



Sztatinkezelés a mindennapokban: tények és tanulságok

Frigy Attila, Kocsis Ildikó, Szabados Csongor, Podoleanu Cristian, Carașca Emilian

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, 4. sz. Belgyógyászati Klinika

Tratamentul cu statine în practica clinică curentă: date și lecții

După o scurtă introducere despre principalele caracteristici ale statinelor (mecanism de acțiune, proprietăți farmacologice, valoare clinică) studiul prezintă datele esențiale despre utilizarea statinelor în clinica noastră. Concluzia principală a prezentului studiu este, că e nevoie de o utilizare (atât din punct de vedere cantitativ cât și calitativ) mai diferențiată a statinelor în practica de zi cu zi: statina potrivită pentru pacientul potrivit.

Cuvinte cheie: statine, prevenție primară și secundară

Számos klinikai vizsgálat mára már egyértelművé tette, hogy az LDL-koleszterin (LDL-C) szintjének csökkentése kiemelkedő jelentőségű az ateroszklerózishoz köthető kardiovaszkuláris megbetegedések primer és szekunder prevenciójában.

A sztatinok, melyek a 90-es évektől kerültek be a terápiás arzenálba, bizonyítottan a leghatékonyabb és ugyanakkor legelterjedtebb gyógyszerei az LDL-C csökkentésének, és ezen keresztül a kardiális események primer és szekunder megelőzésének. A jelenleg leggyakrabban alkalmazott sztatinok és fontosabb jellemzőik az **1. táblázatban** vannak összefoglalva [8].

A sztatinok a HMG-CoA-reduktáz enzim gátlásával csökkentik a koleszterinszintézist a májban. Ugyanakkor, a csökkent koleszterinszint hatására a májsejtek felszínén levő LDL-receptorok expressziója fokozódik, ezáltal több

Statin therapy in the everyday practice: data and lessons

After a short introduction about the principal characteristics of statins (mechanism of action, pharmacological properties, clinical value) the study presents the essential data about the customs of statin use in our clinic. The main conclusion of our survey is, that there is a need for a more differentiated (both quantitatively and qualitatively) approach to statin use in the everyday practice: the right statin for the right patient.

Keywords: statins, primary and secondary prevention

koleszterin jut be a véráramból a májsejtekbe. A sztatinok a koleszterinszintézis gátlásától függetlenül is számos antiatheroszklerotikus (ún. pleiotrop) hatással bírnak: növelik az endotheliális nitrogén-oxid szintézist, csökkentik az érfali gyulladást, a plakkot borító fibrotikus sapka integritását biztosítják, antitrombotikus hatásúak [8].

Számos nagy esetszámú primer (AFCAPS/TexCAPS, WOSCOPS, CARDS, ASCOT-LLA, JUPITER) és szekunder prevenció (4S, CARE, LIPID, HPS, TNT, IDEAL, PROVE-IT, REVERSAL) tanulmány valamint az ezeken alapuló metaanalízisek egyértelműen bizonyították a sztatinok hatékonyságát a kemény végpontok – összmortalitás, kardiovaszkuláris mortalitás, kórházi beutalások, vaszkuláris események (nem-fatális miokardiális infarktus, agyi vaszkuláris történés, revaszkularizációs műtét) – csökkentése szempontjából. Az adatok alapján elmondható, hogy a hatás (abszolút rizikócsökkenés) szekunder prevenció esetén kifejezetten és egyenesen arányos az elért LDL-szint csökkenéssel ("the lower the better" elve) - 1 mmol/l-es LDL-C szint

Dr. Frigy Attila

540402 Marosvásárhely - Tîrgu Mureș,

Aleea Cornisa 16/20

E-mail: afrigy@rdslink.ro

1.táblázat. Leggyakrabban használt sztatínok és jellemzőik

Jellemzők	Pravastatin (Pravachol)	Simvastatin (Zocor)	Atrovastatin (Lipitor)	Rosuvastatin (Crestor)
Kezdő dózis mg/nap	40 mg	20-40 mg	10 mg	10 mg
Várható LDL csökkenés	34 %	38 %	39 %	52 %
Adagolási időpont	bármikor	este	bármikor	bármikor
Maximális napi dózis	80 mg	80 mg	80 mg	40 mg
HDL-C növekedés (max. dózis mellett)	13 %	8 %	5 %	14,7 %
Kiválasztási út	Máj, epe	Máj, epe	Máj, epe	Máj, epe

csökkenés a kardiovaszkuláris események relatív rizikójának kb. 20%-os csökkenésével jár együtt, a kiinduló LDL-C értéktől függetlenül [1, 2, 3, 7, 11].

A mindennapokban a sztatinkezelés vezérfonalát az ún. célértékek (LDL-C, összkoleszterin – TC) jelentik, melyeket elérve a primer és szekunder prevenció hatékonysága optimális. Ezen értékek a rizikóstatusz függvényében lettek meghatározva – a legújabb európai célértékeket lásd a **2. táblázatban** [4].

2.táblázat. Célértékek a rizikófaktorok függvényében

Kockázati kategória	LDL-C (mmol/l)
Nagyon magas rizikó – koszorúérbetegség, 2-es típusú diabétesz, 1-es típusú diabétesz célszervkárosodással, közepes vagy súlyos veseelégtelenség, fatális kardiovaszkuláris rizikó ≥ 10% /10 év (a SCORE chart alapján)	<1,8 (< 70 mg/dl) vagy LDL-C ≥ 50 % csökkenése, ha a célértéket nem sikerül elérni
Magas rizikó - egy rizikófaktor nagyon magas értéke, fatális kardiovaszkuláris rizikó 5- 10% /10 év (a SCORE chart alapján)	< 2,5 (<100 mg/dl)
Közepes rizikó - fatális kardiovaszkuláris rizikó 1-5 % /10 év (a SCORE chart alapján)	< 3 (<115 mg/dl)

A gyakorlatban a sztatín (készítmény és dózis) megválasztása több szempont szerint történik: hatékonyság, biztonságosság, farmakokinetika, a beteg (élettani, klinikai) jellemzői, a megelőző kezelések milyensége (tolerancia, hatékonyság), ár stb. Jelenleg, a hatékonyság/dózis arány szempontjából a lepotensebb sztatínok a rosuvastatin és az atorvastatin, melyek elsősorban (de nem kizárólagosan) a szekunder prevenció, a magas rizikójú betegek gyógyszerei [6].

Ami a gyógyszercsoport alkalmazásának biztonsági vonzatait illeti, a máj- (0,5-2%) és izomtoxicitás (myopathia incidenciája 1/1000 beteg, rhabdomyolízis 8/100000 beteg/év), a különböző gyógyszeres interakciók (pl. fibrátokkal), valamint a diabétesz megjelenésének kis mértékű fokozódása jelenthet gondot. A különböző metaanalízisek egyike sem igazolta ugyanakkor a daganatos betegségek számának növekedését (sőt, bizonyos tumorok esetén az incidencia csökken sztatinkezelés során) [1, 8, 11].

A fentiekből kiindulva, egy retrospektív adatgyűjtés során megvizsgáltuk a sztatinkezelés napi gyakorlatát klinikánkon, összevetve az „evidence based” adatokkal, követve elsősorban a kezelés és a betegek élettani/klinikai jellemzőinek összefüggését.

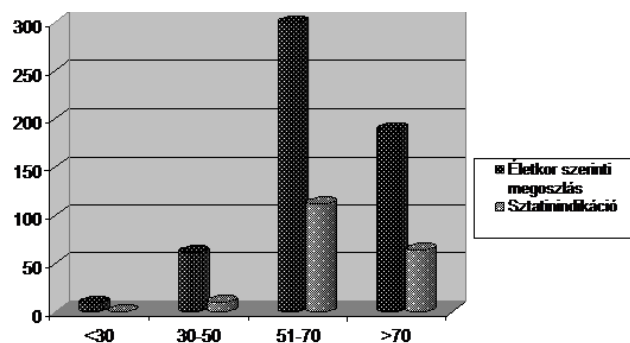
Betegek és módszer

Egy éves intervallum (2010) alatt, a klinikánk kardiológiai részlegére beutalt 560 szívbeteg közül 186 beteg esetén volt sztatinkezelés alkalmazva a beutalás során, illetve ajánlva kibocsátáskor. Adatlapok segítségével egy komplex adatbázisban rögzítettük ezen betegek legfontosabb jellemzőit: demográfiai adatokat, a kardiális alapbetegségeket, a társpatológiákat, a főbb laborparamétereket, az alkalmazott (javasolt) sztatín nevét és adagját valamint a kiutalási sztatínindikációkat. A kapott adatokat értelmeztük, igyekezve a klinikai mindennapok számára hasznos gyakorlati következtetéseket levonni.

Eredmények

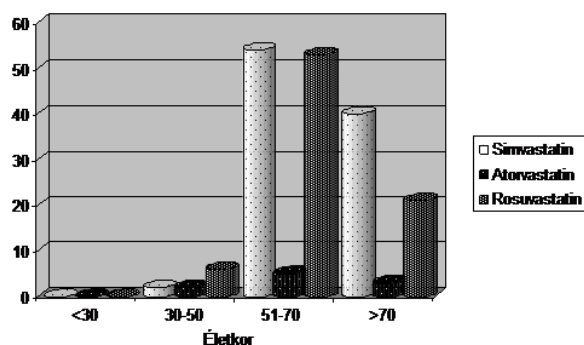
A sztatínhasználat a készítmény illetve dózis függvényében a következőképpen alakult: simvastatin 10 mg 25 beteg (26,05%), 20 mg 42 beteg (43,75 %), 40 mg 29 beteg (30,21%), rosuvastatin 5 mg 3 beteg (3,75 %), 10 mg 58 beteg (72,5 %), 20 mg 18 beteg (22,5%), 40 mg 1 beteg (1,2 %), atorvastatin 10 mg 1 beteg (10%), 20 mg 6 beteg (60%) , 40 mg 2 beteg (20 %), 80 mg 1 beteg (10 %).

A beutalt betegek életkor illetve sztatindikáció szerinti megoszlása a következő volt (**1. ábra**): 30 év alatt 9 beteg, sztatindikáció 0%, 30-50 év között 62 beteg, sztatindikáció 16,1%, 51-70 év között 300 beteg, sztatindikáció 37,3%, 70 év fölött 189 beteg, sztatindikáció 33,7 %.



1. ábra. Sztatindikáció és életkor összefüggése

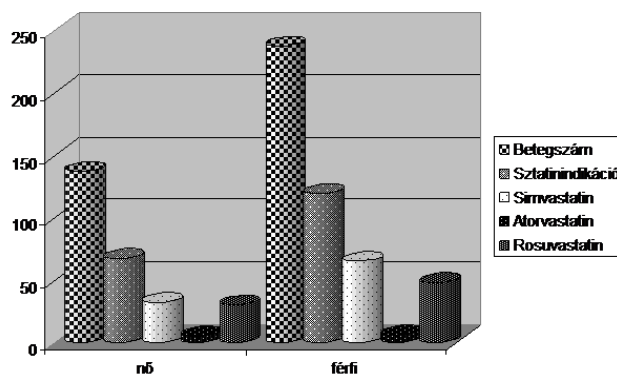
A sztatinkészítmények eloszlása az életkor függvényében a következő volt (**2. ábra**): 30-50 év között simvastatin 2 beteg, 20%, atorvastatin 2 beteg, 20 %, rosuvastatin 6 beteg, 60%; 51-70 év között simvastatin 54 beteg, 48,2 %, atorvastatin 5 beteg, 4,4 %, rosuvastatin 53 beteg, 47,3%; 70 év fölött simvastatin 40 beteg, 62,5%, atorvastatin 3 beteg, 4,6%, rosuvastatin 21 beteg, 32,8%.



2. ábra. Sztatinkészítmények életkor szerinti javallata

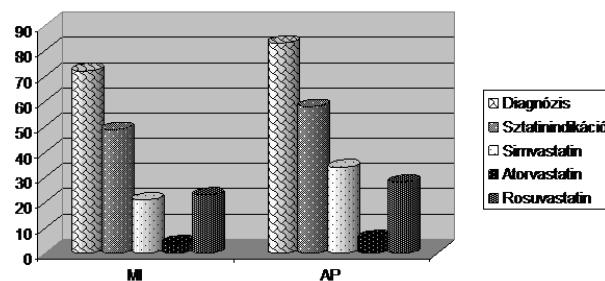
A betegek nemeszerinti sztatinhazsálat (**3. ábra**), a következőképpen alakult: 67 nőbetegnek volt sztatindikációja, ezekből 47,7% simvastatint, 7,7% atorvastatint, és 44,8% rosuvastatint kapott. A 119 sztatinkezelésre javasolt férfi 54,6%-a simvastatin, 5%-a atorvastatin, 40,3%-a pedig rosuvastatin indikációban részesült.

A különböző kardiális patológiákban indikált sztatinkészítmények előfordulása a következőnek adódott

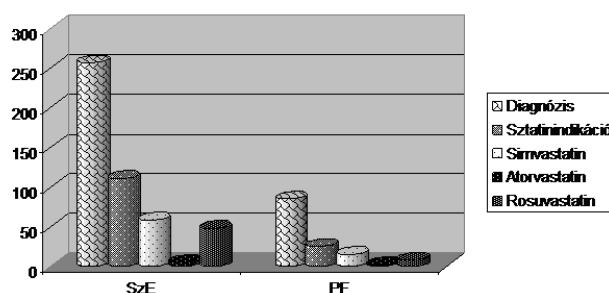


3. ábra. Sztatindikáció, sztatinkészítmények a betegek nemének függvényében

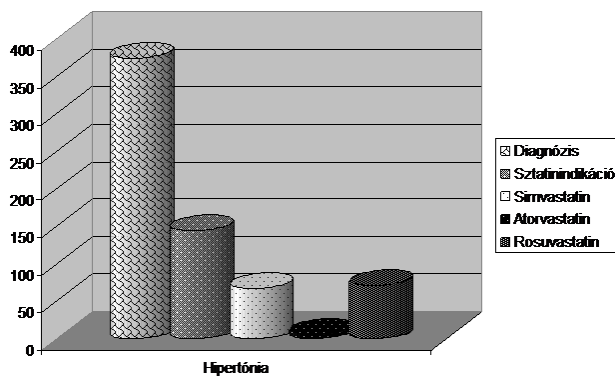
(**4., 5., 6. ábra**): lezajlott miokardiális infarktusbán 49 beteg (68%), ebből simvastatin 21, 42,8%, atorvastatin 4, 8,1%, rosuvastatin 23, 46,9%; anginában összesen 68 beteg (81,9%), ebből simvastatin 34, 50%, atorvastatin 6, 8,8%, rosuvastatin 28, 41,1%; szívelégtelenségben összesen 111 beteg (43,1%), ebből simvastatin 58, 52,2%, atorvastatin 5, 8,6%, rosuvastatin 48, 43,2%; pitvarfibrillációban összesen 25 beteg (29,4%), simvastatin 15, 60%, atorvastatin 2, 8%, rosuvastatin 8, 32%; hipertóniában összesen 144 beteg (36,3%), ebből simvastatin 67, 46,5%, atorvastatin



4. ábra. Miokardiális infarktusbán (MI), angina pectorisban (AP) indikált sztatinkészítmények



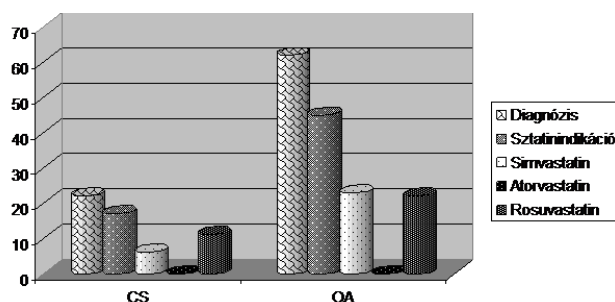
5. ábra. Szívelégtelenségben (SzE) és pitvarfibrillációban (PF) indikált sztatinkészítmények



6. ábra. Hipertóniában alkalmazott sztafinok

6, 4,1%, rosuvastatin 71, 49,3%.

Az érbetegségekben szenvedő pacienseknél indikált sztafinok (7.ábra) a következő eloszlást mutatták: carotis stenózis esetén összesen 17 beteg (77,2 %), ebből simvastatin 6, 35,3%, rosuvastatin 11, 64,7%; obliteratív arteriopátiában összesen 45 beteg (76,2%), ebből

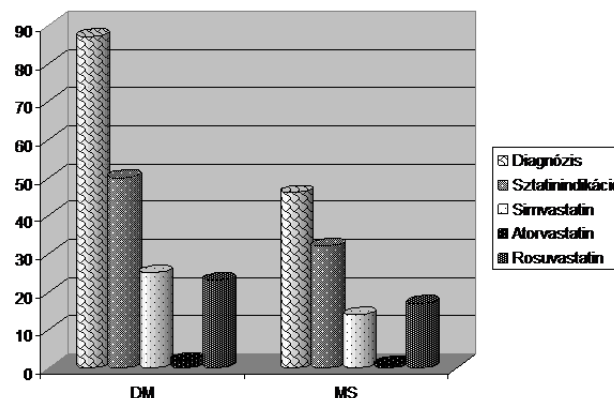


7. ábra. Carotis sztenózisban (CS) és obliteratív arteriopátiában (OA) indikált sztafinok

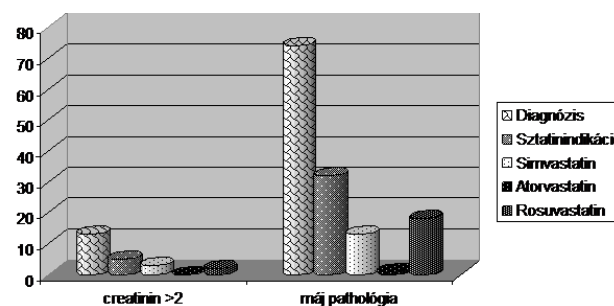
simvastatin 23, 51,2%, rosuvastatin 22, 48,9%.

Metabolikus szindrómában összesen (8. ábra) 32 beteg (69,5%) kapott sztafin, ebből simvastatin 14, 43,7%, atorvastatin 2, 3,1%, rosuvastatin 17, 53,1%; diabéteszben 50 beteg (57,4%), simvastatin 25, 50%, atorvastatin 2, 3,1%, rosuvastatin 17, 53,1%.

A sztafinkezelés szempontjából „kényes” betegek esetén a gyógyszerhasználat a következőképpen alakult (9.ábra): 2 mg% feletti creatinin összesen 5 sztafin szedő beteg esetén állt fenn; májbetegség 32 esetben szerepelt a diagnózisban, ezek közül simvastatin 13, 40,06%, atorvastatin 1, 0,3%, rosuvastatin 18, 56,2% kapott.



8. ábra. Diabéteszben (DM) és metabolikus szindrómában (MS) használt sztafinok



9. ábra. Sztafinindikáció „kényes” betegeknek

Megbeszélés. Következtetések

A sztafinok alkalmazása a primer és szekunder prevencióban fontos kérdése a mindennapi klinikai gyakorlatnak. A megfelelő készítmény (és adag) kiválasztása sokszor nehézséget jelenthet, szempontjai nem mindig egyértelműek. Számos randomizált vizsgálat történt, ugyanis különböző sztafinokkal, dózisokkal, különböző populációkban, úgy primer mint szekunder prevenció célból, de „korrekt” (azonos lipidcsökkentő hatást kifejtő dózisokat alkalmazó) közvetlenül összehasonlító („head to head”) vizsgálatok nincsenek.

Adataink alapján a legfontosabb észrevételek a következők:

- mindhárom készítmény esetén az átlagos dózisok felírása dominál,
- a sztafinindikáció az életkor előrehaladtával egyre gyakoribb, ami nyilvánvalóan a kardiovaszkuláris érintettség nagyobb előfordulásával függ össze,
- idős (>70 év) korban a kevésbé „erős” simvastatin használata dominál, amely egy támogatható opció, a

sztatinszolgáltatásnak – megfelelő indikáció fennállása esetén – nem akadályozza az előrehaladott életkor [5],

- a sztatinszolgáltatást illetően nem találtunk különbséget a két nem között, bár a JUPITER vizsgálat alapján a rosuvastatin bizonyult a leginkább hatékonynak a nők kardiovaszkuláris rizikójának csökkentésében [9],
- elégtelen a sztatinszolgáltatás vaszkuláris (koronária, carotis) és diabéteszes (metabolikus) betegek esetében: az elvártnál alacsonyabb indikációs arány, a nagy potenciájú sztatinek, elsősorban az atorvastatin, nem megfelelő mértékű szolgáltatása,
- hipertóniás betegek esetében nagyon alacsonynak mondható a sztatinszolgáltatás, ami különösen elgondolkodtató az ASCOT-LLA vizsgálat tükrében, mely bizonyította az antihipertenzív kezeléshez társított sztatinterápia (atorvastatin) hasznát [10],
- a sztatinszolgáltatás szempontjából potenciálisan gondot okozó betegek (vese- és májbetegség) száma viszonylag alacsonynak bizonyult.

Eredményeink alapján elmondható, hogy a vizsgált populációban a sztatinszolgáltatás viszonylag leegyszerűsített, sematizált, elsősorban empirikus, 2-3 típusú sztatinnal, átlagos dózisban történő alkalmazásán alapszik.

Talán közhelynek számít, de továbbra is aktuális kell maradjon a törekvés a sztatinek minél helyesebb, differenciáltabb szolgáltatására úgy mennyiségi (megfelelő dózisok) mint minőségi (megfelelő készítmények) szempontból.

Jelen vizsgálat nem tért ki a célértékek elérési rátájának problematikájára, ugyanakkor a vizsgált populációra vonatkozó adatok nem feltétlenül tükrözik az általános sztatinszolgáltatási szokásokat.

Irodalom

1. Baigent C., Blackwell L., Emberson J. et al.- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) 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, 376:1670–81.
2. Bruggs JJ., Yetgin T., Hoeks S. et al. - The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials, *BMJ*, 2009, 338:2376.
3. Daniel S., Christopher K., Joseph L. - Evidence Mandating Earlier and More Aggressive Treatment of Hypercholesterolemia, *Circulation*, 2008, 118:672-677.
4. ESC/EAS - Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society, *European Heart Journal*, 2011, 32:1769–1818.
5. Franc L., Lynn N., Naomi A. - Special Report: The Efficacy and Safety of Statins in the Elderly, Technology Evaluation Center, Assessment Program 2007, 21: 12: 1-30.
6. Jones P., Davidson M., Stein E. et al.- Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses (STELLAR Trial), *Am J Cardiol*, 2003, 93:152–160.
7. Mills E., Rachlis B., Devereaux P. et al. - Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments. A network meta-analysis involving more than 65,000 patient, *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52: 1769–1781.
8. Opie L.H. - *Drugs for the Heart. The Statins: HMG-CoA Reductase Inhibitors*, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2009, 341-368.
9. Paul M., Eleanor D., Francisco A. et al. - Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein, *N Engl J Med*, 2008, 359:2195-207.
10. Sever P., Dahlöf P., Poulter N. et al. - Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial, *Lancet*, 2003, 361: 1149-1158.
11. Taylor F., Ward K., Moore T. et al.- Statins for the primary prevention of cardiovascular diseases, *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, Issue 1. Art. No.: CD004816. DOI:10.1002/14651858. CD004816.pub4.