

# ÚJDONSÁGOK A SZTATINTERÁPIA TERÜLETÉRŐL

A sztatintokat 1987 óta alkalmazzák a gyógyszeres terápiaiban a magas koleszterinszint csökkentésére. Nagyszámú beteg bevonásával végzett vizsgálatok alapján a cardiovascularis morbiditást és mortalitást egyaránt csökkentik, és az előny leginkább a legnagyobb rizikójú betegek kezelése során várható.



DR. BUDAI MARIANNA PHD  
szakgyógyász

DR. BUDAI LÍVIA PHD  
szakgyógyász

Bár többféle koleszterinszint-csökkentő hatóanyag ismert, csak a sztatintok esetén igazolt a szívinfarktus és a stroke gyakoriságának direkt csökkentése. Ennek megfelelően az Amerikai Szív Társaság (American Heart Association; AHA) a sztatintok alkalmazását javasolja elsősorban a betegek számára [1]. A sztatintok csoportjába tartozó hatóanyagok – így a hazánkban forgalomban lévő **atorvasztatin, fluvasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin és szimvasztatin** – a koleszterinszintézis mintegy harminc lépésből álló folyamatában lényeges szerepet játszó 3-hidroxi-3-metilglutaril-koenzimA (HMG-CoA) enzimet gátolják [2].

A májban történő koleszterinszintézis gátlása mellett a máj általi LDL-felvétel is fokozott a sztatintok hatására. Az 1988–1994-es, illetve a 2005–2008-as időszakokban történt USA-beli sztatinalkalmazások összehasonlításából kiderül, hogy 10-szeres növekedés következett be a 45 év fölöttiek sztatinszedésében [1]. Míg 2003-ban a 40 év fölöttiek 18%-a szedett sztatintokat, addig ez 10 év leforgása alatt 26%-ra nőtt [3].

**A sztatintok alkalmazásával mintegy 30-60%-kal csökkenthető az LDL-szint.**

#### HATÁSERŐSSÉG

**A sztatintok hatáserőssége eltérő, a következő sorrend szerint csökkenő:**  
**rozuvasztatin > atorvasztatin > szimvasztatin > pravasztatin > fluvasztatin**

szer, az ún. „polipill” alkalmazása, amit elsősorban egészséges (nem magas koleszterinszintű, nem hipertóniás) idős embereknek szánunk cardiovascularis prevenció céljára, nem hozta meg a várt áttörést a szív- és érrendszeri kórképek megelőzésében. Másként fogalmazva, akinek nem magas a koleszterin- vagy lipidszintje, illetve a vérnyomása, az feleslegesen szedi a „polipill”-t. Ellenben a HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation) vizsgálat (n = 12 705; 21 országban végzett vizsgálat, a résztvevők 80%-a európai) alapján egészséges (nem magas koleszterinszintű) embereknek is érdemes sztatintokat szedni. A sztatintok (a vizsgálatban 10 mg rozuvasztatin/nap) szedésével ugyanis jövőbeli, súlyos vagy fatális kimenetelű cardiovascularis események előzhetőek meg. Bebizonyosodott tehát, hogy a koleszterinszint csökkentése azoknál is eredményre vezető lehet, akik a normál tartományba eső koleszterinszinttel rendelkeznek [4].

#### A SZTATINOK SZEDÉSE NÖVELI A DIABÉTESZ KOCKÁZATÁT

Annak ellenére, hogy a sztatintok szerepe a cardiovascularis morbiditás és mortalitás csökkentésében elsődrendű, sok esetben reflektorfénybe kerül a **sztatinkezelés jelentette rizikó**, így a sztatintok diabetogén hatása. A 2012-ben publikált Jupiter-tanulmány megállapításai 17 603 beteg bevonásával végzett vizsgálat eredményeit tükrözik [5]. A rozuvasztatin vagy placebokezelés során azt vizsgálták, hogy mekkora az újonnan kialakuló cukorbetegség rizikója.

Míg a sztatintokkal kapcsolatos korábbi vizsgálatok zömét a 40–70 éves korú betegeken végezték, addig jóval kevesebb adat ismert az időskorúaknál való sztatinalkalmazásra és annak mellékhatásaira vonatkozóan.

Egy, a 75 évnél idősebb nők sztatinterápiájára vonatkozó, friss vizsgálat (n = 8372) eredményei alapján:

- Az elmúlt 10 éves időszakban való sztatinalkalmazás és egy esetleges diabétesz kialakulásának a kapcsolatát vizsgálva

#### NEM CSAK A KOLESZTERINSZINT DÖNT A TERÁPIÁRÓL

Figyelemre méltó, hogy az USA-ban már nem a számszerűen, mmol/l-ben megadott koleszterinszint, hanem az adott egyénre jellemző cardiovascularis kockázat áll a gyógyszeres terápia középpontjában. A legújabb US Preventive Services Task Force (USPSTF) „B” evidenciaszintű 2016-os ajánlása alapján: azoknak a 40–75 év közötti, a korábbiakban nem cardiovascularis betegeknek, akiknél egy vagy több rizikófaktor (pl. dislipidaemia, diabétesz, magas vérnyomás, dohányzás) igazolható, és akiknél az elkövetkező 10 éven belül 10% vagy magasabb az esélye annak, hogy nemkívánatos cardiovascularis esemény következzen be, alacsony vagy közepes dózisban sztatintok szedése javasolt [3].

#### MÁR EGÉSZSÉGESEN EL KELL(ENE) KEZDENI A SZTATINOK SZEDÉSÉT?

Az elmúlt időszak nagy ötlete a koleszterinszint-csökkentő és vérnyomáscsökkentő hatóanyagok kombinációját tartalmazó gyógy-

#### A JUPITER-VIZSGÁLAT LEGFŐBB MEGÁLLAPÍTÁSAI:

- **Abban a rozuvasztatint szedő betegcsoportban, ahol nem volt nagy a kockázat a diabétesz kialakulása szempontjából, nem növekedett az új cukorbetegségek kialakulási gyakorisága.**
- **Egy vagy több diabéteszrizikó fennállása esetén az újonnan kialakuló diabétesz gyakorisága a rozuvasztatinkezelés hatására nőtt.**
- **Mérleget vonva: a diabétesz szempontjából rizikócsoportba tartozóknál az ötéves kezelés során 134 cardiovascularis esemény volt elkerülhető, a diabétesz 54 betegnél történő kialakulásával párhuzamosan [5].**

kiderült, hogy a sztatinoxpozíció 33%-kal növeli a cukorbetegség kialakulásának esélyét.

- A hatás dóziszfüggőnek mutatkozik, a legmagasabb sztatindózisok esetén a diabéteszrizikó 51%-os fokozódása tapasztalható [1].

A vizsgálati eredmények rávilágítanak az időskori sztatinalkalmazással járó esetleges következményekre, és felhívják a figyelmet a rendszeres vércukorszint-ellenőrzések és az évenként legalább egyszer elvégzett orális glükóztolerancia (OGTT) teszt fontosságára.

Vannak arra mutató eredmények, amelyek a koenzim Q10 sztatinterápia alatti alkalmazását támogatják, ugyanis az mérsékelheti a sztatinnal járó megnevelkedett diabéteszrizikót [6].

## A SZTATINOK IZOMKÁROSÍTÓ MELLÉKHATÁSÁRA FEL KELL HÍVNI A BETEGEK FIGYELMÉT!

A sztatinnal járó gyógyszer indukálta myopathiához vezethet. A sztatint szedő betegek közel 25%-ánál emelkedett kreatin-kináz-szint mérhető – ami egyes esetekben manifeszt izomtünetekkel is társul. Diagnosztikai szempontból lényeges, hogy tünetmentes vagy enyhe izompanaszokkal rendelkező betegek a legmagasabb, laboratóriumi vizsgálatokon még normálisnak tekintett kreatin-kináz-szint tisztesítését is képesek tolerálni!

A sztatinalkalmazással összefüggésben súlyos, életveszélyes mellékhatásként részleges bénulás vagy a vázizomzat gyors pusztulásával, károsodásával, leépülésével járó rhabdomyolysis is felléphet. Tapasztalatok alapján a sztatinnal járó magasabb dózisai, illetve az erősen lipofil karakterű sztatinnal járó vegyületek (pl. szimvasztatin) esetén kifejezettebb a myopathia rizikója.

Míg az izompanaszok enyhe formáinál fájdalomcsillapítók alkalmazására kerülhet sor, súlyosabb tünetek esetén a gyógyszeresedés jelentette kockázat, illetve haszon mérlegelése alapján dönt a kezelőorvos a sztatinnal járó mellékhatás folytatása vagy abbahagyása mellett. A sztatinnal járó dózisának csökkentésén túl eredményre vezető lehet a két gyógyszerbevitel közötti időtartam megnyújtása, vagy egy másik sztatinnal, netán egy másik típusú lipidszintcsökkentő hatóanyagra való áttérés [7].

**A sztatinnal járó mellékhatás esetén azonnal orvoshoz kell irányítani.**

## A SZTATINOK CSÖKKENTHETIK AZ INFLUENZAELLENES VÉDŐOLTÁS HATÉKONYSÁGÁT

A sztatinnal – néhány egyéb hatóanyaghoz hasonlóan – immunmoduláns szerepet is betöltenek a szervezetben; így a különféle infekciók lefolyására és a védőoltásokat követően kialakuló immunválaszra is hatással lehetnek.

A 2002 és 2011 közötti időszak kilenc influenzaszazonjának áttekintésével (mintegy 140 000 beteget tekintve) az derült ki, hogy az influenzavakcina hatékonysága a sztatinnal járóknál csökken. Például kiterjedt járványok esetén a védőoltás orvosi ellátást igénylő, akut légúti megbetegedéssel szembeni hatékonysága 12,6, valamint 26,2%-nak adódott a sztatinnal járóknál, illetve nem szedők csoportjaiban. Továbbá az oltást követő harmadik héten a vérben lévő influenzavírus-törzsek elleni antitestek titeré alacsonyabb a sztatinnal járóknál, mint a sztatinnal nem alkalmazóknál [8].

## A SZTATINOKBAN REJLŐ EGYÉB LEHETŐSÉGEK

### MAKULADEGENERÁCIÓ KEZELÉSE

A makuladegeneráció száraz formája esetén – I-es és II-es fázisú klinikai vizsgálatok alapján – a nagy dózisu atorvasztatin- (80 mg) terápia a lipidlerakódások mérséklődésével és a látásélesség növekedésével jár. Ennek a terápiás megközelítésnek az eredményessége a makuladegeneráció és az érmezesedés közötti, már régóta felvetett kapcsolat teóriáját erősíti meg. A makuladegenerációnak ennél a formájánál ugyanis a retina alatti területen gyakran mutathatók ki az érfalakban lerakódó lipidrögöcskékhöz hasonló képződmények. Az egyik vizsgálat során a makuladegeneráció száraz formájában szenvedő 23 beteget kezelték napi 80 mg-os atorvasztatinadagokkal. Közülük 10 tapasztalta a retina alatti lipidlerakódások eltűnését és a látás javulását. Korábban próbált módszerek eddig nem bizonyultak ennyire hatékonyak, azok nem voltak képesek sem javulást, sem az állapot további romlásának a megakadályozását elérni [10].

### A SZTATINOK GYÓGYSZER–GYÓGYSZER INTERAKCIÓIT ÉRINTŐ AJÁNLÁSOK

Az AHA 2016-ben jelentette meg azokat az ajánlásait, amelyek a sztatinnal járó, cardiovascularis betegeknek potenciálisan előforduló, klinikailag jelentős gyógyszer–gyógyszerinterakciók elkerüléséhez lényegesek. A főbb javaslatok felsorolászerűen [11]:

- Sztatinnal kombinációs terápia esetén a fenofibrát választandó a gemfibrozil helyett. A gemfibrozil és a pravasztatin/szimvasztatin kombináció kerülendő!
- A szimvasztatin amlodipinnel való együtt adása kismértékben megnevelkedett sztatinnal járóval járhat. Ugyanakkor nem igazolt az amlodipin atorvasztatinnal/rozuvasztatinnal/fluvasztatinnal/pravasztatinnal való interakciója.
- A szimvasztatin 10 mg/napot meghaladó dózisainak a diliazemmel vagy verapamillal való együttes alkalmazása nem javasolt.
- A szimvasztatin 20 mg/napot meghaladó dózisainak az amiodaronnal vagy ranolazinnal való együttes alkalmazása nem javasolt.
- A szimvasztatin 40 mg/napot meghaladó dózisainak a tikagrelollal való együttes alkalmazása nem javasolt.
- A szimvasztatin ciklosporinnal/everolimusszal/szirolimusszal/takrolimusszal való kombinációja kerülendő.
- Az atorvasztatin az egyetlen sztatinnal, amelyik a digoxinnal interakcióba léphet. A magasabb atorvasztatin dózisú betegeknek növekedett digoxintoxicitás-kockázat áll fenn, a digoxinszint folyamatos monitorozása javasolt.
- Az atorvasztatin 10 mg/napot meghaladó dózisainak a ciklosporinnal/everolimusszal/szirolimusszal/takrolimusszal való kombinációja nem javasolt a kreatin-kináz-szint monitorozása és az izomtoxicitásra való fokozott odafigyelés nélkül.
- A kolhicin rozuvasztatinnal/fluvasztatinnal vagy pravasztatinnal való kombinációja nem javasolt. Atorvasztatin és szimvasztatin esetén a potenciális CYP3A4, illetve permeabilitási proteinek keresztüli interakciókra tekintettel a dóziscsökkentés megfontolandó.
- A szakubitril- és valzartánkezeléssel kombinációban megfontolandó az atorvasztatin/fluvasztatin/pravasztatin/rozuvasztatin és szimvasztatin alacsonyabb dózisaira való áttérés, a szerves anion-transzporter protein (OATP) mediálta potenciális interakció miatt.