

Gondolatok a plakkokról és az élethosszig tartó lipidcsökkentésről

Márk László¹, Barna István², Kiss Róbert Gábor³

¹Békés Megyei Központi Kórház, Pándy Kálmán Tagkórház, Kardiológia Osztály, Gyula

²Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

³Északpesti-Centrumkórház/Honvédkórház, Kardiológiai Osztály, Budapest



A szerző
video-összefoglalója

Levelezési cím:

Prof. dr. Márk László, e-mail: dr.mark.laszlo@gmail.com

A halálozások többsége ateroszklerózis, illetve azzal közvetlenül összefüggő elváltozások, betegségek miatt történik, ezért az ellene való harc az orvostudomány egyik legfontosabb feladata. Jelentős eredmények születtek az akut koronáriaszindróma ellátásában, a kardiovaszkuláris prevencióban, de a betegségcsoport népegészségügyi jelentősége továbbra is óriási. Az ateroszklerózis megelőzésének vannak általánosan érvényes irányelvei (pl. egészséges táplálkozás, rendszeres testmozgás). Az egészséges életmód prevencióban betöltött szerepét jelzi, hogy betartásával a genetikai vizsgálatok alapján meghatározott kardiovaszkuláris kockázat 46%-kal csökkenthető volt. Egy egyén esetében a prevenció tevékenység intenzitását annak abszolút kockázata, kockázati kategóriája adja meg. Ez utóbbi sokszor a 10 éves rizikó-score eredményén alapul, amely gyakran nem alkalmas arra, hogy a beteg élethosszig tartó kockázatát jellemezze, és ez különösen jellemző a 40 év alattiakra, de még a 40–49 évesekre is. Ezért az utóbbi időben nagy figyelem fordult a kockázatbecslés pontosságának javítására. Egy ilyen lehetőség a poligén rizikó-score alkalmazása. Ismert az is, hogy a heveny éresemények nem mindig a legnagyobb szűkületet okozó plakkokon lépnek fel. Az újabb vizsgálati lehetőségek egyre közelebb visznek minket a vulnérabilis plakkok időben és széles körben történő megtalálásához, de addig is, amíg ez, és a poligén rizikó-score-ok használata a napi rutin része lesz, a rendelkezésre álló preventív eszközeinket kellene az irányelvek szerint alkalmaznunk. Közülük a legnagyobb elmaradásunk a lipidcsökkentésben van, és ebből a szempontból a kumulatív LDL-terhelés koncepciójának elfogadása és gyakorlati alkalmazása nagymértékben segítené abban, hogy jelentősen csökkentsük betegeink élethosszi kardiovaszkuláris kockázatát.

Kulcsszavak: kardiovaszkuláris prevenció, LDL-koleszterin, kumulatív LDL, plakk, poligén rizikó-score, akut koronáriaszindróma

Thoughts about plaques and lifelong lipid lowering therapy

The majority of deaths occur due to atherosclerosis and related diseases, therefore the fight against it is one of the most important tasks of the medicine. Remarkable results have been achieved in the treatment of acute coronary syndrome, in the cardiovascular prevention, but the public health importance of this group of diseases remains enormous. There are general guidelines for the prevention of atherosclerosis (healthy diet, regular physical activity). The role of a healthy lifestyle in prevention is underlined by the fact that by following it, the cardiovascular risk determined by genetic tests could be reduced by 46%. On individual level, the intensity of the prevention activity is determined by the absolute risk and risk category. The latter is often based on the results of 10 years risk score, which often is not suitable for characterizing the patient's lifetime risk, and this is particularly typical for those under 40, but even for those aged 40–49. Therefore, recently much attention has been paid for the improvement of the accuracy of risk estimation. Such a possibility is the use of the polygenic risk score. It is also known that acute vascular events do not always occur on the plaques that cause the greatest stenosis. Newer examination possibilities bring us ever closer to finding vulnerable plaques in time and widely, but until this and the use of polygenic risk scores become part of the daily routine, we must use our available preventive tools according to the guidelines. Among them, our greatest backlog is in lipid lowering therapy, and from this point of view, the acceptance and practical application of the concept of cumulative-LDL load would help us to significantly reduce the lifelong cardiovascular risk of our patients.

Keywords: cardiovascular prevention, LDL-cholesterol, cumulative LDL concept, polygenic risk score, acute coronary syndrome

A kézirat 2023. 01. 19-én érkezett a szerkesztőségbe, 2023. 02. 28-án került elfogadásra.

Az ateroszklerózis korai életkorban kezdődhet, és sokszor néma marad

Az LDL-koleszterin (LDL-C) nem csupán egyik legfontosabb rizikófaktora az ateroszklerózisnak, sokkal több annál, a fő oka. Az LDL-C vagy más, apolipoprotein-B (apoB)-tartalmú lipoprotein átjutva az endothelen, ha ott reked (a nagyobb részük a nyirokrendszeren át visszakerül a keringésbe), a makrofágokba kerülve elindíthatja az ateroszklerózis folyamatát, majd egyre több részecske hozzárakodásával plakk alakul ki. Ez az LDL-C „halmozódás” a kumulatív terhelés lényege, mert minél nagyobb a plazma LDL-C-szintje, illetve minél hosszabb ideig áll fenn, annál jelentősebb a plakkosodás mértéke. Maga az ateroszklerózis már nagyon fiatalon elkezdődhet. Az Öböl-háború során meghalt 3800, átlagosan 26 éves amerikai katona boncolásakor 8,3%-ban találtak koszorúér-elmeszesedést, 2,3%-ban legalább egy 50% feletti szűkületet okozó plakkot (1). Svéd vizsgálatban 25 ezer olyan 50–64 éves egyénen végeztek koronária-CT-angiográfiát, akiknek nem volt ismert érbetegségük. A néma ateroszklerózis gyakorisága 42,1% volt, 50% feletti szűkületé pedig 5,2%. Az 50 éves férfiak harmadában, 64 éves korban, kétharmadában igazolódott az elváltozás valamilyen formája. A 1. ábrán a nemekénti gyakoriságok mellett az is látható, hogy a (hangsúlyozzuk: panaszmentes, nem érbeteg) férfiakon 60 év felett már 10% körüli gyakoriságú az 50% feletti szűkületet okozó plakk előfordulása. Az is követhető, hogy az elváltozások megoszlása a nőknél is hasonló, csak 10 éves késéssel jelentkeznek, 64 éves korig a nőknél csak maximum 5% az 50% feletti szűkületek előfordulása (2).

Iszkémiahipotézis helyett plakkhipotézis

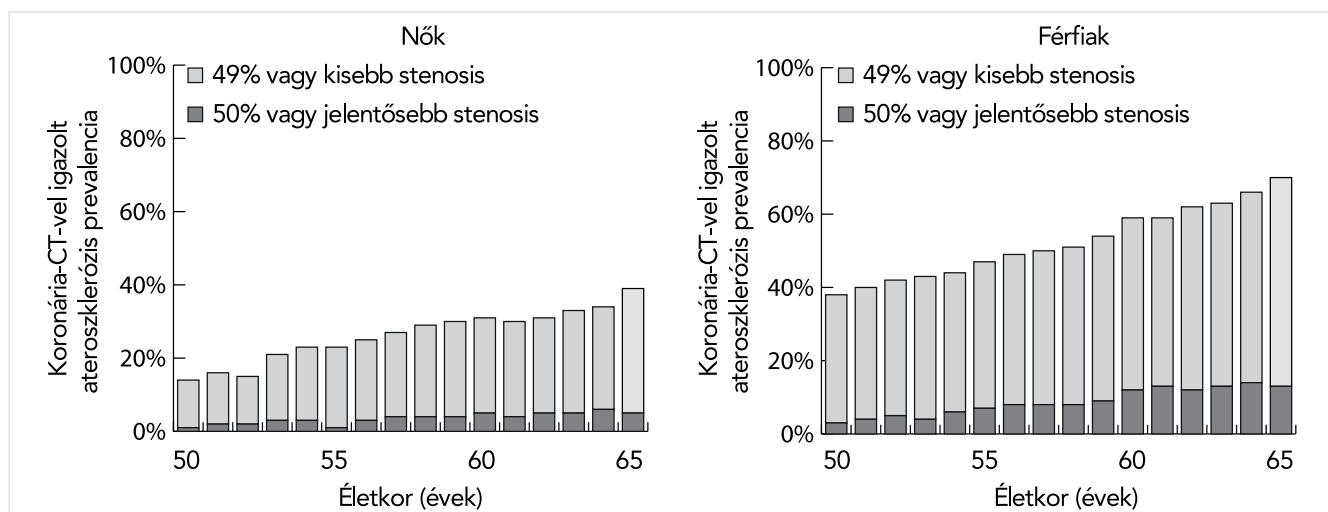
A jelenleg érvényes európai és hazai irányelvek a korábbiakhoz képest kisebb kezelési célértékeket adnak

1. TÁBLÁZAT. Az ESC/EAS 2019. évi lipidirányelveinek célértékei a különböző kockázati kategóriákban

Kockázat	LDL-C-cél	Osztály	Szint
Igen nagy + recidív esemény	<1,0 mmol/l	IIb	B
Igen nagy	<1,4 mmol/l + legalább 50%-os csökkentés	I	A–C
Nagy	<1,8 mmol/l + legalább 50%-os csökkentés	I	A
Közepes	<2,6 mmol/l	IIa	A
Kicsi	<3,0 mmol/l	IIb	A

meg (1. táblázat). A nagy és az igen nagy kockázatban a megadott szintek elérése mellett az 50%-os LDL-C-csökkenés is előírás, amely javaslat háttérben az az evidencia áll, hogy ezzel plakkregresszió is remélhető (3, 4).

Napjaink kardiológiai gyakorlata nagy hangsúlyt helyez az akut koronáriaszindróma (ACS) kezelésére. Ebben, hazánkban is jelentős javulást lehetett látni, a revaszkularizáció hatására jelentősen javul a heveny iszkémia miatti halálozás, ugyanakkor 2014 és 2020 között az ACS miatti éves mortalitás nem csökkent tovább (5). Az ACS magyar hospitális halálozása a jó európai adatokéhoz hasonló, de egy évnél már jelentős elmaradásunk van (6). Ebben a betegellenőrzés elégtelen volta mellett szerepet játszhat az is, hogy bár a Nemzeti Szívinfarktus Regiszter adatai alapján a szívinfarktus utáni betegek a kórházból statinjavaslattal mennek haza, a későbbiek során a lipidcsökkentési adherencia kétségbeejtően rossz (7). Az ACS utáni igen nagy, vagy extrém nagy kockázatú betegek követése és irányelvek szerinti ellátása munkánk egyik kiemelt része lenne, mert a „minél nagyobb a kockázat, annál nagyobb az elérhető



1. ÁBRA. A subklinikus koszorúér-szűkület prevalenciája (2) 25 ezer ismert érszűkület nélküli svéd beteg koronária-CT angiográfiás vizsgálata alapján

nyereség” elv alapján itt tudnánk a legtöbbet segíteni betegeink életkilátásainak javításában. Ezen betegek követése, ellenőrzése nem megfelelően történik, és ez különösen érvényes a lipidcsökkentésre, illetve a lipidirányelvek betartására (8, 9). Az ACS utáni betegek gondozásának javításában sokat segíthetne a biztosító által is támogatott országos útmutató kiadása, aminek eredményeként az esemény utáni halálozásban nemcsak a kórházi időszakra vonatkozóan, hanem a későbbiekben is közelednénk a kedvezőbb európai adatokhoz (6).

Az ACS nem mindig a legsúlyosabb plakk helyén lép fel

A halálozási mutatók javítására a kardiológia egyik legnagyobb kihívása az iszkémiás szívbetegség (ISZB) megfelelő kezelése. Az Európai Kardiológusok Társasága (ESC) 2019-es krónikus koronáriszindróma (CCS) kezelésére vonatkozó irányelveire a PCI háttérbe szorulása jellemző, mert randomizált klinikai vizsgálatok nem igazolták a krónikus esetben végzett revaszkularizáció hasznát a különböző kimenetek tekintetében, csak csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség esetén (10). Stabil anginás betegen elvégzett koronarográfia során logikus és kézenfekvő lehetőség lenne a súlyos szűkület/ek műtéti vagy PCI megoldása (iszkémia- vagy szűkülethipotézis), de az utóbbi évtizedek klinikai és képalkotó vizsgálatai azt mutatták, hogy az ACS kialakulása nem mindig a legsúlyosabb plakkokhoz köthető. Már egy korai vizsgálatban, közel három évtizede, *Falk és munkatársai* metaanalízisükben kimutatták, hogy a szívinfarktusok kétharmada 50%-nál kisebb szűkületet okozó plakkon lép fel, csak 14%-a alakul ki 70% feletti szűkület esetén (11). Ezeket napjaink intravaszkuláris ultrahangvizsgálattal (IVUS), optikaikoherencia-tomográfiával (OCT) végzett tanulmányai is igazolták. Az iszkémiahipotézis szűkültre ható, oxigénellátást javító megközelítése mellett olyan gyógyszereink vannak, amelyek direkt a plakkra hatnak (statinok, ezetimib, PCSK9-gátlók, icosapentetil), valamint a trombotikus miliőt (thrombocytáaggregáció-gátlók), a cukoranyagcserét (SGLT2-gátlók, GLP-1-agonisták), a gyulladáshoz központi (interleukin-1-béta, kolhicin) javítják.

Vizsgálatok az áramlást korlátozó szűkületek kezeléséről

A korai időszak intenzív gyógyszeres és invazív kezeléseket összehasonlító tanulmányai közül a Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) PCI-vel, a diabéteszes betegekben történt Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI2D) bypass-műtéttel szemben mutatta ki, hogy az invazív intervenció nem hoz kedvezőbb eredményeket a megfelelően végzett gyógyszeres kezeléshöz (12, 13). Az ISCHEMIA (International Study of Comparative Health

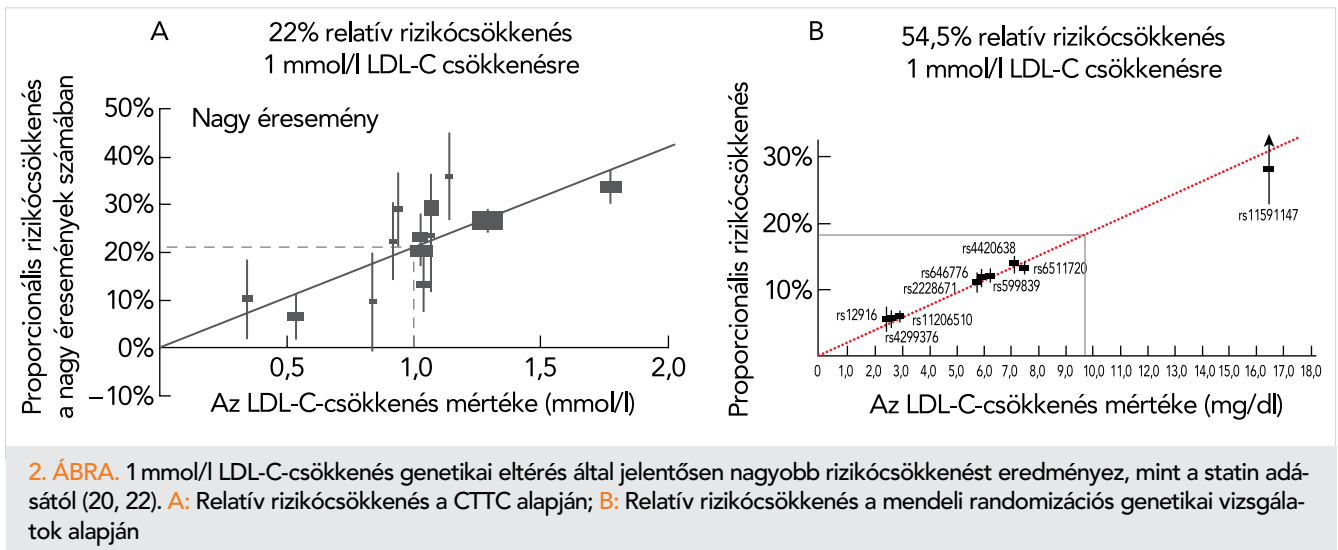
Effectiveness with Medical and Invasive Approaches) tanulmányban stabil koronárisbetegségben szenvedőkben vizsgálták az optimális gyógyszeres kezelést és az emellett alkalmazott PCI kardiovaszkuláris eseményekre kifejtett hatását. 5179 közepes vagy súlyos, egyébként stabil koronáriszűkületes beteget randomizáltak invazív stratégiára (revaszkularizáció + optimális gyógyszeres kezelés) és konzervatív terápiára (csak optimális gyógyszeres kezelés). Sem a primer végpontban (kardiovaszkuláris halál, instabil angina miatti hospitalizáció, szívelégtelenség, újraélesztés szívmegállás miatt), sem major szekunder végpontban (kardiovaszkuláris halál vagy szívinfarktus) nem volt szignifikáns különbség a két csoport között ($p=0,34$, illetve $p=0,21$) (14).

A frissen bemutatott COMBINE OCT-FFR prospektív, kettős vak tanulmány diabéteszes koszorúér-betegeken a frakcionális flow reserve (FFR) negatív esetekben az OCT-vel a fibro-atheromán kimutatott vékony sapka jelentőségét vizsgálta. Áramlást korlátozó szűkület hiányában (FFR-negativitás), a 18 hónapos követési idő alatt az 550 beteg azon 25%-ában, ahol vékony sapka volt látható, ötször gyakrabban fordult elő koszorúér-esemény (15).

A korábbi álláspont szerint a 3-ér betegeknél a bypass-műtét esetén jobb kimenetel várható, mint PCI után. A Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) 3 vizsgálat 3-ér betegeket randomizált FFR vezérelt PCI-re vagy bypass-műtétre azzal a kitűzött céllal, hogy az FFR alkalmazása javít-e a PCI-csoport eseménygyakoriságán. Az egyéves követés alatt a primer végpont (bármilyen okú halál, szívinfarktus, stroke, ismételt revaszkularizáció) 10,6%-os előfordulása az FFR-vezérelt PCI és 6,9% gyakorisága a bypass-csoportban (HR = 1,5; 95% CI: 1,1–2,2) a bypass-műtét előnyét igazolta az FFR-vezérelt PCI-vel szemben (16). A PCI-csoportban csak az FFR-pozitív léziók, ahol áramlást limitáló elváltozás volt, kerültek tágításra, a bypass-műtétek során viszont az áramlást nem limitáló léziókat is áthidalták. Feltehetően a PCI-csoportban az FFR-negatív, azaz nem jelentős sztenózist okozó plakkokon fellépő akut események okozták a különbséget (17).

A plakkhipotézis alapján új megközelítés szükséges a terápiában, vulnérabilis plakk és vulnérabilis beteg

Új stratégiára van szükség az ateroszklerotikus plakk kezelésében, a hangsúlyt az áramlást gátló szűkület tágításáról át kell helyezni az egész szervezet plakk terhelésének csökkentésére – ez lenne a plakkhipotézis lényege. A jelenlegi kardiológiai megközelítés a régi, iszkémiás vagy szűkülethipotézis szerint mellkasi fájdalom vagy ACS az a trigger, amikor aktívak, vagy aktívabbak leszünk. Amit ilyenkor tehetünk az már kevés, és túl későn is van. A plakkhipotézis az



egész szervezet plakk terhelésének csökkentése felől közelít.

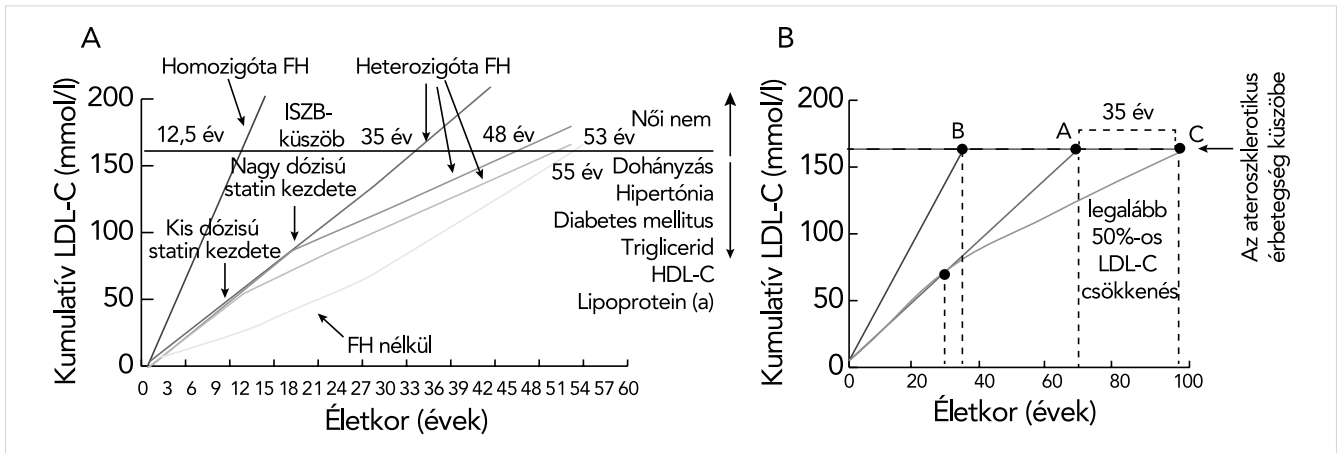
A szívinfarktusos betegek mintegy felének nincs korábban tünete, az infarktus az első panasz. Természetes, hogy ACS esetén, súlyos tünetet okozó jelentős plakkok esetén szükség van a revaszkularizációra. A fejlődés egyre inkább lehetővé teszi (majd) a vulnérabilis plakkok megtalálását. Gyakori az olyan infarktusos beteg, akinek nincsenek, vagy alig vannak iszkémiára utaló panaszai, mégis akár recidív módon infarktust kap. Mások viszont egész életüket végig anginázzák és nem lesz infarktusuk. Ennek patomorfológiai alapja a vulnérabilis plakkstruktúra, amelyek felismerését a koronária-CT, az IVUS, az OCT segíti, noha ezek nem állnak rendelkezésre korlátlanul. A vékony plakksapka, az alacsony denzitású, lipidgazdag plakk, a remodellált érszakasz, a „spotty” kalcifikáció, valamint a „napkin ring” formáció megjelenése a plakkban egyaránt kijelölik a vulnérabilis plakkot és hordozóját (18). A vulnérabilis beteg kiszűrése, majd hatékony gyógyszeres intervencióval a vulnérabilitás csökkentése, a plakk-ruptúra megelőzése lesz a jövő legfontosabb feladata. Új klinikai vizsgálatok azt igazolják, hogy alig egy-két év elegendő ehhez, ha hatékony eszközöket használunk. A Huygens-vizsgálatban az OCT-vel mért plakksapka egyéves kezelési tartam során is képes volt megvastagodni a hatékony LDL-csökkentés hatására (19). A vérlemezkegátlókat sem kell majd feltehetőleg minden betegünknek adni, elég lesz a vulnérabilis plakkok hordozóinak.

A mai napi rutinban rendelkezésre álló vizsgálati és terápiás lehetőségek (életmód, lipid- és cukoranyagcserét javító gyógyszerek, thrombocytáaggregációt gátlók, gyulladáscsökkentők) még kevésnek tűnnek az összes kardiovaszkuláris esemény megelőzéséhez. De addig is, amíg kivizsgálásban és a terápiában hatékonyabbak lehetünk, élnünk kellene a meglévő lehetőségekkel. Ebbe a plakk-kezelési szemléletbe jól illeszkedik be a kumulatív LDL-terhelés koncepciója.

Kezdjük korán az LDL-C-csökkentést?

Mendeli randomizációs vizsgálatok

Az ACS-en átesettek szekunder prevenciója kiemelt feladatunk, de primer és a primordiális prevencióról sem szabad megfeledkeznünk (ez utóbbi a rizikófaktorok kialakulásának megelőzése). Sokkal könnyebb lenne megelőzni az ateroszklerózis kialakulását, mint a kialakult plakkokat kezelni. A legtöbb koleszterin-csökkentővel végzett klinikai vizsgálat már ismert ér-betegeken, vagy nagy kockázatúakon történt. A nagy kockázat, a várhatóan nagyobb eseményszám miatt kisebb betegszámmal és rövidebb követési idővel lehetett jótékony hatást igazolni. Primer prevencióban és kis kockázatban sokkal szerényebb a lipidvizsgálatok palettája. A Bizonyítékokon Alapuló Orvoslás (BAO) elvein edződött kardiológusok joggal várnak „erős” evidenciákat arra, hogy a lipidcsökkentők fiatal korban, mérsékelt emelkedett lipidértékek esetén is kedvező hatásúak. Ennek igazolására nagy betegszámú, hosszú, több évtizedes követési idejű, prospektív, randomizált tanulmányok lennének szükségesek, amelyek kivitelezésére kevés esély van. Ezek pótlására szolgálnának a mendeli randomizációs vizsgálatok, amelyekben a „randomizálást” maga a természet végzi, a követési idő, mivel veleszületett eltérésekről van szó, mindig annyi, ahány éves a beteg a felmérés elvégzése idején. Ha pl. a lipidekről beszélünk, akkor olyan genetikai eltéréseket keresnek, amelyek veleszületetten alacsony LDL-C-szinttel járnak. Ezekkel szembeállítják a genetikai eltérés nélküliek csoportját, és a két csoportban (a veleszületetten alacsony és az átlagos LDL-C-szintű betegek) előforduló kardiovaszkuláris eseményszámot hasonlítják össze. A betegszám az elvégzett genetikai vizsgálatok számával növelhető. Ennek megfelelően mendeli randomizációs vizsgálatok nagy betegszámmal és sok évtizedes követési idővel igazolták, hogy az alacsony LDL-C esetén kevesebb a kardiovaszkuláris események száma (20,



3. ÁBRA. A kumulatív LDL-terhelés koncepciója. **A:** Az LDL-C kumulatív hatása homo- és heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiás, és anélküli betegekben az életkor és a statinterápia elkezdésének függvényében (24, 25); **B:** A 30 éves korban elkezdett jelentős LDL-C-csökkenés 30 évvel meg tudja hosszabbítani az ateroszklerotikus szívbetegség elérésének idejét (27)

21). A 2. ábra azt mutatja be, hogy 21 klinikai vizsgálat metaanalízisében, a Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTTC)-ben 1 mmol/l LDL-C-csökkenéssel elért 22%-os nagy kardiovaszkuláris esemény-csökkenéssel összehasonlítva a genetikai eltérés miatti 1 mmol/l csökkenés esetén 54,5%-kal csökken az események száma (több, mint 300 ezer beteg genetikai vizsgálata és alacsony koleszterinnel járó 9 polimorfizmus alapján) (20, 22). A két és félszeres különbség magyarázata, hogy a klinikai tanulmányok néhány évig (általában 3-7 évig) tartanak, a mendeli randomizációs vizsgálatokban az LDL-C-szint a születéstől fogva alacsonyabb.

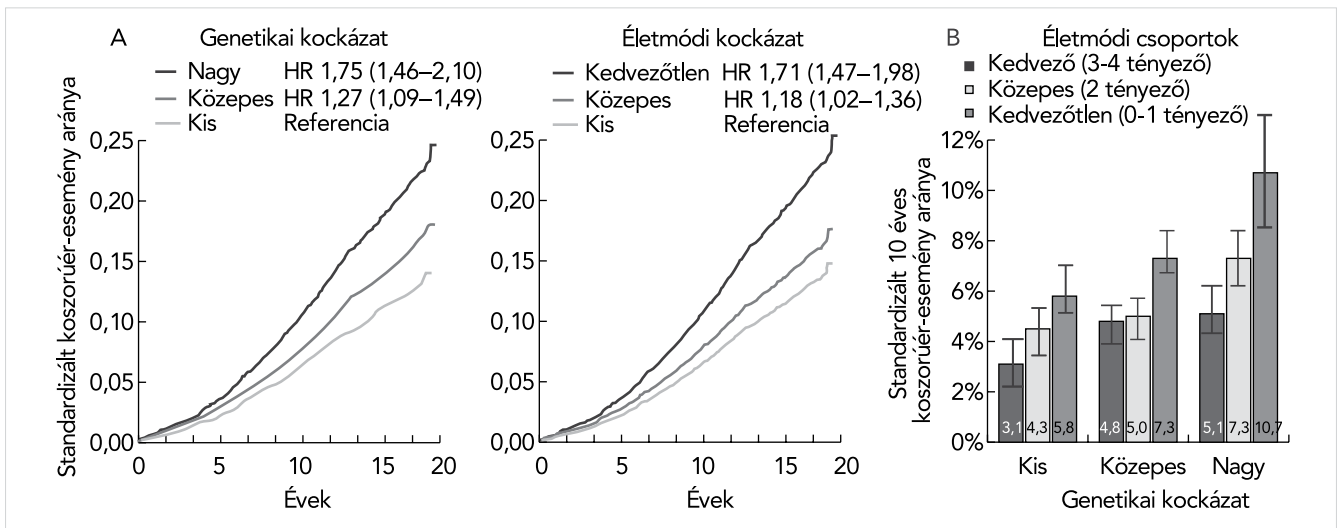
A kumulatív LDL-terhelés koncepciója

Az, hogy az LDL-C-szint csökkentésével arányosan csökken a kardiovaszkuláris események száma, a BAO legalaposabb bizonyított összefüggése (21). Az ok-okozati kapcsolat evidenciái mellett a mendeli randomizációs vizsgálatok azt is igazolták, hogy az LDL-C-szint időbeli fennállása, a magas LDL-C időtartama is nagymértékben hat az ateroszklerotikus események gyakoriságára. Elemi megfontolás: sokáig fennálló magas LDL-C esetén több tud az érfalba lerakódni, több és nagyobb plakk kialakulása lehetséges. A kumulatív LDL-konceptió lényege, hogy mindenkinek minden életévére van egy arra az évre jellemző LDL-C értéke. Ezeket évente összeadva kapjuk meg a kumulatív LDL-terhelést, és amikor ezzel elérjük a 160 mmol/l kumulatív küszöböt, már nagy valószínűséggel van egy jelentős koronáriaplakk (3. A ábra). A küszöbérték külső és belső tényezők által módosulhat, ezek egy részét az ábrán feltüntettük, és befolyásolhatja az öröklés is, amire később külön fejezetben térünk ki. Egy homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás, akinek 13 mmol/l az LDL-C-je, 12,5 éves korára éri el a kumulatív küszöbértéket. Egy olyan beteg, akinek 5,0 mmol/l az LDL-C-je (ez lehetne ismert heterozigóta

familiáris hypercholesterinaemiás), a 160-as kumulatív értéket kb. 35 éves korban éri el (23, 24). A 3. ábra jól szemlélteti a lipidcsökkentés és az ateroszklerózis összefüggését: minél alacsonyabb az LDL-C, annál később lesz ateroszklerózis, minél korábban, minél alacsonyabbra visszük le az LDL-C-t annál később érjük el az adott kumulatív küszöböt. Erre, persze, nincsen I/A típusú evidencia, de az egész elmélet szakértői konszenzuson alapul klinikai vizsgálatok, kohorsz megfigyelések figyelembevételével. A koncepciót támogatják a 2020-ban bemutatott prospektív CARDIA- (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) vizsgálat eredményei, amely közel 5 ezer 18–30 éves fő 16 évig tartó követésével igazolt kapcsolatot a kumulatív LDL-expozíció és az éresemények között (25, 26).

A kumulatív LDL-konceptió kapcsán elmélkedik Braunwald arról, hogy hogyan érjük meg ISZB-mentesen 100 éves életkort (3. B ábra). Egy átlagosnak mondható 2,3 mmol/l LDL-C-nél a beteg 70 éves kora körül éri el az ateroszklerotikus érbetegség küszöbét. Amennyiben, ahogy az ábrán jelölve van, 30 éves kortól olyan terápiát kap, mellyel 50%-kal csökken az LDL-C-szintje, a kumulatív 160-as küszöb elérése akár 30 évvel is késleltethető. Braunwald az 50% LDL-C-csökkentésre PCSK9-gátlót írt a közleményében, abból is a félévente adott, siRNS-en át ható inclisiran (27), feltehetően azért, mert a betegek adherenciája ezzel lényegesen jobb, mint a naponta szedendő tabletták esetén. Meg kell azonban jegyeznünk, hogy nagy dózisú statin + ezetimib kombinációval legalább ekkora LDL-C-csökkenést lehet elérni, és ez ma is könnyebben hozzáférhető.

Az érvényes irányelvek a klinikai vizsgálati eredmények alapján fogalmazzák meg ajánlásait, de azok nem minden áron betartandó törvények. Az ateroszklerózis folyamatának alakulását biológiailag plauzibilis módon befolyásolja a mendeli randomizációs vizsgálatok által



4. ÁBRA. A kedvezőtlen genetikai örökség életmóddal 46%-ban legyőzhető (34). **A:** A koszorúér-események előfordulása a genetikai és az életmódi kockázat alapján az Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) megfigyeléses vizsgálatban. **B:** Négy életmódi tényező (nemdohányzás, normális testsúly, rendszeres testmozgás, egészséges diéta) és a genetikai kockázat összefüggése az ARIC vizsgálatban

is támogatott kumulatív LDL-terhelés koncepciója. Így egy adott életkorban elindított hatékony LDL-C-csökkentéssel lényegesen lehet késleltetni a kumulatív küszöb elérését. (Ez persze nem helyettesíti a többi preventív tevékenységet, mint a rendszeres testmozgás, dohányzás kerülése, normotenzio tartása, illetve elérése stb.)

A genetikai kockázat

Az ateroszklerotikus érbetegség egy olyan krónikus elváltozás, amelynek kialakulásában a genetikának, az életmódnak és a környezetnek egyaránt szerepe van. Az orvostudomány fejlődésével egyre jobban vizsgálható az öröklés hatása. Egyre növekszik azoknak a genetikai variánsoknak a száma, amelyekről igazolódott, hogy fennállásukkal az ateroszklerózis, a koszorúér-betegség kialakulásának valószínűségét növelik. Ezek segítségével poligén rizikó-score (PRS) állítható fel, amellyel az egyén öröklött ateroszklerotikus veszélyeztetettsége állapítható meg. A PRS használatának elsődlegesen primer prevencióban volna jelentősége, mert pontosíthatja az anamnézis és a biológiai markerek alapján megállapított egyéni veszélyeztetettséget. A PRS-ek különböző közösségekben eltérhetnek, számottevő etnikai különbségek lehetnek, de a jövőben a személyre szabott orvoslásban fokozatosan nőni fog a szerepük (28).

Az Egyesült Királyság Biobankjának 330 ezer primer prevenció egyénének 10 éves követése alatt 4454 főnek alakult ki szívinfarktusa. A koszorúér-betegségre felállított PRS-ben 241 genetikai variánst vettek figyelembe és ez szignifikáns összefüggést mutatott az infarktus kockázatával. Prediktív erőssége fiatalabb életkorokban nagyobb mértékű szignifikanciát mutatott, a

HR 1 SD-re 50 év alatt 1,72 (95% CI: 1,56–1,89), 50–60 év között 1,46 (95% CI: 1,38–1,53), 60 év felett 1,42 (95% CI: 1,37–1,48) (kölsönhatás $p < 0,001$). Az 50 év alatti betegekben a magas PRS 3-4-szer erősebb kapcsolatot igazolt a szívinfarktussal, mint az alacsony PRS. Amikor a PRS alapján becsült kockázatot hozzáadták a hagyományos becsülés alapján megállapított kockázathoz, a határérték kockázatúak 20%-a átkerült a közepes kockázatú csoportba, és ennek alapján statinterápia elkezdése volt javasolt. A határérték és közepes kockázatúak közül 20% átkerült a kis kockázatú csoportba, ahol a gyógyszeres terápia az irányelvek szerint még várhat (29).

A PRS használata a kockázat pontosabb becslésére tehát inkább fiatal korban eredményez nagy klinikai hasznot, a segítségével korai életkorban kiemelhetők azok, akik nagy veszélyeztetettségűek, és a kezelésüket szigorúan és élethosszig kell végezni, lipidológiai szempontból a kumulatív LDL-terhelés jegyében. Ma még csak egy „álom”, hogy egy prevenció team foglalkozzon ezzel. Társadalmi összefogással és a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésére történő nagyobb anyagi befektetéssel (napjainkban csak az egészségügyi költségek 4%-át fordítják a prevencióra, a kardiovaszkuláris betegségek kezelésére jelenleg sokkal több a kiadás és ezen fokozatosan csökkenteni lehetne, ahogy nő a megelőzésre fordított pénz aránya) (30, 31) a PRS, a biomarkerek és a képalkotó vizsgálatok segítségével a „precíziós kardiovaszkuláris egészség” jegyében együtt kell dolgoznia orvosnak, „adat-tudós”-nak és nem-orvos egészségügyi szakértőnek (32).

Khera (Harvard, Boston) 2022-ben az Európai Atherosclerosis Társaság kongresszusán tartott előadásában egy ateroszklerotikus veszélyeztetettségre adott egy

netikai teszt árát 250 USD-ra becsülte. Az elvégzését családi anamnézissel, magas LDL-C-értékkel, egyéni kockázatmeghatározással és kíváncsisággal indokolta (33), hangsúlyozva azt, hogy a genetikai örökség nem sorsszerű, életmóddal jelentősen csökkenthető a nagy öröklött kockázat. *Khera és munkatársai* négy prospektív kohorsz vizsgálatban 55 685 személy genetikai kockázatát határozták meg. A több évtizedes követési idő alatt bekövetkezett koszorúér-események gyakoriságát a PRS és az életmód alapján megállapított kockázattal hasonlították össze. Ezután 4 életmódi tényező alapján (nemdohányzás, normális testsúly, rendszeres testmozgás, egészséges diéta) három csoportba osztották a betegeket: kedvező életmódúak voltak, akik a négyből legalább három, közepesnél kettő, kedvezőtlen életmódú csoportban pedig egy vagy egy sem volt betartva. Megállapították, hogy a PRS alapján meghatározott öröklődési kockázatot egészséges életmóddal 46%-kal lehetett csökkenteni (HR = 0,54; 95% CI: 0,47–0,63). A 4. ábra ezeket az Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) populációja (a metaanalízisbe bevont egyik követéses vizsgálat) adatai alapján mutatja be (34).

Zárógondolatok – a lipidcsökkentési hangsúllyal

A legtöbb haláleset ateroszklerózissal összefüggő betegségek miatt történik. A magas LDL-C-szint nem csupán egy rizikófaktora, hanem a fő oka az ateroszklerózis kialakulásának és progressziójának. A napi munkánkat a terápiás irányelvek figyelembevételével kell végeznünk, annak tudatában, hogy azok nem fednek le minden klinikai helyzetet, nem megmásíthatatlan törvények. A 10 éves kockázatot jelző SCORE táblázat alkalmazásával nem biztos, hogy a legtöbb eseményt tudjuk megelőzni. Felmerült, hogy a lipidcsökkentést a hipertóniáéhoz hasonlóan indítsuk el, egy bizonyos érték felett mindenki kezelendő (természetesen célérték figyelembevételével) (35).

Az említett svéd koronária-CT-vel alátámasztott vizsgálat betegei között (1. ábra), ha azok veszélyeztetettségét az európai SCORE táblázat szerint kategorizál-nánk, akkor a kis kockázatú kategóriában a férfiak közel 50%-ában, a nők közel 30%-ában igazolódott koszorúér-ateroszklerózis. Ezen besorolással a kis kockázatú betegek az irányelvek szerint kezelve nem kapnának lipidcsökkentő kezelést, holott a koronária-elmeszesedésük miatt legalább nagy, vagy inkább igen nagy kockázat alapján kellene őket kezelni (2). Ennek, és a lipidszintekre vonatkozó mendeli randomizációs eredményeknek a figyelembevétele a hosszú távú kezelés fontosságát húzza alá, és a kumulatív LDL-terhelés gyakorlati alkalmazását támogatná.

Arra még nincsenek pontos adatok, hogy milyen népességi csoportokat kellene szűrni és kezelni. A populációs szűrés dán férfiak halálzására kifejtett ered-

ményeit vizsgálta a Danish Cardiovascular Screening (DANCAVAS). A szűrtek 10 ezer fős csoportjában lévők 40%-a kapott a továbbiakban vérnyomás- vagy lipidcsökkentő kezelést. Az ilyen helyzetben viszonylag rövid, 5 éves követés alatt a szignifikáns szintet éppen el nem érő különbség volt a szűrt és a kontrollcsoport között (p=0,06), de az alcsoport-elemzések (pl. 70 év alattiakban talált szignifikáns, 11%-os mortalitáscsökkenés) azt sugallják, hogy válogatott populációkban van helye a szűrésnek (36).

A jövőben az egyénre szabott megelőzés előtérbe kerülése várható. A PRS-ek, a biológiai markerek és a képalkotó vizsgálatok eredményei alapján precíziós personalizált prevenció alakul majd ki (32, 33), ahol a beteg és az orvos együttesen, a beteg igényei szerint beszélnek meg a teendőket, és ezeket a beteg be is tartja, az orvos meg ellenőrzi (37).

A kumulatív LDL-terhelés alapján, ha valaki 30 éves kortól 50%-kal csökkenti az LDL-C-szintjét, akkor a koszorúér-betegség jelentkezése 30 évvel későbbre tolódik (27). Addig, amíg az 50%-os csökkenés PCSK9-gátlók vagy a még kísérleti stádiumban lévő vakcináció alapján széles körben elérhető lesz, gondoljunk gyakrabban a nagy dózisú statin és ezetimib (a jobb adherencia elérésére lehetőleg fixkombinációs) alkalmazására, mert azzal hasonló lipidszint-csökkenés, következményes szív- és érrendszeri kockázatcsökkenés érhető el.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

1. Webber BJ, Seguin PG, Burnett DG, et al. Prevalence of and risk factors for autopsy-determined atherosclerosis among US service members, 2001-2011. *JAMA* 2012; 308: 2577–2583. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.70830>.
2. Bergström G, Persson M, Adiels M, et al. Prevalence of Subclinical Coronary Artery Atherosclerosis in the General Population. *Circulation* 2021; 144: 916–929. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055340>
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 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>
4. A VIII. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia különszám. *Metabolizmus* 2021; 19: 1–66.
5. Jánosi A. A szívinfarktus miatt kezelt betegek ellátásának és prognózisának fontosabb adatai. *Nemzeti Szívinfarktus Regiszter* 2021. *Card Hung* 2022; 52: 226–233. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2022.52.3.226>
6. Blöndal M, Ainala T, Eha J, et al. Comparison of management and outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction patients in Estonia, Hungary, Norway, and Sweden according to national on-

- going registries. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022; 8: 307–314. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa098>
7. Jánosi A, Ofner P, Kiss Z, et al. Szívinfarktust túléltek betegek terápiájának a másodlagos megelőzés szempontjából fontos gyógyszeres kezelésekre. *Orv Hetil* 2017; 158: 1051–1057. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30795>
8. Banach M, Penson PE, Vrablik M, et al. ACS EuroPath Central & South European Countries Project. Optimal use of lipid-lowering therapy after acute coronary syndromes: A Position Paper endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Pharmacol Res* 2021; 166: 105499. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105499>
9. 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>
10. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657–671. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.3.657>
11. Knuut J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020; 41: 407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
12. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503–1516. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070829>
13. Frye RL, August P, Brooks MM, et al. BARI2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503–2515. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805796>
14. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. for the ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease *N Engl J Med* 2020; 382: 1395–1407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915922>
15. Kedhi E, Berta B, Roleder T, et al. Thin-cap fibroatheroma predicts clinical events in diabetic patients with normal fractional flow reserve: the COMBINE OCT-FFR trial. *Eur Heart J* 2021; 42(45): 4671–4679. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab433>
16. Fearon WF, Zimmermann FM, De Bruyne B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI as compared with coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2021; 386: 128–137. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112299>
17. Stone PH, Libby P, Boden WE. Fundamental pathobiology of coronary atherosclerosis and clinical implications for chronic ischemic heart disease management – the plaque hypothesis: a narrative review. *JAMA Cardiol* 2022 Dec 14. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.3926>
18. Maurovich-Horvat P, Schlett CL, Alkadhi H, et al. The napkin-ring sign indicates advanced atherosclerotic lesions in coronary CT angiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5: 1243–1252. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.03.019>
19. Nicholls SJ, Nissen SE, Prati F, et al. Assessing the impact of PCSK9 inhibition on coronary plaque phenotype with optical coherence tomography: rationale and design of the randomized, placebo-controlled HUYGENS study. *Cardiovasc Diagn Ther* 2021; 11: 120–129. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-684>
20. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2631–2639. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.017>
21. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38: 2459–2472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
22. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
23. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res* 2009; 50 (Suppl S): 172–177. <https://doi.org/10.1194/jlr.R800091-JLR200>
24. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34: 3478–3490. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz273>
25. Domanski MJ, Tian X, Wu CO, et al. Time course of LDL cholesterol exposure and cardiovascular disease event risk. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76: 1507–1516. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.059>
26. Shapiro MD, Bhatt DL. “Cholesterol-Years” for ASCVD risk prediction and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1517–1520. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.004>
27. Braunwald E. How to live to 100 before developing clinical coronary artery disease: a suggestion. *Eur Heart J* 2022; 43: 249–250. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab532>
28. Khan SS, Pencina MJ. Cardiovascular disease risk prediction in young adults – the next frontier. *JAMA Cardiol* 2023; 8: 137–138. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.4887>
29. Marston NA, Pirruccello JP, Melloni GEM, et al. Predictive utility of a coronary artery disease polygenic risk score in primary prevention. *JAMA Cardiol* Published online December 28, 2022. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.4466>
30. Ferrari R, Cimaglia P, Rapezzi C, et al. Cardiovascular prevention: sometimes dreams can come true. *Eur Heart J Suppl* 2022; 24(Suppl H): H3–H7. <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suac057>
31. Ray KK, Ference BA, Séverin T, et al. World Heart Federation Cholesterol Roadmap 2022. *Glob Heart* 2022; 17: 75. <https://doi.org/10.5334/gh.1154>
32. Ference BA. Cardiovascular disease prevention in 2033. Session From 2022 to 2033: where will cardiovascular medicine take us? 28 August 2022, ESC Congress, Barcelona.
33. Khera AV. Implementing polygenic scores into clinical practice. Session Personalised approach to ASVD. The future is here. European Atherosclerosis Society Congress 22–24 May, 2022, Milano.
34. Khera AV, Emdin CA, Drake I, et al. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 2349–2358. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1605086>
35. Navar AM, Fonarow GC, Pencina MJ. Time to revisit using 10-year risk to guide statin therapy. *JAMA Cardiol* 2022; 7: 785–786. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.1883>
36. Lindholt JS, Søgaard R, Rasmussen LM, et al. Five-year outcomes of the Danish Cardiovascular Screening (DANCAVAS) Trial. *N Engl J Med* 2022; 387: 1385–1394. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208681>
37. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>