

Sztatin- és nem sztatinkészítmények az LDL-koleszterin-szint csökkentésében. Változások az elmúlt évtizedben

Gerő László dr.¹

¹ Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

Kulcsszavak

- antiszensz oligonukleotidok
- ezetimib
- PCSK-9
- sztatinek

Összefoglalás

Az elmúlt években számos próbálkozás történt, hogy az LDL-koleszterin csökkentésében csaknem három évtizede élenjáró sztatinkészítményeket valamilyen nem sztatín készítményre váltsuk. A sztatínoknak ui. számos olyan, részben kellemetlen, részben azonban potenciálisan veszélyes mellékhatásuk is van, ami miatt a betegek jelentős része egy év után már nem szedi a gyógyszert. Ilyen mellékhatás az izomfájdalom, esetleg rhabdomyolysis, a májenzimek és a CK emelkedése, az intolerancia kialakulása stb. Az első nem sztatín szer az ezetimib volt, de a gyógyszer jelentős hatást csak sztatinnal (vagy egyéb LDL-koleszterin-csökkentő gyógyszerrel) kombinálva fejt ki. A PCSK-9-vegyületek humán monoklonális antitesttel gátolva jelentős LDL-koleszterin-csökkentést és ugyancsak jelentős kardiovaszkuláris védelmet okoztak, de áruk rendkívül magas. Sok más vegyület egyrészt mellékhatásai miatt (pl. májelzsírosodás, sztatinnal való interferencia) nem alkalmas hosszú távú kezelésre, másrészt nem (csak) az LDL-koleszterin szintjét csökkentette. A legutóbbi néhány évben a PCSK-9 szintjét antiszensz oligonukleotiddal csökkentve több munkacsoport is igen kedvező LDL-koleszterin-szintekről számolt be, és a gyógyszert elegendő volt évente kétszer adni, szubkután injekcióban. A kardiovaszkuláris eredmények vizsgálata még folyamatban van.

Key words

- antisense oligonucleotides
- ezetimib
- PCSK-9
- statins

Statin and non-statin drugs in the reduction of LDL-cholesterol. Changes in the last decade

Statins have been the first-class drugs in the reduction of LDL-cholesterol during the last 30 years. However, great efforts have been made to change them into a non-statin drug. As it is known, statins have many unpleasant, sometimes potentially dangerous side effects, which force the patients to not to take the drug after one year. Such side effects are muscle pain, sometimes even rhabdomyolysis, elevation of hepatic and muscle enzymes, development of intolerance, etc. The first non-statin drug was ezetimib, but this drug is only highly efficient in combination with statins or other LDL-cholesterol reducing drugs. The inhibition of PCSK-9 pharmacones with human monoclonal antibodies results in a significant reduction in LDL-cholesterol and in conjunction with a cardiovascular protection, but the price of these drugs is extremely high. Many other drugs have side effects (steatosis hepatis, interference with statins, etc.), and therefore they are not suitable for long-term treatment. On the other hand, they are more successful in reducing the serum level of other lipids instead of LDL-cholesterol. In the last year some teams reduced the amount of LDL-cholesterol using PCSK-9 proteins with antisense oligonucleotides, and the drug was sufficient in twice-a-year administration as subcutaneous injections. The follow-up of cardiovascular results are under examination.

I A SZTATINOK HATÁSAI ÉS MELLÉKHATÁSAI

A világon a vezető halálokot a kardiovaszkuláris (KV) betegségek képezik. Előfordulási gyakoriságukat növeli az abdominális elhízás, a magas vérnyomás, a diabetes, illetve a metabolikus szindróma, az egyéb atherosclerotikus eltérések, a trombózishajlam fokozódása és a dyslipidaemia. Az utóbbi betegség gyógyításában vagy legalábbis a szövödmények számának és súlyosságának csökkentésében kb. 30 éve a sztatinvegyületek játsszák a vezető szerepet. A 4S tanulmány (Scandinavian Simvastatin Survival Study), majd pár év múlva a HPS (Heart Protection Study) vizsgálat a KV szövödmények szignifikáns csökkenésével járt. Később, az atorvasztatin, majd a rozuvasztatin használatának elterjedésével bebizonyosodott, hogy e gyógyszerek nem csupán az atherosclerotikus plakk növekedését gátolják, hanem nagy dózisban adva képesek a plakk-regresszió kiváltására is. Ehhez a hatáshoz legalább 50%-os, vagy ezt meghaladó LDL-C-szint-csökkenésre van szükség.¹ Bár alkalmazásuk látványos előnyökkel járt, a sztatinkészítményeket szedő betegek jelentős része, egy hazai

felmérés szerint mintegy 75–80%-a egy év után már nem használta a gyógyszert.²

A sztatinoknak többféle mellékhatásuk van. A legismertebb ezek közül a myalgia, illetve az izomlázszerű végtagfájdalom, emiatt hagyja abba a gyógyszer szedését a betegek kb. 70–80%-a. A sztatinkezelést a májenzimek és a CK-szint emelkedése kísérheti. A 2010-es évek körül a rozuvasztatin hatását és mellékhatását vizsgáló tanulmányokban még az is igazolódott, hogy a sztatinok elősegítik a 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) kialakulását. Bár egy metaanalízis eredménye szerint a növekedés nem jelentős: az új diabetes kialakulásának kockázata mindössze 1,09 (95%-os CI: 1,02–1,17), és a T2DM elsősorban idős betegeken alakult ki, mégis a gyógyszert felíró orvosok és a betegek egyaránt úgy érezték, hogy ez a mellékhatás éppen azokat a személyeket sújtja leginkább, akik a legtöbbet vártak a kezeléstől.³ Valóban, az új diabetes gyakoribb volt azokban a betegeken, akiknek már „prediabetesük” vagy metabolikus szindrómájuk volt, illetve azokban, akik erősebb hatású sztatinkészítményt (atorvasztatin, rozuvasztatin) kaptak.

Egy másik fontos gyógyszerhatás, ami a sztatínok kizárólagos használata ellen szólt, az a hatékonyság ún. 6%-os növekedése: a napi dózis duplázásával a hatás nem lesz kétszeres, hanem sok esetben mindössze kb. 6%-kal nő. Így pl. a szimvasztatin 20 mg-os napi adagjával az LDL-koleszterin (LDL-C) mintegy 35%-os csökkenését érhetjük el, és mivel ez nem elég, az adagot duplázhatjuk. Ezzel azonban a koleszterincsökkenés csak 6%-kal (összességében tehát 41%-kal) nő, további duplázással ismét 6%-kal, azaz 47%-kal csökken az LDL-C, így végül az 50%-ot meghaladó LDL-C-redukciót, aminek elérése a plakk-regresszió kiváltásához kellene, nem sikerült elérni. Ugyanakkor, a napi 80 mg-os adagnak már komoly mellékhatásai lehetnek, a sztatinkészítmények befolyásolhatják pl. más gyógyszerek vérszintjét, azaz az ilyen mértékű dózisz-növelés már veszélyes is lehet.

A 6%-os hatásnövekedés magyarázata egyszerű, bár kissé meglepő: a sztatínok a májban a 3-hidroxi-3-metilglutaril-koenzim-A reduktáz enzim gátlásával csökkentik a koleszterin szintézisét, amit a szervezet érzékel, és „cserében” növeli a koleszterin felszívódását a vékonybélben. Így pl. a napi 80 mg atorvasztatinnal elérhető a 76%-os koleszterinszint-csökkenés a májban, de a felszívódás a bélben 71%-kal nőtt. A koleszterincsökkentés tehát akkor lenne hatékony, ha a szintézist és a felszívódást együtt gátolnánk.⁴

Ezetimib

Az ezetimib (ezetrol) megakadályozza a koleszterin promoter fehérjeje, a NPC1L1 (Niemann–Pick C1L1) hatását, és így gátolja a koleszterin felszívódását. A szervezetbe, diétától függően napi 300–700 mg exogén koleszterin jut, s ehhez adódik a májból az enterohepatikus körforgással

visszaszívódó koleszterin, utóbbi mennyisége mintegy napi 1000 mg. Az egyéb zsírok, valamint a zsírban oldódó vitaminok viszont bejutnak a szervezetbe, az ezetimib felszívódást gátló hatása kizárólag a koleszterinre vonatkozik.⁵ Az ezetimib hatásait az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Az ezetimib nem a CYP450 rendszeren át metabolizálódik, nem befolyásolja a sztatínok mellékhatásait, és sztatinkészítménnyel együtt adva annak LDL-C-szintet csökkentő hatékonyságát mintegy 15–25%-kal növeli. Ilyen mértékű hatékonyság-növeléshez a sztatín napi adagjának kb. 24-szeres emelésére lenne szükség, ami viszont a veszélyes mellékhatások kialakulásának gyakoriságát a sokszorosára emelheti. Nyilvánvaló, hogy a helyes megoldás a sztatín-ezetimib kombinációk alkalmazása, amivel az LDL-C-szint akár 50–55%-os csökkenését lehet elérni. Ha a beteg sztatín-intoleránssá válik, akkor az ezetimib önmagában is adható, bár ilyenkor a hatékonyság lényegesen kisebb.

A sztatín-ezetimib kombinációk hatását a KV szövődményekre többek között az IMPROVE-IT tanulmányban vizsgálták. A tanulmányba összesen 18144 beteget soroltak be, a betegek egyik fele sztatín+ezetimib, másik fele sztatín+placebo készítményt kapott az egyéb kezelés mellett. A bevétel feltétele az előzetes, lezajlott akut coronaria szindróma volt. A betegek 35%-án, illetve 33%-án alakult ki a MACE (major acute coronary event) csökkenése a kombinált lipidcsökkentés mellett a placebokiegészítést kapó csoporttal szemben ($p=0,02$). A megfigyelés 7-ik évében a végpont kialakulásának csökkenése 37,2%, a placebokezelés mellett 34,7% volt, a MACE kialakulásának valószínűsége így 0,936, a 95%-os CI 0,89–0,99 volt a kombinált kezelés mellett ($p=0,016$).⁶

Az IMPROVE-IT tanulmány eredményeit számos más vizsgálat is alátámasztotta, s megerősítette, hogy az a nem

1. táblázat. Az ezetimib (ezetrol) hatásai az LDL-koleszterin-szintre

- A koleszterin felszívódását a vékonybélből egy transzporter fehérje, a Niemann–Pick C1L1 (NPC1L1) segíti
- Az ezetimib az NPC1L1 fehérjét gátolja, így szelektíven csökkenti a koleszterin felszívódását
- Az ezetimib nem befolyásolja a zsírban oldódó vitaminok abszorpcióját
- Az ezetimib bejut a vékonybélbe, így a táplálék és az enterohepatikus koleszterin felszívódását egyaránt gátolja
- Nem a CYP450 rendszeren át eliminálódik, ezért nem befolyásolja a sztatínok mellékhatásait
- Sztatinnal kombinálva az LDL-C-szint további 15–25%-os csökkenését eredményezi

diabeteses betegekre is vonatkozik.⁷ A szerzők egyetértettek abban, hogy a rozuvasztatin+ezetimib kombináció leginkább az atherosclerotikus szívbetegségben hatásos, de ebben az LDL-C-szint csökkentése mellett a hsCRP jelentős csökkenése is szerepet játszhat. Leírták a carotis artériák ateroszklerózisának, valamint a stroke kockázatának csökkenését is.⁸ Az eredményeket kissé beárnyékolta, hogy az egyik vizsgálatban az ezetimibkezelés mellett a carcinomák gyakoriságának növekedését figyelték meg, ezt azonban a SHARP és az IMPROVE-IT tanulmányok metaanalízise nem erősítette meg.⁹

Meg kell még említenünk, hogy a sztatin+ezetimib kombináció hazánkban jelentős KV kockázat esetén 90%-os támogatottságban részesül.

A PCSK-9-gátló antitestek

A proproteinkonvertáz szubtilizin/kexin-9 egy, az LDL-C-receptor mennyiségét csökkentő vegyület: amikor a májsejt felszínén a receptor megköti az LDL-koleszterint és együtt bejutnak a sejtbe, akkor a PCSK-9 a receptort a lizoszómába irányítja, ahol az elbomlik. Ha a PCSK-9 – valamilyen genetikai ok miatt – nagyobb mennyiségben keletkezik, akkor sok LDL-receptor bomlik majd el, és a familiáris hypercholesterinaemiához hasonló kórkép alakul ki. Amennyiben azonban – ugyancsak genetikai okok miatt – kevés a PCSK-9 („loss-of-function” mutáció), akkor az LDL-receptor nem kerül a lizoszómába, hanem „recirkulál”, visszakerül a májsejt felszínére, újabb LDL-C-részecskét köt meg és visz be a májsejtbe stb, és így alacsonnyá válik a koleszterinszint. A genetikai vizsgálatok hívták fel a figyelmet a PCSK-9-gátlás fontosságára.

A PCSK-9-vegyületet kezdetben humán monoklonális antitesttel gátolták. Az FDA (Food and Drug Administration) 2015 nyarán két monoklonális antitest, az alirokumab és az evolokumab használatát is engedélyezte. Mindkettő szubkután injekcióban vihető be a szervezetbe, kezdetben kéthetenként, majd a PCSK-9-szaturációját követően négyhetenként adagolva. Mindkét gyógyszerrel az LDL-C-szint kb. 50–55%-os csökkenése érhető el, a gyógyszer hatásere ssége a szaturáció elérése után már nem nő, csak az adagolás lesz ritkább.

Az antitestekkel számos klinikai vizsgálatot végeztek, és megerősítették a két gyógyszerrel elérhető jelentős

LDL-C-csökkentést. Az alirokumab adásával az ODYSSEY OUTCOMES vizsgálatban a MACE szignifikánsan csökkent a placebokezeléshez képest: 9,5 vs. 11% (HR: 0,85, 95%-os CI: 0,78–0,93; $p < 0,001$). A szerzők azt figyelték még meg, hogy a gyógyszer elsősorban az LDL-C $< 2,6$ mmol/l alatti koleszterinszintű betegekben a leghatékonyabb. A vizsgálatot később tovább folytatva azt találták, hogy a gyógyszer tovább csökkenti az egyéb vaszkuláris események (nem halálos szívinfarktus, stroke, instabil angina, összhálózás) kockázatát is. A vizsgálatok arra is utaltak, hogy sztatinkészítménnyel kombinálva a vaszkuláris események száma még tovább csökkent.^{10,11,12}

Az evolokumab adásával, a MENDEL-2, a GAUSS-2, majd a DESCARTES vizsgálatokban a legalább két sztatinkészítményre nem reagáló betegeket kezeltek, és azt találták, hogy a betegekben szignifikánsan jobban csökkent az LDL-C szintje, mint a sztatinkezelés mellett ($p < 0,001$).^{13,14} A FOURIER vizsgálatban, 3 év alatt a vaszkuláris események azonban nem csökkentek statisztikailag szignifikáns mértékben. A kezelést később kiegészítették perifériás atherosclerosisban és beszűkült vesefunkcióban szenvedő betegekkel is. Ezekben a későbbi betegcsoportokban, valamint a metabolikus szindrómás betegekben nem csak az LDL-C-szint, hanem a KV események száma is szignifikánsan csökkent, igazolván, hogy megfelelő betegcsoportokban az evolokumab is rendelkezik vaszkuláris gyógyító hatással. A sztatinokkal való kombináció egyúttal az atheroma regresszióját is igazolta.¹⁵

Összefoglalva a leírtakat azt mondhatjuk, hogy a PCSK-9 elleni antitestek az egyes tanulmányokban igen jelentősen csökkentették az LDL-C-szintet, másrészt az esetek jelentős részében szignifikánsan mérsékeltek a KV halálozást és az összhálózást is (ebben a vonatkozásban kezdetben az alirokumab valamivel jobb eredményeket produkált, mint az evolokumab, de ún. head-to-head összehasonítás nem történt). Az egyes betegcsoportok tekintetében mutatkozó hatásbeli különbségekre egyelőre nincs magyarázat. Ugyanakkor mindkét gyógyszer igen jól tolerálható, a rendelkezésünkre álló hatéves megfigyelés során sem T2DM, sem izomfájdalom vagy májbetegség nem fordult elő, vagy ha igen, ezek gyakorisága azonos volt a placebokezelés mellett észlelve.

Egyes szerzők felvetették a neurokognitív funkciók esetleges károsodását, ezt más szerzők nem erősítették

meg.¹⁶ Az LDL-C-szintre vonatkozó régi „minél alacsonyabb, annál jobb” megjegyzés tehát továbbra is érvényes a lipidológiában.

Az egyetlen mellékhatás az injekció helyén kialakuló „hiperreakció”, azaz az injekciós gyulladás volt, ami néhány napig tartott, általában nem volt súlyos (nem vezetett a kezelés megszakításához).

A PCSK-9-antitestek egyetlen igazi hátránya a gyógyszerek rendkívül magas ára. Hazánkban csak nagyon kisszámú beteg (sztatinra egyáltalán nem reagáló vagy sztatinintoleráns betegek) alkalmazza, és egyelőre nincs szó akár a gyógyszer árának csökkentéséről, akár egyéb támogatásról. A sztatin+ezetimib kezelés 90%-os támogatottsága a gyógyszerválasztásnál tehát itt is figyelembe veendő.

Bempedoinsav

A bempedoinsav (BDA) egy prodrug, amit a nagyon hosszú láncú (very long-chain) acil-koenzim-A-szintetáz-A aktivál. Az aktivált enzimertermék (ESP21528) gátolja a koleszterin szintéziséhez szükséges ATP-citrátliáz funkcióját, és ezzel a koleszterin szintézisének

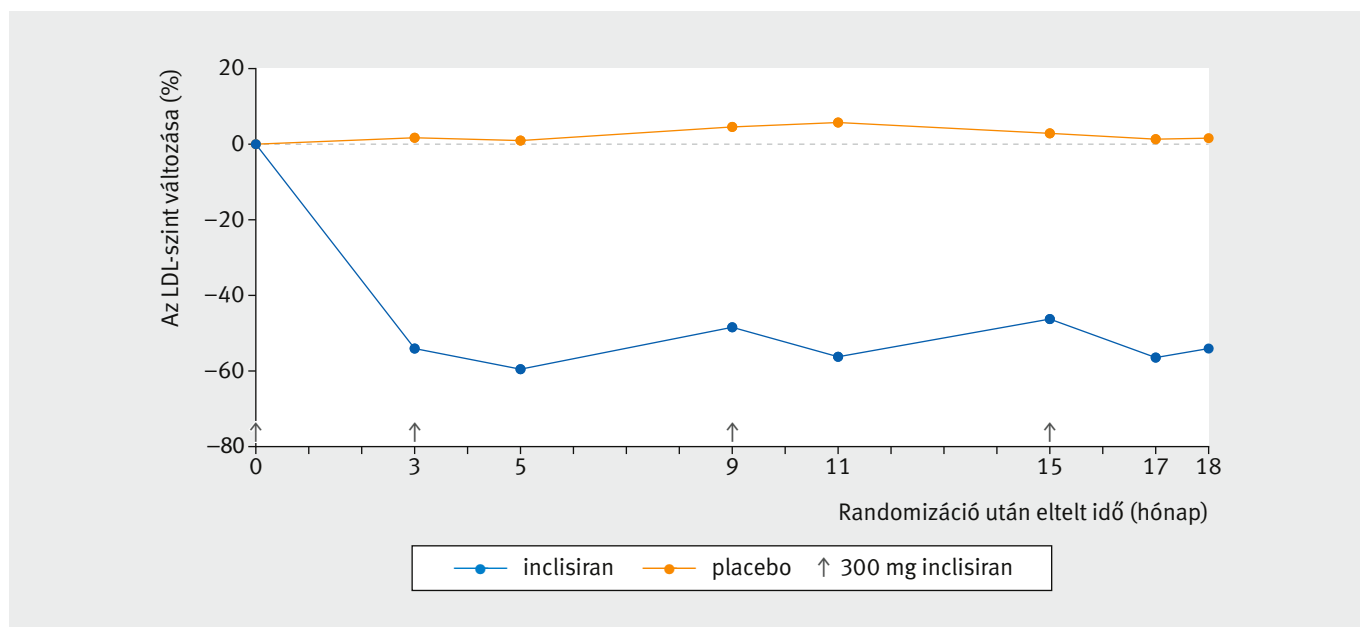
beindulását. Így az LDL-koleszterin szintje csökken, s ezzel több lesz a májsejt felszínén a szabad LDL-receptor. Így a koleszterin eltávolítása a keringésből szintén nő.^{17,18}

A BDA hatását a CLEAR vizsgálatban tanulmányozták. A PCSK-9-gátlókhoz képest az LDL-C-szint mérsékeltebb csökkenését okozta, és kevésbé hatott a diabeteses, mint a nem diabeteses betegekben.¹⁹ KV eseményekre való hatását egyelőre folyamatban lévő tanulmányokban vizsgálják. A tanulmányok egy részében ezetimibbel vagy kis adag sztatinkészítménnyel kombinálják a BDA hatását. Eredmények 2023-ra várhatók.

Néhány sztatín (szimvasztatin, pravasztatin) szérumkoncentrációját emelheti a BDA. Ugyanez atorvasztatinnal vagy rozuvasztatinnal nem fordult elő. Más apró mellékhatások is figyelmet érdemelnek (ínruptúra, prostatahi-perplázia stb). Jelenlegi ismereteink szerint a gyógyszernek tehát jó és rossz tulajdonságai egyaránt vannak, a későbbi eredmények döntik majd el a BDA használhatóságát.

Inklizirán

Az inklizirán egy kisméretű, interferáló RNS (small interfering RNA), amely a PCSK-9-vegyület messenger



1. ábra. Az LDL-koleszterin-szint változása az inklizirán első és a 90-dik napján, majd félévenkénti szubkután adását követően

RNS-éhez kötődik, és megakadályozza annak translációját, így a PCSK-9 szintézisét. A vegyület a májsejt felszínén egy aszialo-glukoprotein receptorhoz kötődik, majd a sejtben egy ribonukleoprotein-komplexben tárolódik, és kb. fél éven át folyamatosan csökkenti a PCSK-9 mennyiségét. A számítások szerint az siRNS aktivitásának csökkenése havi 2%. Így érthető, hogy ha a gyógyszert szubkután injekcióban beadjuk a kezelés első és 90-ik napján, majd utána félévenként egyszer, akkor az elegendő lesz a megfelelő LDL-C-szint (általában <1,0 mmol/l) tartásához (1. ábra). A gyógyszer egyúttal mérsékeli az Apo-B és a non-HDL-C szintjét (40–45%-kal), valamint az Lp-a mennyiségét is (15–20%-kal).

Az új gyógyszerrel kapcsolatban még csak „fázis 1 – fázis 3” eredmények állnak rendelkezésünkre. Ezek egyrészt megerősítették a jelentős LDL-C-csökkentő hatást, másrészt azt a tényt, hogy a gyógyszert (300 mg, ebből 284 mg az inkilizirán) valóban elég az első, a 90-ik napon, majd ezt követően félévente egyszer adni. A vizsgálatokban egyelőre 3660 (sztatinkészítménnyel már kezelt) beteg eredményeit közölték, az 510-ik napon az LDL-C csökkenése 50,7% volt (95%-os CI: 52,9–48,4%; $p < 0,0001$). Jelentősen csökkent a non-HDL-C és az ApoB-100 mennyisége is (mintegy 40%-kal). Kiemelhető, hogy a gyógyszer rendkívül biztonságos, sztatinmellékhatást, izomfájdalmat, CK-emelkedést, máj- és vesekárosodást nem észleltek, a vérsejtszámok és a gyulladásgátló anyagok koncentrációja sem változott (vagy ha igen, akkor az azonos volt a placebocsoportban észlelt változással). Az egyetlen mellékhatás az injekció helyén a fokozott lokális reakció volt, ami néhány napon belül megszűnt.^{20,21,22,23,24} Az FDA egyelőre nem regisztrálta a gyógyszert, mivel a KV események alakulása még nem ismert.

A fentiek ellenére annyit mondhatunk, hogy a félévente egyszer sc. injekcióban adandó készítmény egyelőre egy biztató ígéret, részben a KV szövödmények megfelelő mértékű csökkentésére, másrészt a sztatin okozta szövödmények elkerülésére. Reménykedjünk, hogy az ára is a mindennapok betegeinek igényéhez közeledik majd.

Egyéb készítmények

MTTP: mikroszomális trigliceridtranszfer protein: a trigliceridet viszi át a májon belül a VLDL-1, VLDL-2 stb.

szintézisének helyére. Ha a transzferfehérjét gátoljuk (pl. lomitapid), akkor a zsír nem kerül át az ApoB-100 lipoproteinre, nem alakul ki az ApoB-100 kaszkád, a lipidek szintje a vérben erőteljesen csökken. Egy vizsgálatban az LDL-C-szint mintegy 50%-os csökkenését észleltek. Ugyanakkor a zsír a májban marad, és felgyorsul a máj elzsírosodása, kialakul a nem alkoholos steatosis hepatis, ami ma már amúgy is a leggyakoribb májbetegség.

Az ApoB-100 elleni gátlószerekkel ugyanez a helyzet: a mipomerszen egy antiszensz oligonukleotid, amely az ApoB-100 transzkripcióját gátolja. A kezelt betegekben a koleszterin és a triglicerid szintje csökken, de a májenzimek szintje emelkedik, a zsír a májban felhalmozódik. A gyógyszert csak a familiáris hypercholesterinaemia homozigóta formájában engedélyezte az FDA.

Több más gyógyszercsoport mellett megemlíthetjük még az ANGPTL-3 (angiopoietinszerű protein-3) lehetséges szerepét.²⁵ A gyógyszer a lipoprotein-lipázt gátolja. Ellene oligoszensz antinukleotidot termeltek, amely csökkenti az LDL-C és a triglicerid szintjét. Elsősorban a metabolikus szindrómában lehetne alkalmazni, de a nagy humán vizsgálatok még hiányoznak. Szintén trigliceridszint-csökkentő az ApoC-3-gátló is, hatása jelentős (70–75%-os TG-csökkentés), a KV vizsgálatok még itt is hiányoznak.

AZ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

Az elmúlt években a világon számos próbálkozás történt, hogy a koleszterin csökkentésére évtizedeken át használt első gyógyszert, a sztatinokat próbáljuk meg lecserélni valamilyen nem sztatin készítményre – figyelembe véve az egyre alacsonyabb s emiatt egyre nehezebben elérhető célértékeket is (2. táblázat). Az első ilyen gyógyszer az ezetimib volt, amelynek ugyan számos előnye van, de igazán csak sztatin (vagy egyéb koleszterin-csökkentő gyógyszer) együttes adásával, kombinációban hatékony. Bár hazánkban a sztatin+ezetimib kombináció ára, támogatottsága is kedvező, sztatin-intoleranciában inkább más gyógyszer alkalmazása lenne célszerű.

A PCSK-9 gátlására használt antitestek ugyan hatékonyak, de rendkívül drágák, az esetek többségében áruk nagyobb, mint pl. egy sebészi beavatkozásé. Az MTTP

2. táblázat. A hyperlipidaemiák kezelésének célértékei

Kardiovaszkuláris kockázat	LDL-C (mmol/l)	Non-HDL-C (mmol/l)	ApoB (g/l)
Igen nagy	<1,4*	<2,2	<0,65
Nagy	<1,8	<2,6	<0,80
Mérsékelt	<2,6	<3,4	<1,00
Alacsony	<3,0	<3,8	<1,20

*ha a beteg lipidértékei célértéken vannak, és ennek ellenére 2 éven belül MACE alakulna ki, akkor a célérték <1,00 mmol/l-re módosul

anyagok ugyan jól csökkentik a lipidszinteket, de fokozzák a máj elzsírosodását, így véleményem szerint nem jöhetnek szóba. Ugyanez vonatkozik az ApoB-100-at csökkentő antiszensz oligonukleotidra is.

A bempedoinsav még részben kipróbálás alatt van, az előzetes eredmények szerint hatékonysága kisebb, mint a többi vegyületé. A sztatinkészítmények egy részében jelentősen emeli a sztatín-gyógyszerek vérszintjét,

más apró mellékhatása miatt is kérdéses az alkalmazása. Végleges véleményt természetesen csak a kipróbálások után lehet mondani.

Az inklizirán egy új, messenger RNS-t gátló vegyület, az előzetes eredmények (félévenként történő adás, kevés mellékhatás, igen jelentős [kiegészítő] LDL-C-csökkentés) biztatóak, de végleges vélemény ebben az esetben is a kipróbálások lezárása után, 2024-ben mondható.²⁶

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ANGPTL-3: angiopoietinszerű protein-3; **BPA:** bempedoinsav; **FDA:** (amerikai) Élelmiszer- és Gyógyszerellenőrzési Hivatal (Food and Drug Administration); **HPS:** Heart Protection Study; **KV:** kardiovaszkuláris; **LDL-C:** LDL-koleszterin (LDL-cholesterol); **MACE:** súlyos nemkívánatos keringési esemény (major acute cardiovascular event); **MTTP:** mikroszomális trigliceridtranszfer protein; **NPC1L1:** Niemann-Pick C1L1; **PCSK-9:** proprotein-konvertáz szubtilizin/kexin-9; **4S:** Scandinavian Simvastatin Survival Study; **T2DM:** 2-es típusú diabetes mellitus

IRODALOMJEGYZÉK

- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al.: Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA 2006; 295: 1556-1565. doi: 10.1001/jama.295.13.jpc60002
- Simonyi G, Ferenci T: A simvastatin/ezetimib kombinációk alacsony perzisztenciája a lipidcsökkentő terápiában. Orv Hetil 2015; 156: 141-145.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al.: Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. Lancet 2010; 375: 735-742. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6
- Leitersdorf E: Cholesterol absorption inhibition: filling an unmet need in lipid-lowering management. Europ Heart J 2001; Suppl: E17-23.
- Iqbal J, Qarni A, Hawari A: Regulation of intestinal cholesterol absorption: a disease perspective. Adv Biol Chem 2017; 7: 60-75.
- Cannon CP, Blazing MA, Gugliano RP, et al.: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. New Engl J Med 2015; 372: 2387-2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489
- Gugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al.: Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with or without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (improved reduction of outcomes: wytorin efficacy international trial). Circulation 2018; 137: 1571-1582. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950
- Oh M, Kim H, Shin EW, et al.: Statin/ezetimibe combination therapy vs. statin monotherapy for carotid atherosclerotic plaque inflammation. Medicine (Baltimore) 2021; 100: e25114. doi: 10.1097/MD.00000000000025114
- Peto E, Emberson J, Landray M, et al.: Analysis of cancer data from three ezetimibe trials. New Engl J Med 2008; 359: 1357-1366. doi: 10.1056/NEJMsa0806603
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al.: Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. New Engl J Med 2018; 379: 2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174
- Kereiakes DJ, Lepor NE, Gerber N, et al.: Efficacy and safety of alirocumab in patients with or without prior coronary revascularization: pooled analysis of eight ODYSSEI phase 3 trials. Atherosclerosis 2018; 277: 211-218. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.010
- Szarek M, White HD, Schwartz GG, et al.: Alirocumab reduces total nonfatal cardiovascular and fatal events: the Odyssey outcomes trial. J Am Coll Cardiol 2019; 73: 387-396. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.039
- Koren MJ, Lundquist P, Blagnese M, et al.: Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase-III clinical trial of evolocumab. J Am Coll Cardiol 2014; 63: 2531-2540. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.018

14. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al.: Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2541-2548. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.019
15. Deedwania P, Murphy SA, Scheen A, et al.: Efficacy and safety of PCSK9 inhibitors with evolocumab in reducing cardiovascular events in patients with metabolic syndrome receiving statin therapy: secondary Analysis from the FOURIER randomized clinical trial. *JAMA Cardiology* 2020; 6: 139-147. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3151
16. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al.: Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *New Engl J Med* 2017; 377: 633-643. doi: 10.1056/NEJMoa1701131
17. Bilen O, Ballantyne CM: Bempedoic acid (ETC-1020): an investigational inhibitor of ATP citrate lyase. *Curr Atheroscler Rep* 2016; 18: 61. doi: 10.1007/s11883-016-0611-4
18. Nguyen D, Du N, Sulaica EM, et al: Bempedoic acid: a new drug for an old problem. *Am Pharmacother* 2020; 55: 1060028020941083. doi: 10.1177/1060028020941083
19. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, et al.: Effect of bempedoic acid vs. placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: the CLEAR wisdom randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322: 1780-1788. doi: 10.1001/jama.2019.16585
20. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al.: Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated cholesterol. *New Engl J Med* 2017; 376: 1430-1440. doi: 10.1056/NEJMoa1615758.
21. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al.: Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *New Engl J Med* 2020; 382: 1507-1517. doi: 10.1056/NEJMoa1912387
22. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, et al.: Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 1182-1193. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.058
23. Paragh Gy, Harangi M: A lipidcsökkentés új lehetőségei. *Metabolizmus* 2021; 19: 6-14.
24. Reiber I, Bajnok L, Benczur B: Új irány a hypercholesterinaemia kezelésében. *Metabolizmus* 2021; 19: 138-142.
25. Gerő L: Angiopoetingátlás: új lehetőség a dyslipidaemiák kezelésében? *Magyar Belorv Arch* 2018; 71:17-25.
26. Bardolia C, Amin NS, Turgeon J: Emerging non-statin treatment options for lowering low-density lipoprotein cholesterol. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 1-14. doi: 10.3389/fcvm.789931