 mg használata jelentősen nagyobb volt a célszint-stratégia esetén (16% vs. 12%), amely arányok nem szolgálnak magyarázatul. A következő kérdéskör a dózisemelés elemzése. A második hónapban láthattuk, hogy a sikeres kezelések aránya kb. 30%, tehát a 70%-ot kitevő célértéket el nem érők körében várható lett volna a dózisemelés. Sajnálatos, hogy az erre szoruló nagyszámú beteganyagban belül mindössze 3%-ban történt dózisemelés. A hatodik hónapban a betegek felében már sikeres a terápia, de a célértéket el nem érők csoportjában mindössze 6-7%-ban történt csak emelés (9. ábra).

A kezelési stratégia és a sikeresség a kontrollmérések függvényében azt mutatja (10. ábra), hogy a második hónapban mind a két ágon a sikeres kezelések aránya 25-27% körül mozog. A hatodik hónapban már jelentősen emelkedik és a tizenkettedik hónapban a korábban már említett 63% és 51% arányok láthatóak a százalékos csökkentés javára.

Érdekes adat, hogy a csekély arányban történt dózisemelés ellenére a tizenkettedik hónapig folyamatosan növekedett mindkét stratégiai ágon a célértéket elérők aránya. A dózisemelés hiánya ellenére lévő sikeresség felveti a gyógyszer-szedés kapcsán idővel fellépő hatásösszegződés lehetőségét, vagy esetleg a perzisztencia javulásával magyarázható.

Elméletileg szóba jön a nem statin lipidcsökkentő szerek modifikáló hatása. Adataink szerint mindkét stratégia ágon ezek alkalmazási aránya csekély volt és nem különbözött (3,8% vs. 3,3%).

Külön fejezetet érdemel a mellékhatások jelentkezésének kérdése. A SGOT-értékeknél a normál felső határérték háromszorosát meghaladó esetek aránya 0,2%, míg ugyanez az SGPT esetében 0,3% volt és a két kezelési stratégiai ágat tekintve nem volt eltérés. A vizsgálatban résztvevők között nem történt terápia-felfüggesztés CK-emelkedés, vagy izomlázra utaló panasz miatt.

A dózisemelés elmaradását jelző adatok birtokában egy utólagos kérdőíves felmérést végeztünk a vizsgálatban résztvevő orvosok között. A 11. ábra mutatja, hogy a dózisemelés elmaradásának okaként elsődlegesen a mellékhatás veszélye szerepel, jóllehet láthattuk, hogy a májenzim-emelkedések szinte alig fordultak elő. Másik magyarázatul szolgált, hogy a beteg nem akarta a nagyobb dózist, amely mindenképpen figyelemfelhívó és jobb kommunikációval talán kivédhető. Közel 20%-ban szerepel, hogy későbbi hatást várnak, ami érdekes módon az adatok szerint tényszerű volt.

Megbeszélés

Az LDL-C %-os csökkentésének jelentőségével kapcsolatban az egyik legkiemelkedőbb megfigyelés a REVERSAL-vizsgálat kapcsán történt (4). A pravasta-

A kezdő dózisok áttekintésekor felvetődik, hogy a cél-százalékos stratégiában részesülők esetében a nagyobb adag magyarázza-e a jobb hatékonyságot. Az analízis azt mutatta, hogy a 12. hónapban a 10 mg dózis aránya nem volt eltérő (25% vs. 23%). A 20 mg-ot

tin 40 mg és az atorvastatin 80 mg dózisok összehasonlítását végezték el és intrakoronáriás ultrahanggal (IVUS) követték a plakkok sorsát. Ennek kapcsán került megállapítására, hogy az atorvastatin esetében a plakk-regresszió akkor következett be, ha a kiindulási LDL-C-szintet legalább 50%-kal csökkentették. Ez az adat a későbbiekben több irányelvbe is bekerült, így többek között a korábbi európai ESC/EAS állásfoglalásba is, mint igen nagy kockázat esetén szereplő alternatív cél.

Nagy horderejű volt a 2013-ban született ACC/AHA-irányelv (1), amelynek a kidolgozása során kiderült, hogy az evidenciák csak a %-os LDL-C-csökkenés és a párhuzamosan megjelenő %-os KV-esemény-redukció között állapítható meg. Az eddigi megalkotott randomizált kontrollált vizsgálatok során nem történt célszint-kitűzés és ezek összehasonlítása sem.

2014-ben az angol NICE intézet által megfogalmazott dyslipidaemia kezelési irányelv (5) is azt hangsúlyozza, hogy az ismert KV-betegségben szenvedők esetében maximális dózisú statint (pl. atorvastatin 80 mg) kell alkalmazni és a nem-HDL-koleszterin csökkentésében legalább 40%-os eredményt kell elérni, amelyet a kezelés harmadik hónapja során szükséges ellenőrizni. Tehát ez az állásfoglalás is a konkrét célszintektől eltekint.

A legújabb ESC/EAS-irányelv (2016) szerint is az igen nagy kockázatú és a nagy kockázatú betegek esetében a bizonyos kiindulási LDL-C-határok esetén alternatív módon legalább 50%-os LDL-C-redukció ajánlott (2).

Mindezek arra utalnak, hogy a %-os csökkenés alkalmazása a koleszterincsökkentő kezelések során mindenképpen létjogosult és alternatívaként szerepel. Nemrég jelent meg egy tanulmány, amely – bár retrospektív módon – összehasonlította a %-os és a célszintre történő kezelés jelentőségét a KV-események megelőzése szempontjából (6) három nagy statinvizsgálat adatai alapján (TNT, IDEAL, SPARCL). A betegeket a cél LDC-szintek szerint (<1,8 vs. >1,8 mmol/l) és a cél %-os LDL-redukció (<50% vs. >50%) elérése alapján csoportosították. A primer végpont a nagy KV-esemény volt és a járulékos prognosztikai értéket hasonlították össze, amelyet Cox proporcionális kockázati modellel elemeztek. A közel 14 000 beteget felölelő tanulmány adatai szerint a %-os LDL-C-redukció jelentősége szignifikánsan meghaladta a kívánatos LDL-C-szintre történő kezelés szerepét. Erre utal, hogy az <1,8 mmol/l terápiás LDL-C-szinttel rendelkező betegek körében elemezték az 50%-os LDL-C-csökkenést elérők és nem elérők sorsát. Egyértelműen további KV-előny jelentkezett, akiknél a csökkenés mértéke egyúttal elérte, vagy meghaladta az 50%-ot. Ugyanez megfordítva, azaz az 50%-os LDL-redukciót elérők, vagy azt meghaladóknak viszonylatában az 1,8 mmol/l LDL-C-szint elérése, vagy el nemérése nem jelentett további eredményességet, azaz különbséget!

A vizsgálatunk célja az volt, hogy a két terápiás stratégiát hasonlítsuk össze a kezelés sikerességét részben jelentő célérték-elérés szempontjából. Feltételezéseink szerint, ha a kezdő dózis illeszkedik a kockázati szinthez és a kiindulási LDL-C értékéhez, akkor a további titrálási lépések jóval kevesebb számúak lesznek. Ennek alapján ajánlást fogalmaztunk meg mind a célszintre, mind pedig a cél %-ra történő kezelési stratégiák kezdő dózisaival illetően.

A vizsgálatunk szerint a választott kezdő dózisok esetében a 20 mg-os dominancia nagyon fontos tény, hiszen ez az elvárásaink szerint kevesebb lépésből álló feltitrálást jelenthet. Sajnálatos viszont az a tény, hogy mind a második, mind a hatodik hónapban annak ellenére, hogy a célértéket el nem érők aránya igen jelentős volt, minimális mértékben történt csak dózisémelés.

A vizsgálat fő célkitűzése, azaz a célértékek elérésének aránya a két stratégia esetében szignifikánsan különbözött, a cél % alkalmazása során az elérés jóval nagyobb arányú volt. A %-os LDL-C-redukció sikeressége az LDL-C-szintektől is függött, azaz 3,5 mmol/l feletti értéktartományban egyre jelentősebb volt a célérték elérési aránya. A részletesebb analízisek alapján a kockázati szintek szerint is volt eltérés, mivel a nagy kockázati csoportban volt csak különbség. Tovább bontva ezt a csoportot, csak a statin-naiv betegeknek volt a %-os csökkentés sikerebb, akiknél egyébként a kiindulási LDL-C-szint jóval magasabb volt. Az igen nagy kockázatúaknál a korábbi statinszedőknél is valamelyest alacsonyabbak voltak a kiindulási LDL-C-értékek, de ez nem volt olyan mértékű, hogy a %-os csökkenés sikerességét hozza létre! Annak ellenére, hogy minimális mértékben történt dózisémelés, a célértéket elérők aránya idővel egyre több lett mind a két stratégiai ágon. Ennek oka nem ismert, de felvethető, hogy a hatásösszegződés áll a háttérben, vagy a betegek jobb atherenciája játszott ebben szerepet.

A vizsgálat eredményessége alapján kiemelkedik az eddigi hazai dyslipidaemai kezelésre vonatkozó obszervációs felmérések köréből, mivel a célszint vonatkozásában 23% és a cél % esetében 30% volt az igen nagy kockázatú betegeknek a célértékre történő kezelés sikeressége.

Az eredmények alapján hangsúlyozni szeretnénk

- a rosuvastatin 20 mg-os kezdő dózisának előnyös alkalmazását, ugyanakkor felhívjuk a figyelmet,
- a dózisémelés alacsony rátájára, a két kezelési stratégiát tekintve,
- a cél %-os csökkenés alkalmazásának eredményesebb volta a nagy kockázatú, statin-naiv betegekben mindenképpen aláhúzza alkalmazásának létjogosultságát.

Az 50%-os mértékű LDL-C-redukció evidenciaszintű plakk-regressziós következményekkel jár! Sajnálatos módon a dózisémelés csekély alkalmazása nem tette

lehetővé, hogy az egylépcsős titrálási folyamat feltételezett előnyeit kimutassuk. A vizsgálat obszervációs jellege alapján egyértelműen csak tendencia jellegű tanulságok vonhatók le, célszerűnek látszik egy olyan prospektív vizsgálatot elvégezni ahol a dózisemelések szükségessége és kontrollja szigorúbban felügyelt és akkor ítélné meg az egylépcsős titrálás létjogosultsága!

Irodalom

1. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014 Jun 24; 129(25 Suppl 2): S1–45. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a>.
2. Catapano AL, Reiner Z, et al. European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011 Jul; 217(1): 3–46.
3. VI. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus konferencia ajánlása. *Metabolizmus* 2015; (13)1: 53–55.
4. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 Mar 3; 291(9): 1071–80. <https://doi.org/10.1001/jama.291.9.1071>
5. NICE Clinical Guideline 181. Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. National Clinical Guideline Centre (UK). London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2014. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4356>.
6. Bangalore S, Fayyad R, Kastelein JJ, et al. 2013 Cholesterol Guidelines Revisited: Percent LDL Cholesterol Reduction or Attained LDL Cholesterol Level or Both for Prognosis? *Am J Med*. 2016 Apr; 129(4): 384–91. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.10.024>.