

Nagy intenzitású rosuvastatin vagy rosuvastatin/ezetimib kombinációs lipidcsökkentő terápia hatékonysága hypercholesterinaemiás, igen nagy kardiovaszkuláris rizikójú magyar betegekben – a 3T-FIGHT-vizsgálat első eredményei

Reiber István¹, Márk László², Együd Ferenc³,
Mező Izabella¹, Császár Albert⁴



A szerző
video-összefoglalója

¹Fejér Vármegyei Szt. György Egyetemi Oktató Kórház, Székesfehérvár

²Békés Vármegyei Központi Kórház, Pándy Kálmán Tagkórház, Kardiológia Osztály, Gyula

³Richter Gedeon Nyrt., Budapest

⁴Észak-pesti Centrumkórház-Honvédkórház, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Reiber István, Fejér Vármegyei Szt. György Egyetemi Oktató Kórház. 8000 Székesfehérvár, Seregélyesi u. 3.

E-mail: ireiber2@mail.fmkorhaz.hu

Célkitűzés: A 2019-es ESC/EAS-ajánlás előtt tervezett és engedélyezett prospektív, obszervációs vizsgálatunk elsődleges célkitűzése az volt, hogy igen nagy kardiovaszkuláris kockázatú, 1,8 mmol/l feletti LDL-C-szintű betegekben nagy intenzitású rosuvastatin vagy rosuvastatin/ezetimib kombinációs lipidcsökkentő terápiával 6 hónap alatt minél nagyobb arányban érjük el az 1,8 mmol/l alatti célértéket és a legalább 50%-os LDL-C-csökkenést.

Betegek: A vizsgálat 2020–2021-ben a COVID-19-járvány különböző hullámai idején 150 családorvosi és 60 szakorvosi rendelés betegein folyt. Munkánkban 3017 fő 6 hónapos terápiájának hatásosságát elemezzük, a betegek 47%-a nő volt, 55,5% kardiovaszkuláris, 35,6% cerebrovaszkuláris, 20,4% perifériás érbetegségben szenvedett.

Eredmények: A 6. hónapban a résztvevők 20,5%-a kapott rosuvastatin-monoterápiát, és 63,7%-a szedett fix dózisú rosuvastatin/ezetimib készítményt. A monoterápiát kapók 37%-a és a fix kombinációt szedők 52%-a érte el az 1,8 mmol/l alatti LDL-C-szintet. Az 1,4 mmol/l alatti LDL-C-szintet statin-monoterápiával 11%-ban, míg fix statin/ezetimib kombinációval 22%-ban sikerült elérni. A legalább 50%-os LDL-C-csökkenés aránya a csak rosuvastatin-terápián lévőkénél 32%, a fix kombinációs csoportnál 42% volt. A vizsgálatban alkalmazott lipidcsökkentőkkel összefüggő mellékhatás a 6 hónap alatt nem jelentkezett.

Következtetés: Véleményünk szerint a következetesen alkalmazott, nagy intenzitású statin és ezetimib fix kombinációs készítményekkel a betegek többségénél megvalósítható a hatásos érvédelem XXI. századi célkitűzése: a minél előbb elért, minél alacsonyabb LDL-C-szint biztosítása hosszú távon.

Kulcsszavak: rosuvastatin, statin/ezetimib kombináció, LDL-C, célértékek, érvédelem

Efficacy of high-intensity rosuvastatin or rosuvastatin/ezetimibe combined lipid-lowering therapy in Hungarian patients with hypercholesterolemia at very-high cardiovascular risk – the first results of the 3T-FIGHT study

Objective: The primary objective of our prospective, observational study, planned and approved before the 2019 ESC/EAS recommendation, was to achieve as more as possible the target value below 1.8 mmol/L and the LDL-C reduction of at least 50% by using of high-intensity rosuvastatin or rosuvastatin/ezetimibe combination therapy in 6 month in patients with very high cardiovascular risk and LDL-C levels above 1.8 mmol/L.

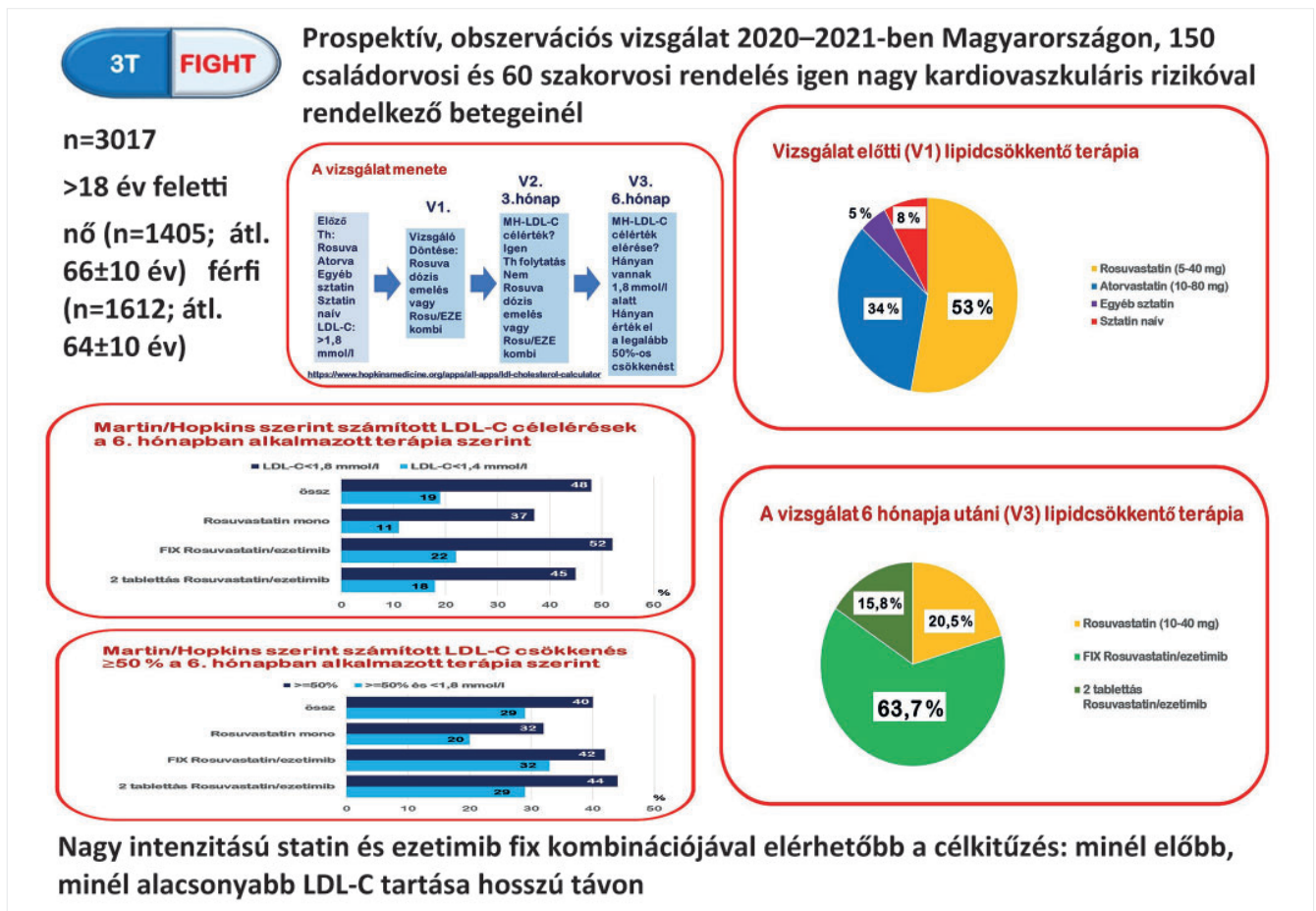
A kézirat 2023. 10. 26-án érkezett a szerkesztőségbe, 2023. 11. 13-án került elfogadásra.

Patients: In 2020–2021, during the various waves of the COVID-19 epidemic, the study was conducted on patients from 150 general practitioners and 60 specialists' offices. We analyze the effectiveness of the 6-month therapy of 3017 patients (47% female, 55.5% cardiovascular, 35.6% cerebrovascular, 20.4% peripheral vascular disease).

Results: At the 6th month 20.5% of the participants received rosuvastatin monotherapy and 63.7% took a fixed rosuvastatin/ezetimibe drug. 37% of patients on monotherapy and 52% of those taking the fixed combination reached an LDL-C level below 1.8 mmol/L. LDL-C levels below 1.4 mmol/L were achieved with statin monotherapy in 11%, while with a fixed statin/ezetimibe combination in 22%. The rate of LDL-C reduction of at least 50% was 32% with rosuvastatin monotherapy, and 42% in the fixed combination group. No side effects related to the lipid-lowering drugs used in the study occurred during the 6 months.

Conclusion: According to our opinion the 21st century goal of effective vascular protection can be achieved with the consistently applied high-intensity statin and ezetimibe fixed combination preparations in the majority of patients: ensuring the lowest LDL-C level achieved as soon as possible in long term.

Keywords: rosuvastatin, statin/ezetimibe, LDL-C, target levels, vascular protection



GRAFIKAI ABSZTRAKT – GRAPHICAL ABSTRACT

Bevezetés

Az artériás erek ateroszklerotikus károsodásában és a következményként hirtelen fellépő érkatasztrófák (miokardiális infarktus, stroke, perifériás érelzáródás) kialakulásában központi szerepet játszanak az apoli-

poprotein-B100 (apoB100) szerkezeti, felszíni fehérjét tartalmazó lipidek (1, 2). A mindennapi orvosi gyakorlatunkban az érbetegségek megelőzésében, illetve azok szekunder prevenciójában, kezelésében használatos legfontosabb lipid-rizikótényező a fiziológiáznál magasabb LDL-C-szint (3). Az elmúlt évtizedekben lefolytatott

nagy betegszámú epidemiológiai megfigyelések, genetikai összefüggések elemzése és klinikai végpontú vizsgálatok eredményei alapján a rendszeresen megújuló nemzetközi és hazai ajánlásokban fogalmazzák meg a szakemberek az erek védelmét szolgáló lipidparaméterek ideálisnak tartott szintjeit és a dyslipidaemiák kezelésének hatásos formáit (4). Az Európai Kardiológusok Társasága (ESC) és az Európai Atherosclerosis Társaság (EAS) 2019 szeptemberében kiadott közös, a rendelkezésre álló evidenciák alapján aktualizált útmutatása szerint az igen nagy kardiovaszkuláris rizikóval (INKVR) rendelkező betegekben az elérendő LDL-C-célérték 1,4 mmol/l alatt van, és egyidejűleg a kiinduláshoz képest legalább 50%-os csökkentés szükséges (II/A) (5, 6). A korábbi, a 2016-os ESC/EAS és a VII. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ajánlásában még az 1,8 mmol/l alatti LDL-C szerepelt célértékként, vagy legalább 50%-os szintcsökkenés elérése (7–9).

A 3T-FIGHT-vizsgálat

A 2018–2019-ben megtervezett, és 2019-ben, még a megújított európai ajánlás kihirdetése előtt engedélyezett prospektív, obszervációs vizsgálatunkban 1,8 mmol/l feletti LDL-C-vel rendelkező, igen nagy kardiovaszkuláris rizikójú betegek hatékonyabb lipidcsökkentő terápiára való beállítását tűztük ki célul (ETT TUKEB 36772-2/2019).

A Treatment To Target with Rosuvastatin or Free/Fix Combination of Rosuvastatin and Ezetimibe for Vascular Protection in Hungarian Hypercholesterolemic Patients (3T-FIGHT) vizsgálatba olyan igen nagy kardiovaszkuláris rizikójú betegeket vontunk be, akiknek az induló első vizit előtt az LDL-C-szintjük 1,8 mmol/l felett volt az alkalmazott lipidcsökkentő terápia ellenére vagy anélkül. A vizsgálat 2020–2021-ben a COVID-19-járvány különböző hullámai idején 150 családorvosi és 60 szakorvosi rendelés betegeinél (n=3017) folyt Magyarországon. A vizsgálatba bevonáskor a résztvevőknél előforduló betegségek: kardiovaszkuláris (ACS, AMI, CABG, stent) 55,5%; cerebrovaszkuláris (stroke, TIA) 35,6%; perifériás ateroszklerózis (PAD) 20,4%; hipertónia 86,1%; diabétesz 43,4%; krónikus vesebetegség 2,9%. Az első vizitre érkező betegek 8%-a (n=241) statinnal volt, és 53%-nál (n=1599) rosuvastatin, 34%-nál (n=1026) atorvastatin, illetve 5%-nál (n=151) egyéb statin-monoterápia szerepelt. Rosuvastatinból 40 mg-ot 13%, 30 mg-ot 4% és 20 mg-ot 57%, atorvastatinból 80 mg-ot 1,5%, 60 mg-ot 3,6% és 40 mg-ot 46% kapott a vizsgálat indulása előtt. Meglepő módon a beválasztott betegek 56%-a (n=1727) szedett nagy intenzitású statint, és annak ellenére a kiindulási átlagos LDL-C-érték $3,64 \pm 1,05$ mmol/l volt. Mivel vizsgálatunkban jelentős számú háziorvos vett részt, akik ismert módon direkt LDL-C-meghatározást finanszírozás hiányában nem kérhetnek, ezért egységesen kalkulált értékek alapján értékeltük az egyes viziteken az elért LDL-C-szinteket.

Az 1970-es évek óta használatos Friedewald-képletről (LDL-C = összkoleszterin – HDL-C – triglicerid/2,2) jó ideje tudjuk, hogy használhatósága erősen korlátozott a 2,3 mmol/l feletti triglicerid- (TG-) szintnél és az 1,8 mmol/l alatti LDL-C-tartományban. Saját elemzéseink is azt mutatták, hogy már 1,0 mmol/l éhomi TG-szinttől fölfelé a Friedewald-képlettel számolt LDL-C 0,3–1,0 mmol/l-rel alacsonyabbnak bizonyult a homogénenzim-módszerrel mért direkt LDL-C-szintnél (10). Ez a jelentős eltérés komoly következménnyel járhat a terápiás döntésünknel, mert ezáltal késhet az intenzívebb statin és/vagy a kombinációs lipidterápia bevezetése. 2013-ban *SS Martin és munkatársai* közöltek egy új LDL-C-számítási módszert (Martin/Hopkins-kalkuláció), amely tulajdonképpen egy módosított Friedewald-képlet (11). Az alapvető különbség lényege, hogy a Friedewald-képletben használatos univerzális szám (mmol/l-nél: 2,2) helyett a TG-t egy, a non-HDL-C és a TG-értékek által meghatározott, módosított számmal kell elosztani. A jelen elemzésben csak a Martin/Hopkins-képlet szerint számolt LDL-C- (MH-LDL-C-) értékeket mutatjuk, de minden viziten megtörtént a *Friedewald* szerinti LDL-C-számítás (F-LDL-C) is. A két módszer szerint kalkulált LDL-C-szintek összehasonlítása egy későbbi elemzés tárgya lesz. A lipidek (összkoleszterin (TC), HDL-C, TG) mellett meghatározásra kerültek a biztonsági paraméterek (CK, GOT, GPT), a hsCRP, az éhomi vércukor és a HbA_{1c}-értékek, valamint a vizsgálati szoftver számolta az MH-LDL-C, F-LDL-C mellett az eGFR és a remnantkoleszterin- (RC-) értékeket (1. táblázat). Az RC értékét úgy számolhatjuk ki, hogy a non-HDL-C-ből kivonjuk az LDL-C értékét.

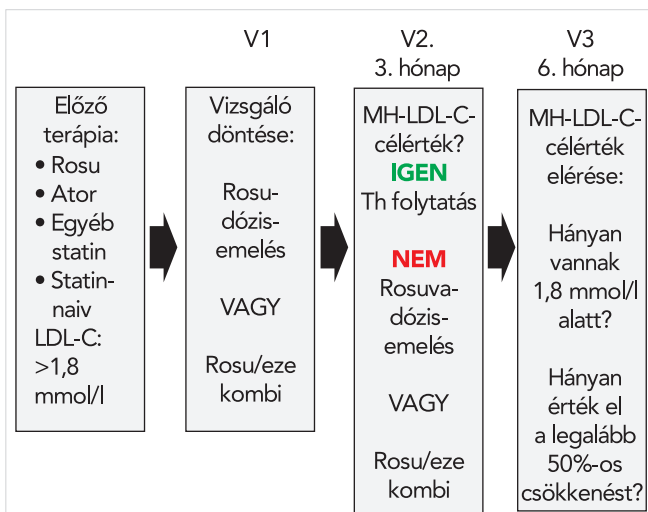
A vizsgálatban részt vevő betegek a belépés előtt beleegyező nyilatkozatot írtak alá. Az első viziten (V1) a vizsgálók a rendelkezésre álló MH-LDL-C-érték ismeretében, amelynek 1,8 mmol/l felett kellett lennie, dönthettek, hogy valamilyen dózisu rosuvastatin- vagy rosuvastatin/ezetimib terápiát kap-e a beteg az elkövetkező 3 hónapban. Majd a következő vizitnél (V2) a rendelkezésre álló aktuális MH-LDL-C-érték alapján újabb döntésnek kellett születnie. Ha a beteg a célértéket elérte, akkor az addigi terápiát folytatták. Ha nem érte el, akkor rosuvastatin-dózis-emelés vagy valamilyen rosuvastatin/ezetimib kombináció indítása történt a következő 3 hónapra. A vizsgálat 6. hónapja után (V3) elemeztük, hogy az egyes terápiás karokon hányan érték el az 1,8 mmol/l alatti célértéket és/vagy a legalább 50%-os MH-LDL-C-csökkenést (1. ábra). Mivel a vizsgálati eredmények kiértékelése 2022-ben történt, így természetesen megnéztük a 2019 után érvényes 1,4 mmol/l célérték elérési arányait is. A statisztikai elemzést SPSS 23.0 programmal végeztük.

Eredmények

A vizsgálatban 1405 nő (47%) és 1612 férfi (53%) beteg eredményeit elemeztük. Az átlagéletkor a nőknél 66 ± 10

1. TÁBLÁZAT. A kiindulási (V1) és a 6. hónap utáni (V3) lipidértékek és az egyéb laboratóriumi paraméterek (*p<0,05)

	V1	V3
Összkoleszterin	5,87 ± 1,19 mmol/l	4,11 ± 0,87 mmol/l (-1,76) *
HDL-C	1,41 ± 0,44 mmol/l	1,47 ± 0,40 mmol/l (+0,06)
Non-HDL-C	4,46 ± 1,15 mmol/l	2,64 ± 0,86 mmol/l (-1,82) *
Triglicerid (TG)	2,08 ± 0,89 mmol/l	1,61 ± 0,54 mmol/l (-0,47)
MH-LDL-C	3,64 ± 1,05 mmol/l	2,03 ± 0,79 mmol/l (-1,61)*
Remnant koleszterin (RC)	0,91 ± 0,26 mmol/l	0,60 ± 0,14 mmol/l (-0,31)
eGFR	77 ± 11 ml/perc/1,73 m ²	78 ± 19 ml/perc/1,73 m ²
TSH	2,27 ± 0,96 mIU/l	-
Vércukor	6,41 ± 1,80 mmol/l	6,01 ± 1,38 mmol/l
HbA_{1c}	6,25 ± 1,02%	6,27 ± 0,89%
hsCRP	6,43 ± 5,1 mg/l	5,23 ± 4,3 mg/l
GOT	27 ± 13 U/l	26 ± 9 U/l
GPT	28 ± 15 U/l	27 ± 11 U/l
CK	89 ± 51 IU/l	88 ± 49 IU/l



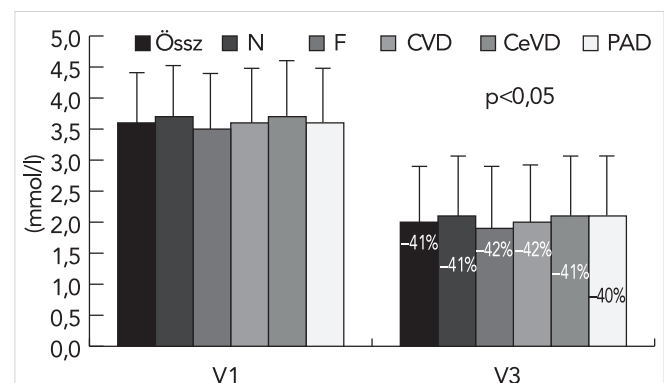
1. ÁBRA. A 3T-FIGHT-vizsgálat protokoll szerinti menete

év, a férfiaknál 64±10 év volt. A résztvevők 25,8%-a 20–59 éves, 38%-a 60–69 éves, és 36,2%-a 70 év feletti volt. A betegek 55,7%-a 65 évnél idősebb volt. A V1 vizitre hozott lipidértékek alapján a 3017 igen nagy kardiovaszkuláris rizikójú beteg közül 30%-nál (n=905) az MH-LDL-C 2,6–3,39 mmol/l, 41%-nál (n=1237) 3,4–4,89 mmol/l közötti, és 15%-nál (n=452) 4,9 mmol/l feletti volt.

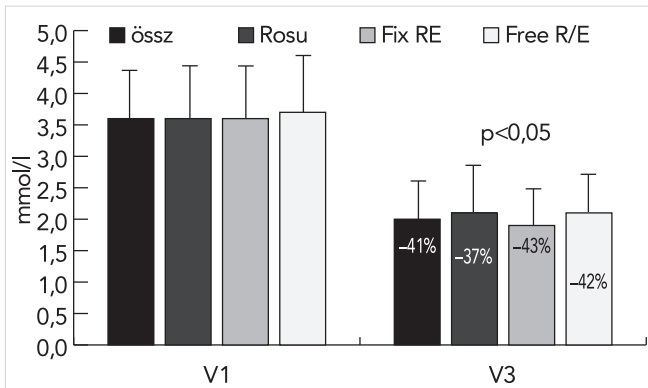
A vizsgálat 6. hónapja után (V3) a résztvevőknél az átlagos MH-LDL-C szignifikánsan 2,03±0,79 mmol/l-re (-41%-ot) csökkent. Az összkoleszterin és a non-HDL-szintekben is hasonló nagyságú szignifikáns (p<0,05) csökkenés volt kimutatható. A biztonsági pa-

raméterekben, a HbA_{1c}-értékben semmilyen változást nem észleltünk (1. táblázat).

A nők és a férfiak között nem találtunk szignifikáns különbséget az elért átlagos MH-LDL-C-szintek vonatkozásában (2,09±0,81 vs. 1,98±0,77). Hasonlóképpen nem jelentkezett szignifikáns különbség a kardiovaszkuláris, cerebrovaszkuláris és a perifériás érbetegek elért átlagos MH-LDL-C-értékei között sem (2. ábra). A 6. hónapnál alkalmazott terápia alapján a leghatásosabbnak egyértelműen a rosuvastatin/ezetimib fix kombináció bizonyult, ahol az elért átlagos MH-LDL-C-érték 1,98±0,81 mmol/l volt, ami átlagosan 43%-os csökkenést jelentett a V1-ben mért értékhez képest. A rosuvastatin-monoterápiával átlagosan 37%-os csökkenéssel 2,16±0,71 mmol/l MH-LDL-C-szintet sikerült elérni (3. ábra). A fix rosuvastatin/ezetimib kombináció alkalmazásával a 65 év alatti betegeknél 42%-os (V3 MH-LDL-C: 2,03±0,83 mmol/l), míg a 65 év felettiekénél 43%-os csökkenést (V3 MH-LDL-C: 1,95±0,76 mmol/l) értünk el. A legjelentősebb csökkenés (-56%) annál a csoportnál jelentkezett, akik a V1 vizitnél nem kaptak statint, és a 6. hónapnál fix rosuvastatin/ezetimib kombinációs terápián voltak (V3 MH-LDL-C: 1,71±0,80 mmol/l). A 3T-FIGHT-vizsgálat elsődleges célkitűzése az volt, hogy a 6 hónapos kezelés után hányan érik el az 1,8 mmol/l alatti MH-LDL-C-célértéket. A vizsgálatban résztvevőknél összességében ez 48% volt. A kardiovaszkuláris betegek alcsoportjánál ez az arány 50%-nak bizonyult. A V3 vizitnél fix rosuvastatin/ezetimib kombinációt kapó betegek 52%-a, és a csak rosuvastatin szedők 37%-a érte el az 1,8 mmol/l alatti MH-LDL-C-szintet (4. ábra). A 2019-es ESC/EAS-ajánlás szerinti 1,4 mmol/l alatti LDL-C-célértéket a vizsgálatban résztvevők 18%-a érte el, míg a kardiovaszkuláris betegek 22%-a. Ugyanígy 22%-os 1,4 mmol/l alatti elérési arányt láttunk a 6. hónapban (V3) fix rosuvastatin/ezetimib kombinációt kapó csoportnál is. A rosuvastatin-monoterápián lévő betegeknél csak 11%-ban került 1,4 mmol/l alá az MH-LDL-C. A legalább 50%-os LDL-C-csökkenés aránya a teljes vizsgálati populációban 40% volt, a kardiovaszkuláris betegeknél 41%. A fix rosuvastatin/ezetimib kombináci-



2. ÁBRA. Az MH-LDL-C-szintek változása a nemek és a vaszkuláris betegség formái szerint
n=3017, N: nő, F: férfi, CVD: kardiovaszkuláris beteg, CeVD: cerebrovaszkuláris beteg, PAD: perifériás érbeteg



3. ÁBRA. Az MH-LDL-C-szintek változása a V3 vizitnél alkalmazott terápia szerint

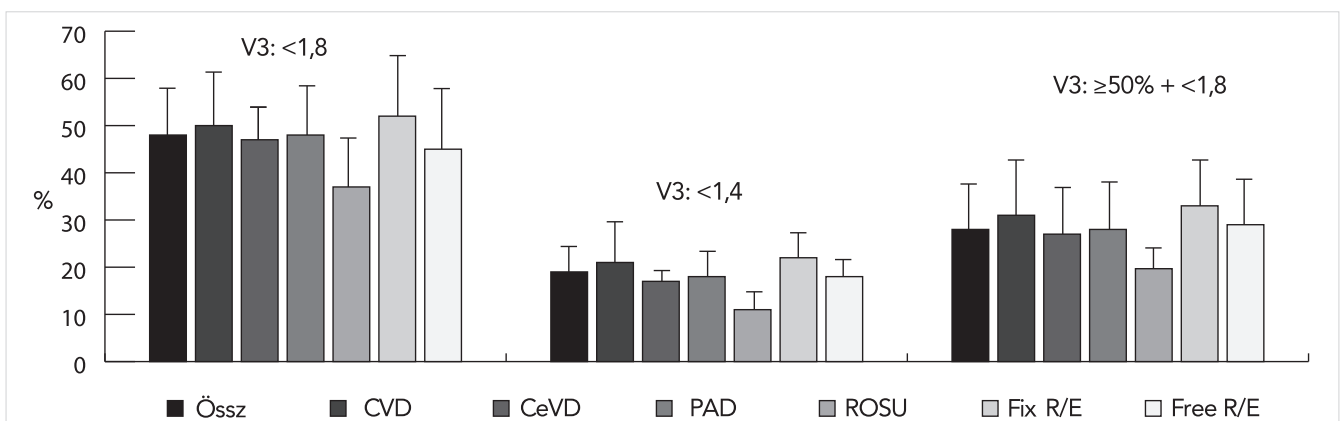
n=3017, Rosu: V3-nál rosuvastatin-monoterápián lévő beteg, Fix R/E: V3-nál fix rosuvastatin/ezetimib kombinációt kapó beteg, Free R/E: V3-nál szabad, kéttablettás rosuvastatin/ezetimib kombináció

ót kapó betegek 42%-ánál, míg a csak rosuvastatint szedő betegek 32%-ánál sikerült legalább 50%-kal csökkenteni az MH-LDL-C-szintet. Az együttes célérés (legalább 50%-os csökkenés és 1,8 mmol/l alatti LDL-C) a résztvevők 29%-ának, a kardiovaszkuláris betegek 31%-ának, a fix rosuvastatin/ezetimib terápiát kapók 33%-ának és a csak rosuvastatint szedők 20%-ának sikerült. A legalább 50%-os csökkenéssel elért 1,4 mmol/l MH-LDL-C-szinttel rendelkezők aránya a résztvevők 15,7%-a volt (n=474). A vizsgálat 6. hónapjában (V3) a résztvevők 20,5%-a (n=617) kapott csak rosuvastatint, és 63,7%-a (n=1922) szedett fix rosuvastatin/ezetimib készítményt (az akkor rendelkezésre álló rosuvastatin/ezetimib 20/10, illetve 10/10 kombinációját). A résztvevők közül 478 fő (15,8%) kapta kéttablettás változatban (szabad kombináció) a rosuvastatin/ezetimib terápiát (ekkor még csak így volt lehetőség a 40/10 kombinációra). A csak rosuvastatint szedők 50,9%-a 40 mg-os, 10,1%-a 30 mg-os, és 32,3%-a 20 mg-os dózisban kapta a lipidcsökkentőjét, így összesen 93,3%-os volt a nagy intenzitású statin alkalmazásának aránya. A fix rosuvastatin/ezetimib kombinációból 76,6%-ban a 20 mg rosuvastatin + 10 mg ezetimib változatot

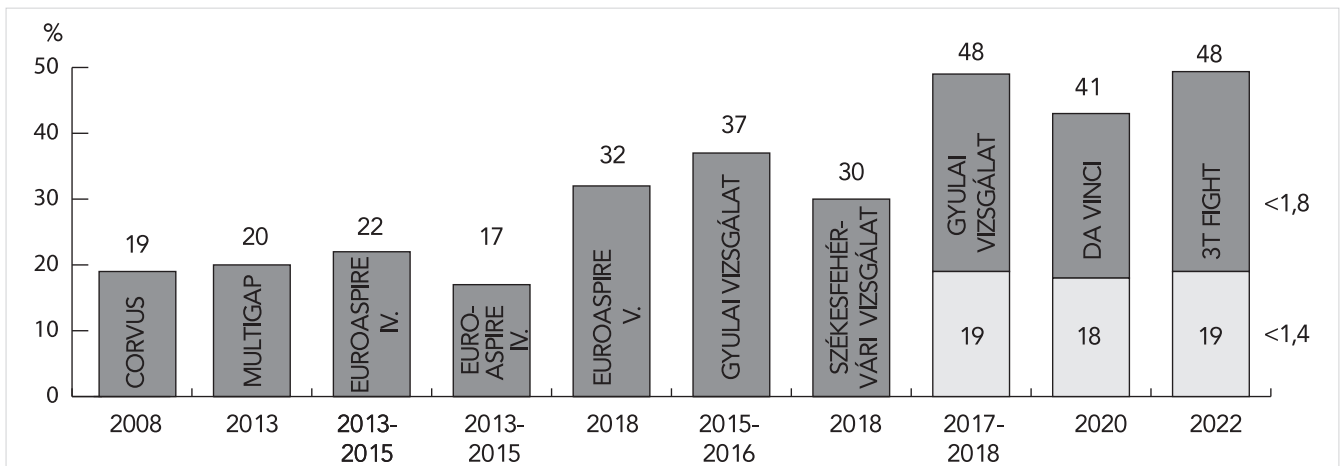
kapták a résztvevők. A szabad kombinációk 57,5%-a 40 mg rosuvastatinhoz kapta a napi 10 mg ezetimibet. A vizsgálatban alkalmazott lipidcsökkentőkkel összefüggő mellékhatást az elemzett 6 hónapos szedés alatt a betegek nem jeleztek.

Megbeszélés

Több nemzetközi és hazai elemzés megmutatta, hogy az igen nagy kardiovaszkuláris kockázatú betegeknél a 2016-os ESC/EAS-ajánlásban szereplő 1,8 mmol/l alatti LDL-C-célérték elérésének aránya 50% alatt maradt (12). A még szigorúbb, a fiziológiás szintet jobban közelítő 2019-es ESC/EAS-ajánlásban szereplő 1,4 mmol/l alatti értéket értelemszerűen még kevesebb betegnél sikerül elérni. A 2018–2019-ben megtervezett 3T-FIGHT prospektív, obszervációs vizsgálatunkban az igen nagy kardiovaszkuláris rizikójú betegek hatékonyabb, intenzív lipidcsökkentő terápiára való beállítást tűztük ki célul. Szándékunknak megfelelően a 3T-FIGHT minden szempontból a mindennapi magyar gyakorlatot tükröző „valóvilág-vizsgálat” lett, felhívva a figyelmet a szekunder prevenció lipidterápia számtalan buktatójára a jelenlegi hazai ellátásban. Az 5. ábrán hazai és nemzetközi vizsgálatok 1,8, és az utolsó három oszlopban az 1,4 mmol/l LDL-C elérésének arányait mutatjuk meg korábbi közlés (12) és a jelen vizsgálat alapján. Az érvédelem számára hatásos koleszterincsökkentő kezelés elindításához és követéséhez a jelenlegi ajánlások szerint az LDL-C-értékek ismerete elengedhetetlen. A vizsgálatunkban részt vevő száz feletti, alapellátásban dolgozó kolléga finanszírozás hiányában nem kérhet a laborokban meghatározható direkt LDL-C-mérést, így azt neki kell kiszámolnia. Az elmúlt évtizedben bebizonyosodott, hogy a korábban használatos Friedewald-képlettel számolt értékek 0,5-1,0 mmol/l-rel alatta maradhatnak a direkt meghatározással összehasonlított valóságos értékeknél, különösen, ha a TG-szint 2,3 mmol/l feletti, és az LDL-C az 1,8 vagy az 1,4 mmol/l alatti tartományban van.



4. ÁBRA. 6 hónap után az LDL-C-célértékek (1,8, illetve 1,4 mmol/l alatti) és az együttes (legalább 50%-os csökkenés és 1,8 mmol/l alatti szint) elérésének az aránya a vaszkuláris betegség, illetve a V3-nál alkalmazott terápiák szerint (n=3017)



5. ÁBRA. Az 1,8 mmol/l és az 1,4 mmol/l LDL-C-célértékek elérésének összehasonlítása a korábbi vizsgálatokban és a 3T-FIGHT-ban

A vizsgálatunkban alkalmazott Martin/Hopkins-számítás igazoltan reálisabb LDL-C-értékeket biztosít, ezért ennek használata mindenképpen javasolt mindenki számára. A következő fontos elem a hatásos érvédelem megvalósulásában, hogy ha ismerjük az LDL-C-értéket, akkor azt az ajánlásban szereplő célérték viszonylatában kell értelmezni. Ha az adott LDL-C a rizikóállapotnak megfelelő célérték felett van, akkor azt tovább kell csökkenteni, amíg el nem érjük a kívánt szintet, és azt meg is kell tartani (13). Sajnos a 3T-FIGHT vizsgálói nem voltak mindig következetesek a célértékek és a terápiás továbblépés szükségességének vonatkozásában. A koleszterincsökkentés lehetőségei és annak megvalósulásának ellentmondásai is megjelentek vizsgálatunkban. A leghatásosabb, legalább 50%-os átlagos LDL-C-csökkentést jelenleg a nagy intenzitású statinok (20–40 mg rosuvastatin vagy 40–80 mg atorvastatin) következetes alkalmazásával érhetjük el. Vizsgálatunkban a nagy intenzitású dózisban (20–40 mg) felírt rosuvastatin-monoterápiás csoportban csak 32%-ban jelentkezett legalább 50%-os LDL-C-csökkenés, és csak 20%-ban valósult meg az együttes cél elérés. A 2019-es ESC/EAS-ajánlás egyértelműen fogalmaz, hogy a legalább 50%-os LDL-C-csökkentéssel kell elérni az adott rizikóra vonatkozó célértéktartományt. Véleményünk szerint, ha a legalább 50%-os csökkentés 1,4 vagy 1,8 mmol/l alatti LDL-C-szintet eredményez, annak csak örülni kell, hiszen kórosan alacsony LDL-C nem létezik, de evidenciák vannak arra nézve, hogy minél alacsonyabb az LDL-C, annál jobb a beteg érrendszerének. Sajnálatos módon a betegek fenntartásokkal viseltetnek a statinterápiával szemben, és amint lehet, el is hagyják azt, ami nagymértékben köszönhető a médiában fellelhető számtalan valótlan információnak és néhány magát bölcsnek gondoló kolléga tényeket nélkü-

lőző megtévesztő kinyilatkoztatásának. Ha az ellenőrzés során azt tapasztaljuk, hogy a nagy intenzitású statin-monoterápia nem biztosítja a szükséges LDL-C-célértéket, ilyenkor elengedhetetlen a statin/ezetimib kombináció használata, amelyhez rendelkezésre állnak az adherenciát segítő, fix kombinációs készítmények (14). Mi a baj az ezetimibbel? Amíg a statinokhoz adva hatásosan fokozza az LDL-C-csökkentő és az egyéb érvédő pleiotrop hatást, addig monoterápiában szerény LDL-C-csökkentő hatással bír. Ha nem fix kombinációban adjuk, akkor a betegek hajlamosak az ezetimib mellől a „rossz hírű” statint elhagyni. Hazánkban, sajnálatos módon, nem írhatja fel minden kolléga az ezetimibterápiát, de a felírási joggal rendelkező szakorvosok se gondolnak kellő gyakorisággal a kombináció szükségességére. Pedig az ezetimib olcsó, biztonságos gyógyszer, ahogy a statinok is azok. Láthattuk az európai DA VINCI-felmérésben is, hogy nemcsak nálunk alacsony a hatásos statin/ezetimib kombináció használata az igen nagy kardiovaszkuláris rizikójú betegek körében (15). Jóllehet, a 3T-FIGHT-vizsgálatunkban a 6. hónap után az adatbázisban 79,5%-os rosuvastatin/ezetimib terápia szerepel, de az elvártnál szerényebb LDL-C-csökkenés és célértékelési arány alapján azt kell feltételeznünk, hogy a valóságban nem volt ilyen mértékű az intenzív lipidterápia. A betegek egy része ki se váltotta a felírt receptet, vagy nem szedte be mindennap a gyógyszerét.

Következtetés

A mindennapi másodlagos érvédelem sikeres megvalósulásához minden, az alapellátásban dolgozó, illetve szakorvos, és szakvizsga előtt álló kollégának tisztában

Rövidítések:

TC: összkoleszterin; TG: triglicerid; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin; non-HDL-C: nem-HDL-koleszterin; RC: remnant koleszterin; KV: kardiovaszkuláris; INKVR: igen nagy kardiovaszkuláris rizikó; NKVR: nagy kardiovaszkuláris rizikó; EAS: Európai Atherosclerosis Társaság; ESC: Európai Kardiológus Társaság; 3T-FIGHT: Treatment To Target with Rosuvastatin or Free/Fix Combination of Rosuvastatin and Ezetimibe for Vascular Protection in Hungarian Hypercholesterolemic Patients; ACS: akut koszorúsér-szindróma; AMI: akut miokardiális infarktus; CABG: koszorúsérbypass-műtét; TIA: tranzienis iszkiémias attack; PAD: perifériás artériás betegség

kell lennie a célérték feletti LDL-C káros hatásával, és az LDL-C-csökkentés szükségességét meggyőződéssel illik képviselnie. Ismerni és megfelelően értelmezni kell az LDL-C-értékeket. Egyénre szabott, érthető kommunikációval meg kell győzni a beteget a minél alacsonyabb LDL-C elérésének és megtartásának a fontosságáról és az alkalmazott kezelés hatásosságáról és biztonságosságáról. A rendszeres és folyamatos ellenőrzésekkel követni kell az alkalmazott intenzív lipidterápia hatásosságát a célértékek figyelembevételével, és a kezelés biztonságosságát az esetleges mellékhatásokra tekintettel. A jelenlegi hazai koleszterincsökkentő kezelési gyakorlaton sok szempontból lehet és kell javítanunk ahhoz, hogy a kardiovaszkuláris halálozási statisztikánk „európaivá” válhasson. A forgalomban lévő nagy intenzitású statinok és az ezetimib kombinációjával biztosan megvalósítható a legalább 50%-os LDL-C-csökkentés és az esetek tekintélyes hányadában az 1,4 mmol/l alatti célérték elérése. A fix kombinációs statin/ezetimib készítmények egyre szélesebb körű felírásával megvalósulhat a hatáson érvédelem huszonegyedik századi célkitűzése, hogy minél előbb, minél alacsonyabb LDL-C-szintet biztosítsunk, és azt minél hosszabb ideig meg is tartsuk.

Irodalom

1. Karádi I. Az LDL centrális szerepe ateroszklerózisban. *Metabolizmus* 2020; 18: 101–105. <https://hipertonia.olo.hu/cikkek/az-ldl-centrális-szerepe-ateroszklerózisban-metab>
2. Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2020; 41: 2313–2330. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>
3. Márk L, Barna I, Kiss RG. Gondolatok a plakkokról és az élet-hosszig tartó lipidcsökkentésről. *Cardiol Hung* 2023; 53: 161–163.

<https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2023.53.2.161>

4. Ray KK, Ference BA, Severin T, et al. World Heart Federation Cholesterol Roadmap 2022. *Glob Heart* 2022; 17: 75. <https://doi.org/10.5334/gh.1154>
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
6. Paragh Gy, Karádi I. A lipidajánlást befolyásoló legújabb tanulmányok. *Metabolizmus* 2021; 19(8. MKKK Különszám): 27–33. <https://dea.lib.unideb.hu/server/api/core/bitstreams/9fd7ee9c-e5ec-4cc8-854a-bcfa5b926b14/content>
7. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>
8. Karádi I. Korszerű lipidcsökkentés szerepe a kardiovaszkuláris rizikó mérséklésében. *Metabolizmus* 2018; 16: 12–16.
9. Császár A. LDL-koleszterinszint-csökkentő két kezelési stratégia, a „cél szint” és a „cél%” hatásosságának összehasonlítása a hétköznapi gyakorlatban – Az ATTENTION-vizsgálat. *Cardiol Hung* 2017; 47: 455–462. <http://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2017.47.6.455>
10. Reiber I. Csökkentsük a kardiovaszkuláris rizikót! Mi a jó cél: LDL-koleszterin vagy non-HDL-koleszterin? *Metabolizmus* 2019; 17(Suppl E): 1–4.
11. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *JACC* 2013; 62: 732–739. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.079>
12. Márk L, Harangi M, Paragh Gy, et al. Javaslat az európai és hazai ajánlásokat követő lipidcsökkentő terápia hatékonyabb megvalósítására a magyarországi gyakorlatban akut koronáriaesemény utáni betegekben. *Cardiol Hung* 2021; 51: 273–278. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2021.51.4.273>
13. Reiber I, Márk L, Bajnok L. Az érvédelem új jelszava: az intenzív lipidcsökkentő kezelés. *Metabolizmus* 2021; 19: 220–224.
14. Barna I. A kardiovaszkuláris betegségek kockázatának csökkentése fix kombinációjú rosuvastatin és ezetimib alkalmazásával. *Metabolizmus* 2020; 18: 181–186.
15. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. DA VINCI study. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021; 28: 1279–1289. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047>

The screenshot shows the 'Medical Digest congress report' website. The top navigation bar includes 'Cardiology', 'Gastroenterology', 'Hematology', 'Internal Medicine', and 'Oncology'. A search bar and 'FIND US ON' link are also present. A QR code is located in the top right corner. The main content area is titled 'Interviews' and displays four video thumbnails, each with a title, description, presenter name, and specialty. The thumbnails are: 1. 'Significant LDL Cholesterol Reductions With ANGPTL3 siRNA in homozygous familial...' by Frederick Raal (Atherosclerosis, EAS 2023). 2. 'Do overweight and obesity confer an additional risk of CAD in patients with FH?' by Amany Elshorbagy (Atherosclerosis, EAS 2023). 3. 'The Risk of Early Recurrent MI: What is the Role of Cholesterol Efflux and ApoA-I?' by Eliot A. Brinton (ACC 2023). 4. 'Bempedoic Acid Improves Cardiovascular Outcomes In Statin Intolerant Patients At High...' by Eliot A. Brinton (ACC 2023).