

A kardiovaszkuláris esemény utáni betegek irányelvek szerinti lipidcsökkentő kezelésének lehetőségei Magyarországon 2023-ban: a fixkombináció prioritása

Márk László¹, Nagy Mária², Papp Viola¹

¹Békés Vármegyei Központi Kórház, Pándy Kálmán Tagkórháza, Kardiológia Osztály, Gyula

²Békés Vármegyei Központi Kórház, Pándy Kálmán Tagkórháza, Kardiológiai Rehabilitációs Osztály, Gyula



A szerző
video-összefoglalója

Levelezési cím:

Dr. Márk László, Békés Vármegyei Központi Kórház, Pándy Kálmán Tagkórház, Kardiológia Osztály
5700 Gyula, Semmelweis u. 1. E-mail: dr.mark.laszlo@gmail.com

Lipidológiai alaptétel, hogy minél nagyobb a kardiovaszkuláris kockázat, annál nagyobb nyereség érhető el, ezért lenne nagy jelentősége az akut koronáriszindrómán (ACS) átesett betegek irányelvek szerinti kezelésének. Ennek ellenére magyarországi vizsgálatok, valamint a multinacionális DaVinci és SANTORINI-tanulmányok is csupán 20% körüli 1,4 mmol/l LDL-koleszterin- (LDL-C) célérték elérést igazoltak. Ennyi lenne a napi gyakorlat során az elérhető maximum? Nyilvánvalóan nem. A svéd infarktusregiszter, a SWEDEHEART eredményei szerint az ACS utáni betegek második követéses vizsgálata során az 1,4 mmol/l célérték elérése 2020-ban 41%, 2021-ben 52%, 2022-ben pedig 56% volt. Ebben a nagy intenzitású statinok adásán kívül annak lehet a legnagyobb szerepe, hogy az ezetimib adása az évek során egyre gyakoribbá vált, 2022-ben meghaladta az 50%-ot. Az ezetimib alkalmazásának fontosságát támasztják alá újabb klinikai vizsgálatok is, valamint egy új szakértői állásfoglalás, amely szerint a statin és ezetimib kombináció már az igen nagy kockázat megállapításakor elsővonalbeli kezelésként elindítandó. A statin és ezetimib fixkombinációs adása 87%-kal javítja az adherenciát a kéttablettás adagoláshoz képest. Kedvezőbb adherencia esetén kevesebb kardiovaszkuláris esemény várható.

Kulcsszavak: akut koronáriszindróma, LDL-koleszterin-célérték, statin, ezetimib, adherencia, fixkombináció

Possibilities of guideline directed lipid-lowering treatment in patients after a cardiovascular event in Hungary in 2023–2024 – the priority of the fix dose combination

It is a basic principle of lipidology that the higher the cardiovascular risk, the greater the benefit. This explains why the guideline directed treatment of patients with acute coronary syndrome (ACS) is of great importance. Despite this, Hungarian studies, as well as the multinational DaVinci and SANTORINI studies, confirmed that only around 20% of the patients reached the target value of 1.4 mmol/l LDL-cholesterol (LDL-C). Would that be the maximum achievable with daily practice? Obviously not. According to the Swedish myocardial infarction registry, the SWEDEHEART results, during the second follow-up visit after ACS, the achievement of the target value of 1.4 mmol/l was 41% in 2020, 52% in 2021, and 56% in 2022. In addition to the administration of high-intensity statins, the fact that the administration of ezetimibe has become more and more frequent over the years, exceeding 50% in 2022, may have the biggest role in this. The importance of the use of ezetimibe is also supported by recent clinical studies, as well as a new expert opinion, according to which the statin and ezetimibe combination should be started as a first line treatment as soon as a very high risk is established. The fix dose combination administration of statin and ezetimibe improves adherence by 87% compared to administration of two tablets. In the case of better adherence fewer cardiovascular events are expected.

Keywords: acute coronary syndrome, LDL-cholesterol target, statin, ezetimibe, adherence, fixed combination

A kézirat 2023. 08. 21-én érkezett a szerkesztőségbe, 2023. 08. 30-án került elfogadásra.

A lipidcsökkentő kezelés a kardiovaszkuláris prevenció egyik legfontosabb alapeleme lett, klinikai vizsgálatok tömege igazolta, hogy az LDL-C csökkentésével a kardiovaszkuláris események száma, a kardiovaszkuláris mortalitás és az összmortalitás egyaránt csökkenthető. A számtalan, megdönthetetlen bizonyíték, a legnevesebb kardiológusok támogatása ellenére leszögezhető, hogy a kezelés megbecsültsége sem az orvosok, sem a betegek körében nem áll a súlyának megfelelő szinten. A Bizonyítékokon Alapuló Orvoslás elveinek mindenben eleget tevő nagy klinikai tanulmányok alapján a lipidcsökkentés alaptézisei, hogy az LDL-C-t minél alacsonyabbra, minél korábban is minél hosszabb időre kell levinni. Egy másik nagy jelentőségű alaptétel, hogy minél nagyobb a kockázat, annál nagyobb az elérhető nyereség (1, 2).

Az ACS és az azon átesett betegek jelentik a mindennapok gyakorlatában az egyik legnagyobb számú, legvulnerábilisabb kardiológiai betegcsoportot, a kórkép invazív megoldása, a kardiológusok legvonzóbb és leglátványosabb tevékenysége. Ez teljességgel érthető, hiszen egy elzáródott ér megnyitása megmentheti a beteg életét és meghosszabbíthatja életkilátásait. A korai revaszkularizáció kedvező eredményei forradalmasították az ACS kezelést, de (krónikus koronáriszindrómában – CCS – már nem ennyire egyértelmű az invazív megközelítés nyeresége, randomizált klinikai vizsgálatok nem igazoltak egyértelmű hasznot, csak bizonyos alcsoportokra) (3).

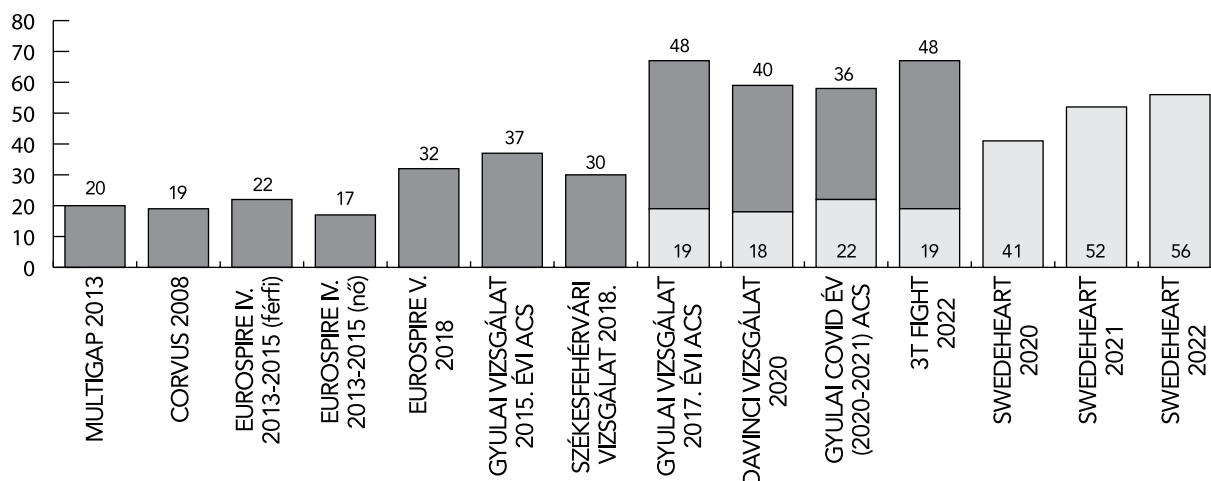
Az ACS invazív ellátása Magyarországon az érvényes irányelveknek megfelelő módon történik, a kórkép kórházi halálozás mutatói közel állnak a nyugat- és észak-európai országokéhoz. Ugyanakkor fél és egy évvel az esemény után a mortalitási adataink már lényegesen magasabbak (4, 5). Ebben lényeges szerepe lehet a magyar betegek multimorbiditásán, az eltérő szociális-gazdasági körülményeken túl annak is, hogy nálunk nincs kialakított rendszer a heveny szak utáni ellenőrzésekre, és jelentősen elmarad az optimálistól a betegek lipidcsökkentő kezelése. Ez utóbbi javítása céljából született a kelet- és észak-magyarországi megyék kardiológusainak ajánlása (6). Ennek legjelentősebb elemei, hogy akut szakban a beteg részesüljön részletes edukációban, a kórházi zárójelentésén szerepeljen konkrét kontrollidőpont, és a beteg kapjon egy laborvizsgálati beutalót, hogy oda friss lipideredménnyel érkezzen, valamint kiemelik a családorvosok fokozottabb bevonását és a telemedicina gyakoribb alkalmazását. Oda kell figyelni, hogy az ezetimib adására, a biztosítói előírások betartása mellett is, gyakrabban kerüljön sor. Az invazív vizsgálatra kerülő betegek ötöde-negyede már korábban átesett eseményen, ezeket a betegeket eleve statin és ezetimib kombinációval kellene a kórházból hazaengedni (6).

Tények az ACS utáni lipidcsökkentésről

Nelson és munkatársai retrospektív módszerrel 601 934 ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegségben szenvedő beteg statinszedését és annak adherenciáját elemezték egyéves követéssel. Ezek az ismert érbetegek a kockázatbesorolás alapján igen nagy kockázatú kategóriába tartoztak, mindenkinek statint kellett volna szednie. Ennek ellenére 49,9% nem volt statinterápián, csak 22,5% kapott nagy intenzitású statint, 27,6% közepes vagy kis intenzitásút. Annak, hogy nagy intenzitású kezeléssel legyen valaki, nagyobb volt az esélye, ha férfi volt, ha diabéteszes volt, ha koronárisbetegségben szenvedett, ha hipertóniás volt, és ha járt kardiológusnál. A nagy intenzitású terápián lévők 82,8%-a jó adherenciájú volt (7).

A GOULD amerikai regiszterben 5 ezer ismert érbeteg 2 éves követésével prospektíve vizsgálták a lipidcsökkentő terápiát. Ennek ellenére, hogy a betegek kétharmadában 1,8 mmol/l volt az LDL-C, a terápia intenzifikálása csak 17,1%-ban történt meg (8). Nemzeti reprezentatív mintán vizsgálva amerikai koszorúérbetegek LDL-C-szintjeit, azt állapították meg, hogy az 1,8 mmol/l-t 4-ből 3, az 1,4 mmol/l-t 10-ből 1 fő éri el (9).

Az ACS hazai ellátásáról a Nemzeti Szívinfarktus Regiszter (NSZR) szolgáltat kiváló minőségű adatokat (10, 11, 12). Eszerint a heveny szívinfarktus meghalt betegek száma 2014 óta változatlan (10). Az NSZR alapján ismerjük a 10 éves túlélést is, ami a STEMI-betegek között a férfiak esetében 49,2%, a nőknél 46,6%, az NSTEMI-csoportban 63%, illetve 57,6%. Az adatok azt is igazolták, hogy az akut szakban elvégzett PCI, függetlenül a STEMI-, NSTEMI-csoporttól és a nemtől, az utánkövetés minden időpontjában és minden régióban csökkentette a halálozást ($p < 0,01$) (11). A regiszteradatokból tudjuk azt is, hogy az ACS-es betegek kórházi elbocsájtásakor a statin adására a zárójelentésen a javaslat 90% feletti gyakoriságú (12), a további időszak lipidkezeléséről országos adataink nincsenek, de korábbi közleményeinkben beszámoltunk a gyulai kórház invazív részlegén 2015-ben és 2017-ben és a COVID-időszak egy évében ezzel a diagnózissal kezelt betegeink akut esemény utáni egy évben történt lipidcsökkentő kezeléséről (13, 14, 15). A mi vizsgálataink, a DaVinci (The EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care) (16) és a 2019-es lipidirányelvek kiadása után elkezdett SANTORINI (Treatment of high and very high risk dyslipidemic patients for the prevention of cardiovascular events in Europe – a multinational observational) (17) is 20% körüli 1,4 mmol/l célérték elérést igazoltak (1. ábra). Az ábrán szerepel a legfrissebb magyar tanulmány a 3T-FIGHT is (18). Az, hogy mire vezet a szisztematikus, odafigyeléssel végzett ACS utáni gondozás, jó példát szolgáltat



1. ÁBRA. Az 1,8 és 1,4 mmol/L LDL-koleszterin-értéket elérők aránya (%) igen nagy kockázatú betegekben magyar és európai adatok alapján (feketén az 1,8, szürke színnel az 1,4 mmol/l elérési aránya)

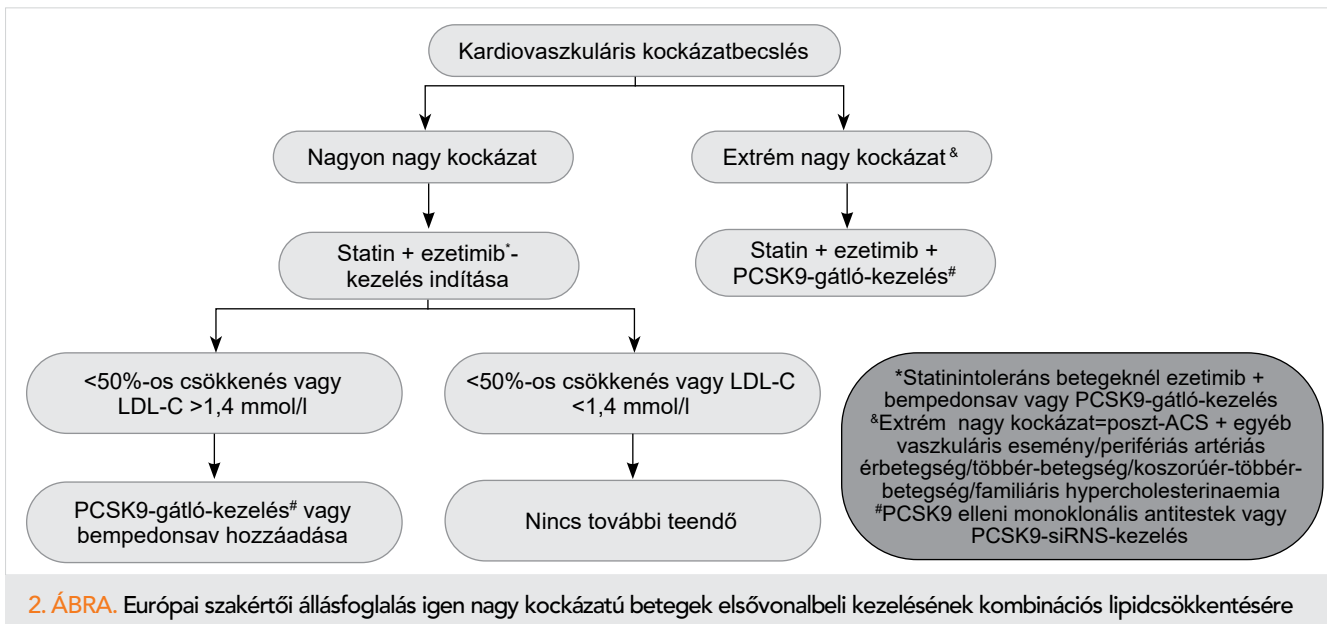
a SWEDEHEART 2022-es eredményeinek közzétételére, amely szerint az ACS utáni betegek második követéses vizsgálata során az 1,4 mmol/l célérték elérése 2020-ban 41%, 2021-ben 52%, 2022-ben pedig 56% volt (1. ábra) (19). Ebben a nagy intenzitású statinok adásán kívül annak lehet a legnagyobb szerepe, hogy az ezetimib adása az évek során egyre gyakoribbá vált, 2022-ben meghaladta az 50%-ot. Az ezetimibadás nyilván nem oldja meg a lipidcsökkentés problémáit, de, ahogy a svéd példa bizonyítja, lényeges javulást hozhat a célérték elérésében. Lényegében ezt ismerték fel azok az európai szakértők, akik 2022-ben az European Heart Journalban közölt álláspontjukban az ezetimib adását igen nagy kockázatú kategóriában már a kockázatbesoroláskor elsővonalbeli kezelésként javasolják (2. ábra) (20). Ahhoz, hogy elfogadhatóbb gyakorisággal érjenek el a betegek 1,4 mmol/l LDL-C-szintet, vagy pláne a két éven belül ismétlődő éreselemény után javasolt 1,0 mmol/l-t, a PCSK9-gátlók gyakoribb alkalmazására is szükség volna. Erre idehaza egy szabadabb biztosítói szabályozás lenne szükséges, de még sürgetőbb lenne az időközben generikussá vált ezetimib két évtizedes eü. pontjának liberalizálása.

Laufs és munkatársai az ACS utáni betegen végzett EuroPath IV vizsgálatban az 1,4 mmol/l LDL-C elérés az esemény után 14 héttel 18%-os gyakoriságú volt, rá 20 hétre 34% és további 20 hét múlva pedig 37%. Ezetimibet a betegek 43-46%-a kapott. A javulás ellenére szuboptimálisnak tartják a lipidcsökkentő kezelést. Emissziókor a betegek 90%-a kapott statint, de csak 44% nagy intenzitású adagot. Az első kontroll eredményei a betegek 100%-a alapján, a második kontrollé 50%, a harmadiké pedig csak 20% alapján születtek (21). Ha az EuroPath IV és a gyulai adatokat hasonlítjuk össze, akkor az állapítható meg, hogy nálunk a betegek nagyobb aránya megy haza nagy intenzitású statinnal, a kontrollra járás aránya csökken az esemény után

mindkét helyen (nálunk valamivel kisebb arányban), és az EuroPath-ban nagyobb arányú az ezetimib adása, ami magyarázza azt, hogy az 1,4 mmol/l célérték-elérés aránya magasabb a kontrollvizsgálatok során (15, 21).

A statin-ezetimib kombináció előnye randomizált klinikai tanulmány és a gyakorlaton alapuló megfigyeléses vizsgálat alapján

A RACING (randomised comparison of efficacy and safety of lipid lowering with statin monotherapy versus statin–ezetimibe combination for high-risk cardiovascular disease) tanulmány szerzőinek az volt a célja, hogy összehasonlítsák egy nagyobb adagú statin és egy kisebb adagú statin + ezetimib kombinációs kezelés eredményeit randomizált, hosszabb távon végzett klinikai vizsgálat keretében. Hasonló, randomizált, legalább egy évig tartó, statin és kisebb adagú statin + ezetimib hatásának összehasonlítását végző tanulmányt nem találtak a PubMed-ben. Nyílt fázisú, 3 évig tartó vizsgálatban 2017. február és 2018. decembere között 3780 ismert ateroszklerotikus érbeteget Dél-Korea 26 centrumában randomizáltak 1:1 arányban 20 mg rosuvastatin vagy 10 mg rosuvastatin + 10 mg ezetimib adására. A kombinált terápia mellett az 1,8 mmol/l szintet egy évnél a betegek 73%-a, kettőnél 75%-a, háromnál pedig 72%-a érte el, a statin-monoterápia csoportban 1, 2 és 3 évnél 55%, 60% és 58%-ban történt meg az elérés ($p < 0,0001$). Intolerancia miatti terápiamegszakítás vagy dóziscsökkentés a kombinációs csoportban 88 főnél (4,8%), a monoterápiában 150 főnél (8,2%) történt ($p < 0,0001$). A primer végpont (kardiovaszkuláris halál, nagy kardiovaszkuláris esemény és nem fatális stroke) 9,1%-os gyakoriságú volt a kombinációs és 9,9%-os a nagy dózisu monoterápiás csoportban



2. ÁBRA. Európai szakértői állásfoglalás igen nagy kockázatú betegek elsővonalbeli kezelésének kombinációs lipidcsökkentésére

(abszolút különbség $-0,78\%$; 90% CI: $-2,39-0,83$). A vizsgálat tanulsága, hogy közepes intenzitású statin és ezetimib kombinációja legalább olyan hatékonyságú a kardiovaszkuláris események számának csökkentésében (non-inferioritás), mint a nagy dózisú statin (nem szignifikánsan, tendenciájában 12% -kal jobb volt), mint a nagy intenzitású statin, ugyanakkor a célérték elérésében és a statinintolerancia tekintetében szignifikánsan jobb (22).

A randomizált RACING-vizsgálat után részben ugyanazon szerzők Dél-Korea biztosítói adatbázisának felhasználásával ugyanezen két kezelés (20 mg rosuvastatin és 10 mg ezetimib) hatását hasonlították össze PCI-n és stentimplantáción átesett betegeken obszervációs vizsgálat keretében. A kombinációs terápiát 10 794, a statin-monoterápiát 61 256 beteg kapta. A primer végpont (kardiovaszkuláris halál, szívinfarktus, stroke, koronária-revaszkularizáció, szívelégtelenség miatti hospitalizáció) 25% -kal ritkábban fordult elő a kombinációs kezelést kapókon (HR=0,75; 95% CI: 0,70–0,79; $p<0,001$). Ugyanezen csoportban 15% -kal kevesebb statinterápia-megszakítás volt ($6,5\%$ vs. $7,6\%$; HR=0,85; 95% CI: 0,78–0,94; $p<0,001$), és kiemelendő, hogy szignifikánsan, 20% -kal ritkább volt a kezelést igénylő újkeletű diabétesz ($7,7\%$ vs. $9,6\%$; HR=0,80; 95% CI: 0,72–0,88; $p<0,001$) (23). A vizsgálat jelentősége abban rejlik, hogy a randomizált RACING eredményeit megfigyeléses vizsgálatban támasztotta alá. A kisebb adagú statin és ezetimib kombinálása nem inferior a nagyobb dózisú statinnal szemben, sőt a nagyobb betegszám miatt szignifikánsan hatékonyabbnak is bizonyult a kardiovaszkuláris események gyakoriságának csökkentése tekintetében. További előny a terápia jobb tolerálhatósága (szignifikánsan ritkább terápiamegszakítás), illetve a szignifikánsan kevesebb új keletű diabétesz. Az eredmények alapján a JACC

szerkesztőségi kommentárja arról ír, hogy a kisebb dózisú statinnal történt ezetimib kombináció a célértékek elérésének tiszta győztese lehet (24).

Hogyan értelmezzük a dél-koreai vizsgálatokat Európában?

Ismert, hogy a távol-keleti embereken a statinoknak erősebb hatása van, mint kaukázusiakon, ez lényegében tükröződik az $1,8$ mmol/l célértékelérés arányában. A statinadagokat leszámítva a tanulságokat európai viszonyokra is alkalmazhatónak érezzük. Nálunk nagyobb rosuvastatin dózissal érünk el ugyanezt az LDL-C hatást, de az ezetimibre vonatkozó tanulságok érvényesek. A 2019-es európai lipidirányelv ACS esetén nagy dózisú statin adását ajánlja (illetve, ha a célérték eléréséhez 50% -nál nagyobb LDL-csökkentésre van szükség, akkor a nagy dózisú statin mellé az ezetimib is megfontolható már az elején), és egy hónapnál elvégzett lipidvizsgálat után szükség szerint ezetimibes kombinációt javasol (1). Ehhez képest egy 2022-es szakértői állásfoglalás annyiban lépett tovább, hogy ebben a betegcsoportban elsővonalbeli kezelésként nagy dózisú statin és ezetimib együttes adását javasolja (2. ábra) (20). Ez egy jelentős változás a három évvel korábbi irányelvhez képest. Kétségtelen tény, hogy a pontosan szedett nagy dózisú statin-monoterápiával a betegek hozzávetőlegesen 20% -a elérné az $1,4$ mmol/l LDL-cholesterin-célértéket. Ha szigorúan nézzük, nekik nem lenne szükség ezetimib adására, de azzal, hogy alacsonyabb lipidértékek lennének, ezek a betegek is csak nyernek. A nagy dózisú statin (pl. 40 mg rosuvastatin vagy 80 mg atorvastatin) mellé már az ACS utáni kórházi hazabocsájtáskor ezetimibet is adnánk, elejét vesszük az első kontroll során gyakran elmaradó ter-

pieszkaláció elmaradásának, ezáltal jelentősebb arányú célértékelést remélhetünk.

Az olaszországi Lombardia régióban retrospektív módon 7 éves követéssel elemezték az ezetimib adását külön tablettá vagy fixkombináció formában. Ez utóbbi esetekben 87%-kal kedvezőbb adherenciát találtak, mint amikor a statint és az ezetimibet külön kapták a betegek. A kardiovaszkuláris események kockázatának 55%-os csökkenését is leírták a szerzők a jó és a rossz adherenciájú csoportok összehasonlításakor (25).

Az adherencia javítása egy örökös feladatunk lenne. Koronáriabetegek kardiovaszkuláris gyógyszerelésében való beteg-együttműködés és a bekövetkező események összefüggését vizsgáló metaanalízisben azt találták, hogy a kardiális gyógyszerek adherenciájának 20%-os javítása 8-12%-kal csökkenti a kardiovaszkuláris események vagy halál gyakoriságát. Alcsoport-elemzésben a statinokra vonatkozóan 10%-kal csökkent a kardiovaszkuláris események és 15%-kal a mortalitás gyakorisága (26).

A kardiológiai rehabilitáció kedvező hatása

A célértékek elérését segíti az ezetimib adása, főleg, ha az fixkombináció formájában történik, mert úgy jobb a betegek adherenciája. Jobb beteg-együttműködés érhető el a kardiológiai rehabilitációval is. Hazai vizsgálatban ACS után rehabilitációs kezelésben részesülő betegek körében nagy arányú a statinterápia, de egy évvel az esemény után nagyon alacsony a betegek adherenciája: önbevallás alapján egy évnél a betegek 85%-a, receptkiváltás alapján csak 54%-a volt statinterápián (27). A SWEDEHEART-ban 21 ezer infarktuson átesett beteg 4,55 éves követésével azt állapították meg, hogy a tréning alapú kardiológiai rehabilitáció 28%-kal csökkenti a halálozást (28).

Zárógondolatok

A klinikai vizsgálatok kedvező eredményei alapján a kardiovaszkuláris prevenció egyik legfontosabb elemévé vált lipidcsökkentéssel mostohán bánnak az orvosok és a betegek egyaránt, nincsenek kihasználva a benne rejlő lehetőségek. A lipidcsökkentéshez való viszonyt jellemzi, hogy a világ egyik vezető orvosi lapjában arról szólt egy kommentár 2023-ban, hogy a szívkatéteres vizsgálat előtti laboreredmények között szerepeljen lipidpanel is (29), aminek ismerete elvileg elengedhetetlen lenne érbetegség gyanúja esetén (azaz, ha a koronarográfia szükségessége felmerül).

A legnagyobb „kardiovaszkuláris haszon” az ACS-es betegek lipidcsökkentésében rejlik, a 2019-ben megszigorított célérték (1,4 mmol/l) elérése 20% körül van, ami szisztematikus ellenőrzéssel, jobb odafigyeléssel, az ezetimib gyakoribb adásával javítandó. Ma már kar-

diológusok között elfogadott és általános a statin adása ACS utáni beteg esetében, szakmailag szégyellnivalónak minősül statin nélkül hagyni ilyen beteget. El kellene jutnunk oda, hogy szégyen legyen nem törekedni a célértékek elérésére, legalább a maximálisan tolerált statin és ezetimib adásáig.

Nyilatkozat

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

Irodalom

1. 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>
2. A VIII. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia különszám. *Metabolizmus* 2021; 19: 1–66.
3. Knuut J, Wijns W, Saraste A, 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>
4. Blöndal M, Ainla 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 ongoing registries. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022; 8: 307–314. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa098>
5. Edfors R, Jernberg T, Lewinter C, et al. Differences in characteristics, treatments and outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: novel insights from four national European continuous real-world registries. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022; 8: 429–436. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcab013>
6. 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>
7. Nelson AJ, Haynes K, Shambhu S, et al. High-intensity statin use among patients with atherosclerosis in the US. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79: 1802–1813. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.048>
8. Cannon CP, de Lemos JA, Rosenson RS, Ballantyne CM, et al. GOULD Investigators. Use of lipid-lowering therapies over 2 years in GOULD, a registry of patients with atherosclerotic cardiovascular disease in the US. *JAMA Cardiol* 2021 Jun 16; 6(9): 1–9. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.1810>
9. Aggarwal R, Chiu N, Libby P, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Adults With Coronary Artery Disease in the US, January 2015 to March 2020. *JAMA* 2023; 330: 80–82. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.8646>
10. 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>
11. Jánosi A, Pach FP, Erdős G, et al. Szívinfarktus miatt kezelt betegek ellátása Magyarország különböző régióiban és a betegek 10 éves túlélése [Management of patients treated for myocardial infarction in different regions of Hungary and patient survival for 10 years].

- Orv Hetil 2021; 162: 1438–1450. Hungarian.
<https://doi.org/10.1556/650.2021.32205>
- 12.** Jánosi A. A szívinfarktus epidemiológiai adatai, a betegek ellátása és prognózisa. Nemzeti szívinfarktus regiszter 2010–2021. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2023.
- 13.** Márk L, Nagy M, Dani G, et al. Akut coronariaszindróma miatt 2015-ben kezelt betegek lipidcsökkentő terápiája [Lipid-lowering therapy of patients suffering from acute coronary syndrome in a Hungarian county hospital in 2015]. *Orv Hetil* 2018; 159: 478–484. <https://doi.org/10.1556/650.2018.31022>
- 14.** Márk L, Dani Gy, Ozsváth L, et al. Akut koronáriszindróma miatt intervención átesett betegek lipidcsökkentő kezelése és ajánlás a beavatkozás utáni ellenőrzésekre. *Card Hung* 2020; 50: 29–34. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2020.50.1.29>
- 15.** Márk L, Tajtiné Fazekas K, Dani Gy, et al. A lipidcsökkentő kezelés alakulása a COVID-időszakban a gyulai invazív centrumban akut koronáriszindrómán átesett betegekben. *Cardiol Hung* 2023; 53: 273–279. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2023.53.3.273>
- 16.** 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>
- 17.** Ray KK, Haq I, Bilitou A, et al. SANTORINI Study Investigators. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *Lancet Reg Health Eur* 2023 Apr 5; 29: 100624. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100624>
- 18.** Reiber I, Márk L, Együd F, et al. Nagy intenzitású rosuvastatin vagy rosuvastatin/ezetimib kombinációs lipidcsökkentő terápia hatékonysága hypercholesterinaemiás igen nagy kardiovaszkuláris rizikójú magyar betegekben – a 3T-FIGHT vizsgálat első eredményei. *Card Hung* 2023; 53. Közlés alatt.
- 19.** SWEDEHEART Annual report, 2022. Issued in 2023. <https://www.ucl.uu.se/swedeheart/dokument-sh/arsrapporter-sh/01-swedeheart-annual-report-2022-english/viewdocument/3479>
- 20.** Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J* 2022; 43: 830–833. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab718>
- 21.** Laufs U, Catapano AL, De Caterina R, et al. The effect of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines on low-density lipoprotein cholesterol goal achievement in patients with acute coronary syndromes: The ACS EuroPath IV project. *Vascul Pharmacol* 2023; 148: 107141. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2023.107141>
- 22.** Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, et al. RACING investigators. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2022; 400: 380–390. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00916-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00916-3)
- 23.** Lee SJ, Joo JH, Park S, et al. Combination lipid-lowering therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2023; 82: 401–410. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.05.042>
- 24.** Ben-Yehuda O. Combination therapy with lower statin dose and the race to LDL-C goal: a clear winner? *J Am Coll Cardiol* 2023; 82: 411–413. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.06.003>
- 25.** Rea F, Savaré L, Corrao G, et al. Adherence to lipid-lowering treatment by single-pill combination of statin and ezetimibe. *Adv Ther* 2021; 38: 5270–5285. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01892-7>
- 26.** Chen C, Li X, Su Y, You Z, Wan R, Hong K. Adherence with cardiovascular medications and the outcomes in patients with coronary arterial disease: “Real-world” evidence. *Clin Cardiol* 2022 Dec; 45(12): 1220–1228. <https://doi.org/10.1002/clc.23898>
- 27.** Simon A, Kószai I, Vassányi I, et al. Statinadherencia akut koszorúér-esemény után. *Cardiol Hung* 2020; 50: 330–336. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2020.50.5.330>
- 28.** Ekblom Ö, Cider Å, Hambraeus K, et al. Participation in exercise-based cardiac rehabilitation is related to reduced total mortality in both men and women: results from the SWEDEHEART registry. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29: 485–492. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab083>
- 29.** Ranard LS, Duffy EY, Kirtane AJ. The case for inclusion of a lipid panel in the standard precatheterization laboratory blood draw—stating what should be obvious. *JAMA Cardiol* Published online June 07, 2023. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.1287>