

Statint mindenkinek?

A kezelés szempontjai

Császár Albert

A cardiovascularis betegségek kezelése területén egyre markánsabban fogalmazódik meg az igény azoknak a gyógyszereknek a köre iránt, amelyek használata az elmúlt évek tapasztalata alapján bizonyítottan hasznos. Napjainkban már az esetek jelentős részében nem lehet kérdéses a thrombocytá-aggregáció-gátlók, az angiotenzin-konvertáló enzimet bénítók és a β -receptor-blokkolók adása. Hasonlóképpen konszenzus körvonalazódik a negyedik csoport, a lipidszintcsökkentők fontosságát illetően is. Az újabb és újabb eredmények tükrében két-három évente újírt ajánlások szerint a szérumlipidértékek csökkentése rendkívül előnyös a cardiovascularis megbetegedések megelőzése szempontjából. Ennek ismeretében megfogalmazódnak-e új szabályok, kialakulhatnak-e specifikus tudnivalók? Ezekre szeretnék az alábbi, tematikus csoportosítással válaszolni, illetve bizonyos veszélyes okfejtésre rávilágítani.

Alapvető kérdés, hogy ma milyen célértékeket fogalmazunk meg: milyen mértékig érdemes és hasznos csökkenteni a koleszterin- és a trigliceridszintet, illetve emelni a HDL-koleszterin szintjét?

Van-e különbség az elsősorban koleszterinszint-csökkentő statinok között, és vajon melyiket részesítjük előnyben?

Léteznek-e új hatásterületek a lipidcsökkentő terápiával kapcsolatban?

Vajon megelégedhetünk-e a jelenlegi eredményekkel vagy újabb célokat kell megfogalmaznunk?

Célértékek

Az obszervációs vizsgálatok közül az MRFIT esetében exponenciális összefüggést találtak a koszorúér-betegség okozta halálozás és a koleszterinszint között; kiemelendő, hogy az alacsony értékek irányában nem észleltek küszöbszintet (1). Ez felvetette annak lehetőségét, hogy az ischaemiás szívbetegség (ISZB) vonatkozásában kedvezőbb a minél alacsonyabb koleszterinszint. Az intervenciós lipidvizsgálatok közül a többség – a CARE és a WOSCOPS kivételével – alátámasztotta az előbbi törvényszerűséget (2). A legfrissebb adatokat szolgáltató HATS tanulmányban angiográfiával igazolták, hogy az LDL-koleszterin szintjének 2 mmol/l alá csökkentése az ischaemiás

események csökkenését eredményezi (3). A nemrég befejeződött és eddig csak főbb vonalaiban közzétett, nem publikált HPS (Oxford) vizsgálatban is ugyannerre a következtetésre jutottak, hiszen az LDL-koleszterin 3 mmol/l alatti tartományán belül az átlagosan 1 mmol/l szintcsökkenés szignifikáns haszonnal társult az ischaemiás szívbetegség tekintetében. Természetesen alapvető, hogy a koleszterinszint-csökkentés hatásosságát az adott személy koszorúér-betegséggel

Milyen mértékig érdemes és hasznos csökkenteni a koleszterin- és trigliceridszintet?

kapcsolatos rizikóstátusa határozza meg. Így nyilvánvaló, hogy egy súlyos betegnél, akinél több rizikófaktor is kimutatható, a haszon nagyobb lesz azzal szemben, akinek csupán egy rizikófaktora ismert. Példa erre a HPS tanulmány, amelyben zömmel fokozott rizikójú betegek vettek részt: náluk már minden koleszterintartományban a legcsekélyebb csökkenés is hasznosnak bizonyult; ez nem újdonság, ezt már korábbi vizsgálatokban is kimutatták. Másrészt az ischaemiás szívbetegség befolyásolása szempontjából bizonyos vizsgálatokban az LDL-koleszterin-szintnél alsó küszöbérték észlelhető, a közel normális koleszterinszintű, nem annyira veszélyeztetett egyéneknél (például a CARE vizsgálatban). Meghatározó tehát az egyéb rizikófaktork megléte, a kezelés előtti koleszterinérték, illetve a kezelés során elért szint. Több szempont együttes értékelése szükséges, így a lipidprofil sémaszerű, a „változás” abszolút értékét vagy százalékát előre kihirdető okfejtésnek nincs alapja.

Hatékonyaság

A legveszélyesebb rizikófaktort, az LDL-koleszterint legnagyobb hatásfokkal csökkentő statinok esetében felmerül, hogy különböznek-e hatásosságukban. A statinok a májban a HMG-CoA-reduktáz gátlása révén csökkentik a koleszterin szintézisét. Így a májsejtben a koleszterinszint alacsony lesz, és ennek hatására egy SREB nukleáris faktor aktivizálódik. Az SREB egy-

részt elősegíti a koleszterinszintézist – azonban ezt a statin gátolja –, ugyanakkor fokozza az LDL-receptor szintézisét, így a májsejtbe a véráramból származó koleszterin kerül. A statinok azonos dózisának összehasonlítása során különbség mutatkozik a koleszterin-csökkentő kapacitásban. A hatásossági sorrend a következő: atorvastatin, simvastatin, fluvastatin; viszont egy bizonyos százaléku LDL-koleszterin-szint-csökkentő hatáshoz ekvivalens dózisokat alkalmazhatunk. A koleszterinszint-csökkentés mértéke minden bizonnyal a hepatocytákra gyakorolt hatással függ össze; erre utal, hogy a statinok dózisának emelése során a mellékhatásként jelentkező májenzimszint-emelkedés lehetősége is arányosan fokozódhat. Ezt azonban jelentősen mérsékelni látszik az elnyújtott felszabadulási forma (ER) alkalmazása.

A statinoknak a koleszterinszintézis befolyásolása mellett úgynevezett pleiotrop hatásuk is ismert, azaz egyéb hatásmechanizmusok révén hátráltatják az érlemezésedés folyamatát. Ebből a szempontból is lényeges a különbség a statinok között, víz- és lipidoldékonyságuk függvényében. A pleiotrop hatások és a klinikai végpontok közötti kapcsolatok vizsgálata elkezdődött és érdekes fejleményeket hozhat.

Nagyon fontos szempont a statinok katabolizmusa, amely elsődlegesen a hepatocytákban, a citokróm P450 rendszeren zajlik. Ebben is eltérők, mivel a fluvastatin a citokróm P450 2C9 izoenzimen keresztül bomlik le, a többi statin a 3A4 formához kötött, amely nagyon sok egyéb gyógyszer metabolizmusában is érintett, így a kölcsönhatás veszélye előtérbe kerülhet. A statinok relatív alkalmazási területét a hatékonyság és a metabolikus sajátosságok tükrében az 1. táblázatban foglaltuk össze (4–11).

1. táblázat. A statinok specifikus alkalmazási lehetőségei

Hatásosság: (ischaemiás szívbetegség, stroke, PAD esetén) mindegyik alkalmazható, de javasolt: simvastatin (4).

Célértékek: mindegyik alkalmazható, de javasolt: atorvastatin (5).

Mellékhatásprofil, biztonságosság: mindegyik alkalmazható, de javasolt: simvastatin (relatív), fluvastatin (abszolút) (6).

Specifikus betegcsoportok:

- kombinált hyperlipidaemia: mindegyik alkalmazható, de triglyceridaemia esetén (<4 mmol/l) javasolt: atorvastatin; (7)
- 2-es típusú diabetes mellitus esetén mindegyik alkalmazható, de javasolt: simvastatin; (4)
- akut coronariaszindróma esetén javasolt: atorvastatin; (8)
- beszűkült vesefunkció esetén javasolt: fluvastatin; (9)
- transzplantáció esetén javasolt: fluvastatin (10).

Kombinációs kezelés:

- elsősorban fluvastatin javasolt (11).

PAD: perifériás artériás betegség

Alkalmazási területek

Az ischaemiás szívbetegséggel, a stroke-kal és a perifériás artériás betegséggel kapcsolatban egyöntetű a vélemény, hogy a statinokat öt-hat évig adva mind a primer, mind a szekunder prevenció területén közel 30%-os sikerrel, azaz eseménymegelőzéssel számolhatunk. A klinikumban új fejezetet nyitott alkalmazási lehetőségük akut coronariaszindrómában. A MIRACL vizsgálat szerint akut coronariaszindrómában a nagy dózisú atorvastatin egyértelműen csökkenti az EKG-eltérést okozó rekuráló anginák számát (12). Ugyancsak új

A klinikumban új fejezetet nyitott alkalmazási lehetőségük akut coronariaszindrómában.

megközelítést jelent a PTCA és a nagy dózisú atorvastatinkezelés független összehasonlítása, amely a két eljárás azonos eredményességét hozta a szövődmények kialakulását tekintve (13). Mind a két tanulmány teljesen új beavatkozási területet ölel fel, hiszen a korábbi vizsgálatok nem célozták meg a legnagyobb halálozással járó akut coronariaesemények befolyásolását lipidszintcsökkentőkkel. Az egyik legújabb retrospektív elemzés mindezt alátámasztotta, mivel akut coronaria-szindrómában a korábbi statinkezelés abbahagyása szignifikánsan növelte a 30 napon belüli halálozást és az akut myocardialis infarctus kialakulását (14). Az előadásban ismertetett LIPS vizsgálat (ACC, Atlanta 2002) adatai szerint coronaria-angioplastika (PTCA stenttel vagy a nélkül) alkalmazása után a statinkezelés szignifikánsan redukálja a három-négy éven belül ischaemiás szívbetegség miatt bekövetkező mortalitás arányát. Konklúzióként általánosságban leszögezhető, hogy amennyiben nem tartjuk elegendőnek az ischaemiás szívbetegség okozta mortalitás 30–35%-os javulását, akkor a még erőteljesebb koleszterinszint-csökkentést kell választanunk. További lehetőség, hogy kiaknázzuk az atherosclerosis ellen ható gyógyszerek kombinálásával létrejövő együttes hatást. Új gyógyszerek használata, fejlesztése is hozhat eredményt.

Eredmények, célok

Az újabb célok kitűzéséhez tehát paradigmaváltást kell végrehajtanunk, azaz tovább kell lépünk az eddig elért nagyon fontos eredményeken. Új célként kiemelhető az emelkedett homociszteinszint mérséklése, a szabadzsírsav-szint csökkentése, a lipid- és szénhidrátházartást alapvetően befolyásoló PPAR-sejtmag-receptor-rendszer befolyásolása. (Az ezekre vonatkozó kombinációs kezelési lehetőségeket a 2. táblázat mutatja.)

A statinkezelés a leírtak alapján nagyon lényeges és fontos módszer az atherosclerosis elleni harcban, és feltehetően az újonnan fejlesztett szuperstatinok révén a koleszterinszint-csökkentés hatásossága tovább javul, a pleiotrop hatások szerepe nagyobb teret kap. Ter-

2. táblázat. A kombinált lipidszintcsökkentő terápia különböző formái statinokkal

Cél:

Fokozott koleszterin- és trigliceridszint-csökkentés, a HDL-koleszterin-szint erőteljesebb emelése:

- statin és epesavkötő gyanta együttes adása,
- statin és fibrát kombináció,
- statin és nikotinsav együttes adása,
- statin vagy fibrát és koleszterinfelszívódást gátló gyógyszer együttese.

A trigliceridszint-mérséklő és gyulladáscsökkentő hatás fokozása:

- glitazon és lipidcsökkentők kombinálása.

Menopauzában lévő nőknél a fokozott cardiovascularis mortalitás csökkentése:

- statin vagy fibrát és hormonpótló kezelés együttes alkalmazása.

Hyperhomocysteinaemia kezelése:

- statin vagy fibrát és folsav, valamint B₆-, B₁₂-vitamin együttes adása.

mészetesen a statinadásnak minden beteg esetén egyedinek kell lennie, hiszen az egyes emberek koleszterinszintje és legfőképpen rizikófaktor-státusa jelentősen eltérő. Az egyénre szabott terápia lehetővé teszi, hogy különbözőképpen kezeljünk egy 55 éves, infarktuson átesett diabeteses férfi beteget és egy 45 éves, menopauzába forduló, rizikófaktor nélküli nőt. Jelentősen eltérőek a célértékek, így az alkalmazandó dózis és ennek függvényeként a várható mellékhatások.

Nem határozható meg egy mindenki számára optimális dózis, ugyanis nem egy „igen-nem” hatásról van szó, mint például az acetilszalicilsav esetében, amikor a thrombocytáaggregáció bekövetkezik egy dózisonál, de nagyobb adagnál sem lesz erősebb. A statinoknál ismert a dózis-hatás pozitív összefüggése

és bizonyított a hatás-haszon egyenes aránya. Olyannyira, hogy a közel 10 000 beteget követő LIPID vizsgálat most közölt analízise szerint a statin alkalmazásának haszna az ischaemiás szívbetegeket illetően egyértelműen csak a koleszterinszint mérséklésével függ össze (15)! A statinkezelés önmagában, illetve a gyógyszer-interakciókat tekintve is rejthet veszélyeket, ezért szükségszerű a várható haszon pontos felmérése, tehát *kontroll nélkül nem adható*. A hasznot tekintve pedig nem elégedhetünk meg egy fokozott rizikójú betegnél 1 mmol/l-es koleszterinszint-csökkentéssel – például 7 mmol/l-ről 6 mmol/l-re –, amikor 4,5-re redukálva a koleszterinszintet, még nagyobb lenne a várható haszon. Tehát a kiindulási értékek, a rizikóállapot-meghatározás és a célértékek definiálása után „titrálni” kell a kívánatos dózist, nem pedig vaktában adagolni, hátha akkor is hasznos! Így – többek között – a *beteg együttműködése és a biztonság* sem alakítható ki.

Összegzés

A mai napig nincs arra bizonyíték egyértelműen kemény végponttal, hogy 1 mmol/l-es LDL-szint-csökkentés össztársadalmi szinten mit ér (költséghatékonyági vizsgálat alapján) a finanszírozónak, hiszen azt tudjuk, hogy a mortalitás csökkentésében az eredményben legalább 25%-ot jelent a koleszterinszint csökkentése. Az NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel) és a magyarországi írott irányelvek egyaránt kiemelik a *célértékek elérésének a fontosságát*. Ha nincs a célérték kijelölve, akkor a kiindulási érték sem fontos; ez oda vezet, hogy a terápiás alternatívák (különböző statinok, fibrátok alkalmazása) okafogyottá válnak vagy ad hoc módon választják ki őket, mivel a beteg által jogosan elvárt „haszon” érvényesülése is kérdésessé válik.

IRODALOM

1. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screens of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256:2823-8.
2. Chilton R, O'Rourke RA. The expanding role of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) in the prevention and treatment of ischemic heart disease. *Curr Probl Cardiol* 2001;26:734-64.
3. Brown BG, Zhao XO, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583-92.
4. Collins R. Presentation at the American Heart Association 2001 Scientific Sessions. Anaheim, California, USA; November 13. 2001. 12-02-ZCR-01-H-37-JA, <http://www.hpsinfor.org>
5. Jones P, Kafonek S, Laurota I, Hunnughake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolaemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998;81:582-7.
6. <http://citizen.org>. Petition to the FDA to issue strong warnings about the potential for certain cholesterol-lowering drugs to cause potentially life-threatening muscle damage. (HRG Publication 1588) Novartis database.
7. Branchi A, Fiorenza AM, Rovellini A, et al. Lowering effects of four different statins on serum triglyceride level. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:499-502.
8. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes. *JAMA* 2001;285:1711-8.
9. Lintott CJ, Scott RS, Bremer JM, et al. Fluvastatin for dyslipoproteinemia, with or without concomitant chronic renal insufficiency. *Am J Cardiol* 1995;76:97A-101A.
10. Schrama YC, Hene RJ, de Jonge N, et al. Efficacy and muscle safety of fluvastatin in cyclosporine-treated cardiac and renal transplant recipients: an exercise provocation test. *Transplantation* 1998;66:1175-81.
11. Shek A, Ferril MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001;35:908-17.
12. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
13. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:70-6.
14. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Bohm S, White HD. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:1446-52.
15. Simes RJ, Marschner IC, Hunt D, Colquhoun D, Sullivan D, Stewart RA, et al. Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Trial: to what extent is the reduction in coronary events with pravastatin explained by on-study lipid levels? *Circulation* 2002;105:1162-9.