

PARAGH GYÖRGY DR., UJFALUSI SZILVIA DR., HARANGI MARIANN DR.

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Belgyógyászati Intézet, Debrecen

A STATINTERÁPIA SORÁN ÉSZLELHETŐ GYAKORI MELLÉKHATÁSOK

A SZERZŐK RÖVID ÁTTEKINTÉSÉT ADJÁK A STATINKEZELÉS SORÁN ÉSZLELHETŐ LEGGYAKORIBB MELLÉKHATÁSOKNAK. RÉSZLETEZIK A MYOPATHIA TÜNETEIT, LEHETSÉGES OKAIT. RÖVIDEN BEMUTATJÁK A STATINKEZELÉS HATÁSÁRA NÖVEKEDETT DIABETES MELLITUS PREVALENCIA LEHETSÉGES OKAIT. MAJD RÁMUTATNAK ARRÁ, HOGY A STATINKEZELÉS NEM BEFOLYÁSOLJA LÉNYEGESEN A KOGNITÍV FUNKCIÓKAT. A PROTEINURIA VONATKOZÁSÁBAN PEDIG BEMUTATJÁK AZOKAT A TANULMÁNYOKAT, AMELYEK A STATINKEZELÉS MELLETTI PROTEINURIA CSÖKKENÉSÉT IGAZOLTÁK. VÉGÜL A STATINOK TUMORGENEZISRE GYAKOROLT KEDVEZŐ HATÁSÁRA HÍVJÁK FEL A FIGYELMET. ÖSSZEFOGVA MEGÁLLAPÍTJÁK AZT, HOGY A STATINOK ALKALMAZÁSA MA IS AZ ELSŐ VÁLASZTANDÓ GYÓGYSZERES KEZELÉS A MAGAS KOLESZTERINSZINTTEL JÁRÓ HYPERLIPIDAEMIÁKBAN. AMENNYIBEN A MAXIMÁLISAN TOLERÁLHATÓ STATIN ALKALMAZÁSA MELLETT NEM ÉRIK EL A TERÁPIÁS CÉLÉRTÉKET A STATIN + EZETIMIB KOMBINÁCIÓT JAVASOLJÁK.

KULCSSZAVAK: STATIN, MYOPATHIA, DIABETES MELLITUS, DAGANAT, PROTEINURIA

COMMON ADVERSE EFFECTS OF STATIN THERAPY. THE AUTHORS GIVE A BRIEF OVERVIEW OF THE MOST COMMON SIDE EFFECTS SEEN WITH STATIN TREATMENT. THEY DETAIL THE SYMPTOMS AND POSSIBLE CAUSES OF MYOPATHY. BRIEFLY, THE POSSIBLE CAUSES OF INCREASED PREVALENCE OF DIABETES MELLITUS AS A RESULT OF STATIN TREATMENT ARE PRESENTED. THEY THEN POINT OUT THAT STATIN TREATMENT DOES NOT SIGNIFICANTLY AFFECT COGNITIVE FUNCTIONS. FOR PROTEINURIA, STUDIES DEMONSTRATING A REDUCTION IN PROTEINURIA WITH STATIN THERAPY ARE PRESENTED. FINALLY, ATTENTION IS DRAWN TO THE BENEFICIAL EFFECTS OF STATINS ON TUMORIGENESIS. OVERALL, IT IS STATED THAT THE USE OF STATINS IS STILL THE FIRST DRUG TREATMENT OF CHOICE IN HYPERLIPIDEMIAS WITH HIGH CHOLESTEROL. IF THE THERAPEUTIC TARGET IS NOT REACHED WITH THE MAXIMUM TOLERATED STATIN, THE STATIN + EZETIMIBE COMBINATION IS RECOMMENDED.

KEYWORDS: STATIN, MYOPATHY, DIABETES MELLITUS, TUMORS, PROTEINURIA

BEVEZETÉS

A szív-ér rendszeri megbetegedések a fejlett nyugati országokban és hazánkban is a vezető halálokokat adják. Ennek megelőzésére a korábbi nagy multicentrikus, prospektív, randomizált, kontrollált tanulmányok alapján igen hatékony eszköze a low-density lipoprotein-koleszterin (LDL-C) csökkentés. A korábbi, több mint 100 000 egyén adatát magába foglaló analízis azt bizonyította, hogy 1 mmol/l LDL-C-csökkentés a major kardiovaszkuláris események kockázatát 1/5-ével csökkenti, míg 2-3 mmol/l LDL-C-csökkentés 40-50%-kal csökkenti a rizikót (1). A legújabb metaanalízis, valamint a FOURIER- (2), ODYSSEY Outcomes- (3) és az IMPROVE-IT- (4) tanulmányok eredményei azt mutat-

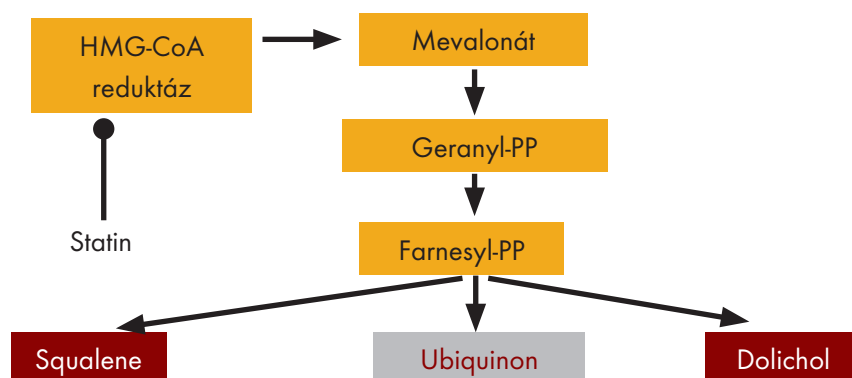
ták, hogy a korábbi 1,8 mmol/l-es LDL-C-célértéknél nagyobb mértékű LDL-C-csökkentés további kardiovaszkuláris haszonnal jár. Ezek alapján a 2019-es EAS/ESC-ajánlás a nagyon nagy kardiovaszkuláris rizikójú betegeknek 1,4 mmol/l-es LDL-C-célérték és legalább 50%-os kiindulási LDL-C-csökkentést javasol. A nagy rizikójú betegeknek 1,8 mmol/l LDL-C-célérték és legalább 50%-os kiindulási LDL-C-csökkentést, a közepes rizikójú betegeknek 2,6 mmol/l LDL-C-célérték elérését javasolja (5). Ezen célértékek elérésében elsődlegesen választandó gyógyszerek a statinok. A statinok az ilyen mértékű LDL-C-csökkentést nem a kezdő és a közepes dózisban képesek kifejteni, hanem maximális dózis alkalmazása mellett. Az atorvastatin és rosuvastatin nagy

dózisban is maximum 60%-os LDL-C-csökkentést képes kifejteni. A statinok nagy dózisban történő alkalmazása viszont növeli a nem kívánt mellékhatások kialakulásának kockázatát. *Silva és munkatársai* vizsgálatai arra hívták fel a figyelmet a 27 548 beteg bevonásával végzett vizsgálatban, hogy a 3,4 éves követés során a nagy dózisú statinkezelés szignifikáns mértékben, 3,4%-kal növelte a mellékhatások kialakulásának esélyét és a kezelés megszakításának kockázatát. A májfunkciózavar és a kreatinin-kináz (CK) emelkedés is szignifikáns mértékben gyakoribb volt az intenzíven kezelt csoportban. Minden megelőzött kardiovaszkuláris esemény 8-cal több adverzeseményt eredményezett, amelyből 5 potenciálisan súlyos, 3 pedig májenzim-emelkedéssel járt (6).

STATIN OKOZTA MYOPATHIA

A statinok alkalmazása mellett a leggyakoribb mellékhatása az izomfájdalom, amely a statint szedők között 1-7%-ban fordul elő. Az izomkárosodás különböző fokozatai ismertek; izomfájdalom normális CK-szint mellett, izomfájdalom enyhén emelkedett CK-szint mellett, myositis normális CK-érték mellett, myositis emelkedett CK-érték mellett, myopathia a normális felső határánál 10-szer nagyobb CK-értékkel és a legsúlyosabb a rhabdomyolysis, myoglobinaemia (7, 8). A myopathia gyakori tünete az izomgyengeség, és a proximális izmokat érintő izomlázszerű fájdalom. Előrehaladott esetben rhabdomyolysis esetén a myoglobin felszaporodása miatt a vizelet sötét elszíneződése, láz, hányinger, hányás jelentkezhet. Ennek szövődményeként elektrolitzavar, veseelégtelenség, metabolikus acidózis, szívizom-károsodás, súlyos izomkárosodás alakul ki (9). Ilyen súlyos mértékű elváltozást 10 millió recept felírására másfél esetben észlelünk (10). Korábbi vizsgálatok a különböző statinokat összehasonlítva kimutatták azt, hogy a legkifejezettebb myopathiát okozó hatása a jelenleg már forgalomban nem szereplő cerivastatinnak van. A többi statin ilyen hatása jelentős mértékben kisebb (11, 12). A leggyakoribb formája a statin alkalmazása mellett észlelhető izomkárosodásnak a myalgia, szérumban kreatinin-kináz-emelkedés nélkül, vagy enyhe szérumban kreatinin-kináz-emelkedéssel. A 37 939 statint szedő beteget magába foglaló elemzés 9,4%-ban mutatott ilyen jellegű eltérést, de érdekes módon a myalgia ugyanolyan gyakori volt, mint a placebo-csoportban (13). Az obszervációs tanulmányokban a myalgia prevalenciája közel 20% között van (14–17). A myalgia diagnózisánál azonban figyelembe kell venni azt, hogy a betegek és az orvosok a legkisebb izomfájdalmat is a statin okozta myopathiának tulajdonítják statint szedők esetén. Felvetődik az a kérdés, hogy mi lehet az oka a statin okozta myalgianak és myopathiának. A statinok az intracelluláris koleszterinszintézis kulcsenzimét, a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim-A (HMG-CoA)-reduktázt blokkolják, ezáltal csökkentik az int-

1. ÁBRA: A STATINOK HATÁSMECHANIZMUSA



racelluláris koleszterinszintet, amelynek eredményeként a sterol regulatory element-binding protein (SREBP) fokozza az LDL-receptor szintézisét, ennek következtében a sejtek az extracelluláris térből nagyobb mértékben veszik fel a koleszterint és így jelentős szérumban koleszterinszint-csökkenést hoznak létre. A HMG-CoA-reduktáz blokkolása gátolja a további metabolikus lépéseket, amelynek eredményeként csökken az ubiquinon (CoQ₁₀) képződés (1. ábra). Hat különböző állatfajon végzett vizsgálatok (18–33) azt mutatták, hogy a 16 tanulmányból 10-nél inverz kapcsolat volt a statin és a CoQ₁₀-csökkenés között, amelyet az adenosin-trifoszfát- (ATP) termelés csökkenése kísért (21, 23, 29). Nemcsak a szérumban CoQ₁₀ tartalma csökken, hanem kimutatták azt is, hogy nyulakban, a májban és a szívizomban is csökken a CoQ₁₀-szint (24, 28). Hőcsögökben szintén demonstrálták azt, hogy a lovastatin per os adása mellett a szívizom CoQ₁₀-tartalma csökkent (22). Mókusmájokban és törpemalacokban a simvastatin adása a májban és a szívizomban CoQ₁₀-csökkenést eredményezett (27). A zsírolékony statinok toxikusabbak voltak iszkémiás perfúziós kutyamodellben (25, 30). Humán vizsgálatokban 9 kontrollált tanulmányból 8 azt mutatta, hogy nagy dózisú statin alkalmazása mellett és idősebb korban szignifikánsan csökken a szérumban CoQ₁₀-koncentráció (34). Ugyanakkor egy másik vizsgálatban hypercholesterinaemiás, statinnal kezelt betegeknél vizsgálták a vázizomzat CoQ₁₀-szintjét, ám nem észleltek szignifikáns CoQ₁₀-csökkenést (35). Egy további vizsgálatban 12 fiatal normolipidaemiás önkéntesnél 4 hetes statinke-

zelés során nem észleltek szignifikáns CoQ₁₀-szint-csökkenést (36). Passi és munkatársai a simvastatin, atorvastatin és pravastatin hatását vizsgálták. Azt találták, hogy a statinok dóziszfüggő összkoleszterin- és CoQ₁₀-csökkenést váltottak ki anélkül, hogy befolyásolták volna egyéb lipofil, vagy hidrofíli antioxidánsok szintjét. Ugyanakkor a limfocitákban a CoQ₁₀-szint csökkent (37). A CoQ₁₀-et Crane és munkatársai 1957-ben fedezték fel. A CoQ₁₀ egy zsírolékony kinon, amely a sejtmembrán hidrofób részén helyezkedik el (38). A CoQ₁₀-szint 50%-a diétából származik, a másik 50%-a pedig endogén szintetizálódik (39). A CoQ₁₀ részt vesz az elektrotranszportban, a mitokondriális oxidatív foszforilációban, valamint véd az oxidatív stressz ellen (40) és megújítja a C-vitamin aktív formáját, valamint a tokoferolt (E-vitamin) (41, 42). A CoQ₁₀ a mitokondrium belső membránján elhelyezkedve fontos szerepet játszik az elektrotranszportban. Amennyiben gátolt az elektrotranszport, csökken az ATP-képződés, kevesebb energia áll az izmok számára rendelkezésre, így a környezeti hatásoknak kevésbé tudnak ellenállni, ezért vulnerábilissá válnak (35, 43, 44).

A statinkezelés során észlelhető myopathiában a CoQ₁₀-szint-csökkenés mellett gyakran a gyulladásos sejt infiltráció is észlelhető, amely a statin direkt toxikus hatásával magyarázható. A myopathia kialakulásához a sarcolemma membrán destabilizációja, a membrán fluiditás csökkenése, a membránkoleszterin-szint csökkenése miatti guanozin-trifoszfát kötőfehérjék szintjének csökkenése, valamint a növekedett miocelluláris fitosterolszint is hozzájárulhat (1. táblázat).

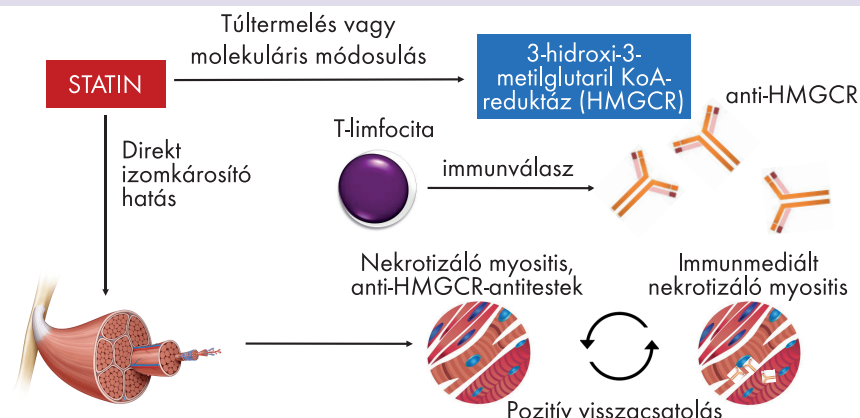
GENETIKAI TÉNYEZŐK SZEREPE A MYOPATHIÁBAN

Egyes szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy bizonyos genetikai tényezők hajlamosíthatnak a myopathia kialakulására, amelyek közül a legjobban dokumentálta Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 1B1 (SLCO1B1) fehérjét kódoló gén mutációja (45). A plazma membránkalcium-transzport ATPáz vagy a mitokondrium energiatermelésének szabályozásában szerepet játszó CoQ₂-fehérjét kódoló gének mutációja is felmerült hajlamosító tényezőként (46, 47).

STATININDUKÁLT, IMMUNMEDIÁLT NEKROTIZÁLÓ MYOPATHIA

A statinindukált, immunmediált nekrotizáló myopathiát először a Johns Hopkins Myositis Centerben dolgozó kutatók írták le Baltimorban (48). A statin indukálta immunmediált nekrotizáló myopathia patogeneze az előzőektől eltérő. Ebben az esetben a statin hatására fokozódik a HMG-CoA-reduktáz-termelődés, amely elősegíti az antitestek képződését és ezek a HMG-CoA elleni antitestek szerepet játszanak az izomkárosodás kialakulásában, amelyek következtében izomnekrózis, fibrosis és gyulladás kialakulása észlelhető (2. ábra). Ez tehát egy autoimmun folyamat, amelyre a HLA DRB1*11:01 jelenléte hajlamosíthat (49, 50). Számos esetben kimutatták ezt az eltérést olyan egyéneknél, akik korábban nem részesültek statinkezelésben. Ennek hátterében az állhat, hogy a természetes statinszerű vegyületet (monakolint) tartalmazó red yeast rise puerti, valamint a kagylógomba ugyanolyan hatást fejt ki, mint a statin. Hasonló hatást fejt ki a *Monascus purpureus*, amelyet Kelet-Ázsiában a szárított és konzervált ételeknél a red yeast rise fermentációjánál használnak (51). A Pu-erh tea fogyasztása, amely *Aspergillus terreus*-ban gazdag, szintén a lovastatin forrásaként szerepelhet (52). Statinindukálta immunmediált nekrotizáló myopathia esetében a statin elhagyása után sem szűnnek meg a tünetek. Ilyenkor immunszuppresszív kezelés alkalmazása szükséges, amely azathioprin és metotrexát, vagy cyclosporin, vagy tacrolimus, vagy mikofenolát-mofetil adását

2. ÁBRA: STATIN INDUKÁLTA, IMMUNMEDIÁLT NEKROTIZÁLÓ MYOPATHIA PATOGENEZE



1. TÁBLÁZAT: A MYOPATHIA KIALAKULÁSÁNAK LEGFONTOSABB FELTÉTELEZETT OKAI

GYULLADÁSOS SEJTINFILTRÁCIÓ EXSZUDÁCIÓ NÉLKÜL – DIREKT TOXIKUS HATÁST VALÓSZÍNŰSÍT
MEMBRÁN-KOLESZTERINC-SÖKKENÉS – A SARCOLEMMÁ MEMBRÁN DESTABILIZÁCIÓJA ÉS NÖVEKEDT MEMBRÁNFLUIDITÁS
A GUANOZIN-TRIFOSZFÁT KÖTŐ FEHÉRJÉINEK A CSÖKKENÉSE
FOKOZOTT INTRACELLULÁRIS LIPIDTERMELÉS, LIPIDMYOPATHIA
MEGNÖVEKEDT MIOCELLULÁRIS FITOSTEROLSZINT
HMG-CoA-REDUKTÁZ GÁTLÁS – CSÖKKEN A MITOKONDRIÁLIS ELEKTRONTRANSPORT EGYIK INTERMEDIÉRENEK, A KOENZIM Q-NAK A SZINTJE
A GYAKORI SNP AZ SLCO1B1-GÉNEN FIGYELHETŐ MEG, AMELY POLIMORFIZMUS NÖVELI A MYOPATHIA ELŐFORDULÁSÁT SIMVASTATIN ADÁSÁKOR

jelentheti. Néhány esetben intravénás immunglobulin adására is szükség lehet (53). Amennyiben a glükokortikoidok az intravénás immunglobulin és az immunszuppresszív monoterápia nem hatékony, a rituximab vagy plazmaferezis ajánlott (54). A korábbi tanulmányok arra hívták fel a figyelmet, hogy a HMG-CoA elleni antitest jelenléte növelte a karcinóma kialakulásának kockázatát (55). A HMG-CoA elleni antitesttel rendelkezőknél 8-szor gyakrabban fordult elő a daganatos megbetegedés, mint az átlagpopulációban (56). Az előbb említett tünetek kifejlődését a genetikai eltéréseken kívül az időskor, a csökkent vesefunkció, hypothyreosis, akut lázas állapot, infekció, immunszuppresszív kezelés, nagy dózisú statinkezelés, a statin-niacin, statin + fibrát kombinációja és a statinok citokróm P450-gátlókkal (cyclosporin, erythromycin, clarithromycin, ketoconazol, itraconazol, nefazodon, ritonavir, amprenavir, nelfinavir) történő kombinációja jelentős mértékben fokozhatja (57).

A MYOPATHIA MEGELŐZÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI

A myopathia megelőzhető akkor, ha a fent említett állapotokban jóval körül-

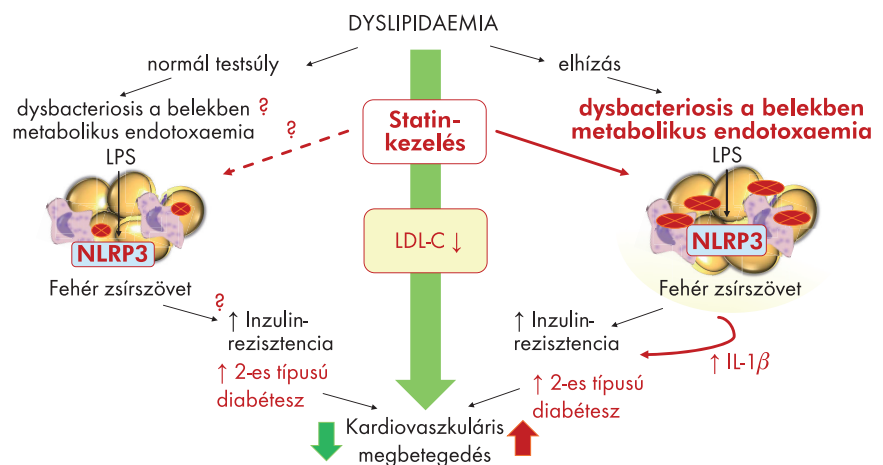
tekintőbben alkalmazzuk a statinkezelést, kerüljük az említett kombinációkat, illetve a nagy dózisú statinkezelést. Rövid ideig tartó citokróm-P450-gátló hatású egyéb gyógyszer alkalmazásakor fel kell függeszteni a statinkezelést. Amennyiben ezen szerek alkalmazása hosszabb ideig szükséges, akkor a gyakoribb ellenőrzés javasolt (58). A korábbi bizonyítékok is amellett szólnak, hogy a körültekintő kezelés során ezek a mellékhatások elkerülhetőek. A statinintoleránsnak tartott betegek 70-90%-a képes volt panaszmentesen statint szedni újból (59–61). Ezen esetekben a statinok dóziséban változtattak, vagy másik statinkészítményt alkalmaztak. Figyelembe véve a statinok okozta myopathia lehetőségét, a jelenlegi klinikai ajánlás alapján, ha CK-érték a felső határérték 5-szörösénél magasabb, és a fizikális vizsgálattal nincs izomgyengeség a gyógyszer adása folytatható a CK-szint monitorozása mellett. Ha a CK-érték a 10-szeres felső határérték felett van a gyógyszer adásának felfüggesztése javasolt. Nagy kockázatú, de normál CK-értékkel rendelkező myalgias betegeknek, amennyiben nincs izomgyengeség, nem ajánlott a statinkezelés leállítása. Rhabdomyolysis esetén a gyógyszer adásának azonnali leál-

lítása javasolt. Ilyen esetben a későbbiek során sem ajánlott statinkezelés indítása, ebben az esetben a statin proprotein-konvertáz-szubtilizin-kexin-9 (PCSK9) gátlóval javasolt helyettesíteni (54).

STATINOK OKOZTA DIABETES MELLITUS

A JUPITER-vizsgálatban azt vizsgálták, hogy a magas kiindulási C-reaktív-protein- (CRP) szinttel rendelkező betegeknél a rosuvastatin alkalmazása hogyan befolyásolta a lipidértékeket és a klinikai végpontokat, valamint hogyan alakult a nem kívánt mellékhatások incidenciája. Ez a tanulmány azt mutatta, hogy a rosuvastatin alkalmazás szignifikánsan és jelentősen csökkentette mind az LDL-C-, mind a CRP-szintet és kedvezően hatott a klinikai végpontokra. Ugyanakkor ez a tanulmány hívta fel elsőként a figyelmet arra, hogy a rosuvastatin szedő csoportban szignifikánsan emelkedett a hemoglobin A_{1c}-(HbA_{1c}) érték, gyakoribb volt a glükózuria és az újonnan diagnosztizált diabeteses esetek előfordulási aránya, mint a placebo-csoportban (62). Ezt követően vizsgálták azt, hogy a statin dózisa hogyan befolyásolja az új diabetes megjelenését és azt találták, hogy a nagy dózisú statinkezelés során jelentősebb mértékű szénhidrátanyagcsere-zavar figyelhető meg a közepes dózisú statinkezeléshez képest (63). Sabatine és munkatársai 4 tanulmány elemzése során azt mutatta ki, hogy a nagy dózisú statin alkalmazása emeli a vércukorszintet (63). Bár a jelenség oka nem minden részletében ismert, tudjuk, hogy a statinok károsítják a béta-sejtek inzulinszekréción, ezzel elősegítik az inzulinrezisztencia kialakulását (64). A Nod-like pyrin domain tartalmú inflammasoma (NLRP3) központi szerepet játszik az interleukin-1-béta (IL-1 β) szekréción, amely a különböző stimulusok hatására alakul ki. Metabolikus szindrómában fokozódik az NLRP3-inflammasoma aktiváció a zsírszöveti makrofágokban (65) (3. ábra). Henriksbo és munkatársai vizsgálatai szerint a különböző statinok fokozzák az IL-1 β szekréción a makrofágokból az NLRP3 inflammasoma aktiválásán keresztül (66). Obes egerek tartós fluvastatinkezelése fokozta az inzulinrezisztenciát a zsírszövetben. Abban az

3. ÁBRA: A STATININDUKÁLT NLRP3 INFLAMMASOMA AKTIVÁCIÓ ÉS AZ INZULINREZISZTENCIA



esetben, ha lipopoliszacharid is jelen van, fokozódik a caspase-1-aktivitás és az IL-1 β -termelés a vad típusú egerek zsírszövetében, míg az NLRP3-hiányos zsírszövetben ezt nem észlelték (67). Henriksbo és munkatársai kimutatták azt, hogy az fluvastatin hatására az NLRP3 inflammasoma aktiváción keresztül alakul ki az inzulinrezisztencia a rágcsálók zsírszövetében (66). A bél mikrobiom diszregulációja során a metabolikus endotoxaemia révén, a telítetlen zsírsavak, ceramidok, hypoxias termékek, nekrotikus zsírsejtek aktiválhatják az NLRP3-inflammasómát és így elősegíthetik az inzulinrezisztencia kialakulását statinkezelt betegeknél (68). A statinok az endotoxin lipopoliszacharidok jelenlétében aktiválják az NLRP3-inflammasómát a gyulladásos makrofágokban és zsírszövetben, ami a zsírsejtekben inzulinrezisztenciát okoz. A bél mikrobiom megváltozásához kapcsolódó lipopoliszacharid-emelkedés a kiváltó tényezője lehet az inzulinrezisztencia létrejöttének. A nem obes dyslipidaemiás betegeknél a lipopoliszacharid, vagy oxidált koleszterin, vagy koleszterinkristályok jelenlétében, telített zsírsavak hatására a statinok aktiválhatják az NLRP3-inflammasómát és így hozzájárulhatnak az inzulinrezisztencia kialakulásához (66, 67). A statin által gátolt mevalonát útvonal következménye a farnesil-pirofoszfát és a geranyl-geranyl-pirofoszfát-szint csökkenése, amelyek eredményeként károsodik a glükóz-stimulált inzulinszekréción (69). A statinok koleszterincsökkentő hatása is hozzájárulhat az új diabetes megjelenéséhez, mint azt Ndrepepa és munka-

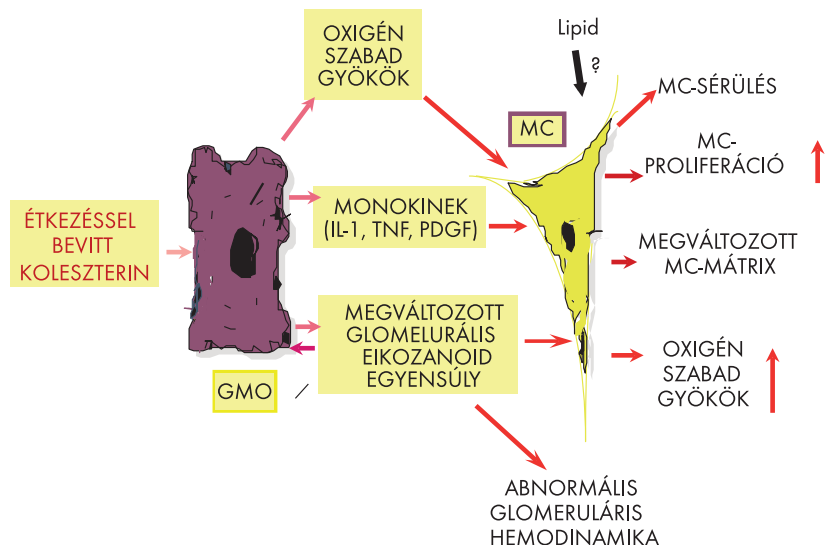
társai vizsgálatai bemutatták. 14 952 akut koronáriaszindrómás betegen végzett vizsgálatuk során azt találták, hogy 0,52 mmol/l összkoleszterin-csökkenés 14%-kal növeli a diabetes mellitus előfordulását (70). Ezt azzal magyarázzák, hogy a sejtmembrán lipidraft részének koleszterintartalma csökken, és mivel az inzulinreceptorok kapcsolatban vannak a lipidrafttal, így módosulhat azok működése (71, 72). Ezen kívül a koleszterinszint szükséges a béta-sejt megfelelő működéséhez, ezért a koleszterinhiány, vagy túlsúly károsíthatja a az inzulinszekréción (69, 73). Az új diabetes kialakulásának kockázata a statin alkalmazása mellett a betegek életkorával nő, és nagyobb a kockázat azon egyéneknél is, akik egyéb diabetesre hajlamosító tényezővel rendelkeznek (74). Azonban hangsúlyozni kell, hogy a statinkezelés mellett elért kardiovaszkuláris eseménycsökkenés lényegesen nagyobb előnnyel jár, mint a statin által kiváltott mellékhatások kockázata, ezt egyértelműen megerősítették az alacsony kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező betegeken végzett vizsgálatok (75). A fenti adatok figyelembevételével a legújabb 2019-es EAS/ESC-ajánlás is elsődleges lipidcsökkentő kezelésként a statinokat ajánlja diabetes mellitusban szenvedő betegeknél (76).

STATINOK ÉS PROTEINURIA

Vidt és munkatársai hívták fel a figyelmet arra, hogy a statinok fokozzák a proteinuria kialakulásának kockázatát és annak mértékét (77). Ennek hátte-

rében az állhat, hogy a megalin- és kubulinreceptorokon gátolják a prenilizációt és ez segítheti a proteinuria kialakulását (78). Ugyanakkor ismert az is, hogy a magas koleszterinszint fokozza a glomeruláris makrofágok felhalmozódását és aktivitását. Ennek következtében a makrofágok citokineket termelnek, amelyek aktiválják a mesangiális sejteket és mesangiális proliferációt kiváltva fokozzák a vesebetegség progresszióját (79) (4. ábra). A statinok az LDL-C-csökkentésén keresztül gátolják ezt a folyamatot és így csökkenthetik a proteinuria kialakulását. A 23 randomizált, kontrollált tanulmány, amely 39 419 krónikus vesebeteg adatát foglalta magába azt mutatta ki, hogy a statinkezelés mellett a 24 órás vizeletfehérje-ürítés szignifikánsan csökkent (80). Sandhu és munkatársai arra hívták fel a figyelmet, hogy a statinkezelés mérsékelte a GFR-csökkenést és a vesebetegség progresszióját (81). Hou és munkatársai 48 429 krónikus vesebetegét magába foglaló metaanalízise megállapította azt, hogy a major kardiovaszkuláris események 23%-kal csökkentek, míg a szívbetegség rizikója 18%-kal csökkent a statinkezelt betegekben (82). Stripoli és munkatársai arra mutattak rá, hogy a statinok 19%-kal csökkentették a halálos kardiovaszkuláris eseményt és 23%-kal a nem halálos kardiovaszkuláris eseményeket annak ellenére, hogy nem befolyásolták a GFR-szintet (83).

4. ÁBRA: A DYSLIPIDAEMIA KEDVEZŐTLEN HATÁSA AZ ALBUMINURIA KIALAKULÁSÁRA



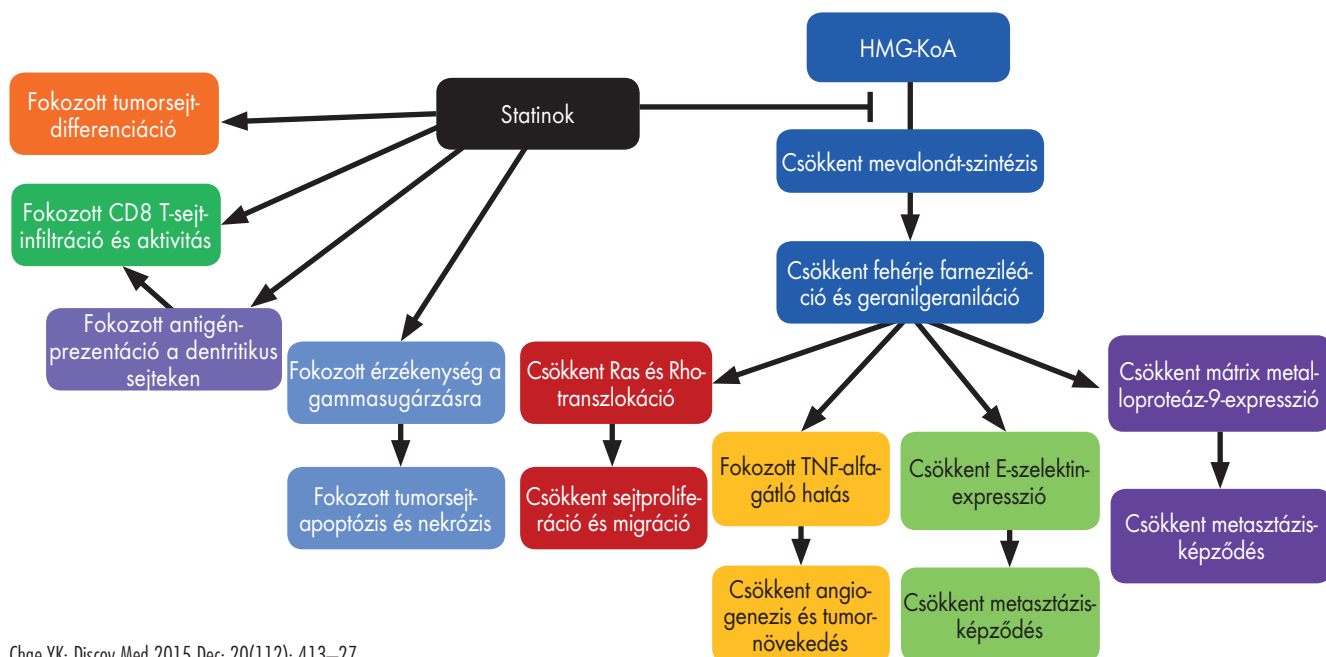
Navaneethan és munkatársai megerősítették azt, hogy a statinok szignifikánsan csökkentették az albuminuriát (84). Ezek a vizsgálatok arra mutatnak rá, hogy a statinok alkalmazása mellett nem fokozódik az albuminuria, sőt a fokozott kardiovaszkuláris rizikónak kitett vesebetegek kardiovaszkuláris rizikója jelentős mértékben csökkent.

STATINOK ÉS A KOGNITÍV FUNKCIÓ

A korábbi vizsgálatok felvetették annak a lehetőségét, hogy a lipidcsökkentő terápia idős egyéneknél ronthatja a kognitív funkciót. Ennek bizonyítására

a 2017. október 10-ig publikált ket-tős vak randomizált, placebokontrollált statinvizsgálatokat elemezték. Két olyan tanulmányt találtak, amely megfelelt a célkitűzésnek; a PROSPER- és HPS-tanulmányok adatait elemezték. A PROSPER-tanulmányban 5804, 70–82 év közötti, a HPS-tanulmányban 5806, 70 év feletti beteg volt. Vizsgálták azt, hogy 1 mmol/l LDL-C-csökkentés a placebohoz képest hogyan befolyásolja a kognitív funkciót. A HPS-tanulmány 5 éves követési ideje alatt nem volt különbség a demencia incidenciáját tekintve a simvastatinnal kezelt csoportban a placebohoz képest. A PROSPER-tanulmányban a 3,2 éves követési idő

5. ÁBRA: A STATINOK KEDVEZŐ HATÁSA A DAGANATOK KÉPZŐDÉSÉRE, NÖVEKEDÉSÉRE ÉS TERJEDÉSÉRE



alatt mind a kezelt, mind a placebocsoportban csökkent a kognitív funkció, de a két csoport között nem volt szignifikáns különbség (85). A 16, rövid ideig tartó tanulmány elemzése azt mutatta, hogy a statinoknak nincs hatása a kognitív funkcióra. Hosszú ideig tartó tanulmányok, amelyek 23 443 beteg adatait foglalta magába azt mutatta, hogy a statin alkalmazása mellett nem nőtt a demencia kialakulásának esélye, sőt 5 tanulmányban a statinok alkalmazása mellett kedvező hatást észleltek. A tanulmányok összesített eredménye azt mutatta, hogy a statinnal kezelt csoportban 29%-kal csökkent a demencia incidenciája (86).

STATINOK ÉS A MÁJENZIM-EMELKEDÉS

A statinok alkalmazási leírásánál is említik a CK-emelkedés mellett a májenzim-emelkedést, mint lehetséges nem kívánt mellékhatást. A súlyos májkárosodás rizikója a statin alkalmazása mellett nagyon kicsi, ezért a legújabb ajánlások a rutinszerű, ismételt májfunkció-ellenőrzést nem is javasolják, mivel nem alkalmas a súlyos májkárosodás megelőzésére és detektálására. A májbetegségeknél kerülni kell a statin alkalmazását, így alkoholos zsírmáj, nem alkoholos steatohepatitis és cirrhosis hepatis esetén (87).

A STATINOK DAGANATOKRA KIFEJTETT HATÁSA

Kísérletes vizsgálatok azt sugallják, hogy a statin alkalmazása csökkenti a daganat progresszióját, a statin gátolja a tumor növekedését és elősegíti a daganatos sejtek apoptózisát (88–91).

A farnezil-pirofoszfát és a geranil-geranil-pirofoszfát izoprenil csoportja jelentősen módosítja a kis G-proteinek működését, amelyek a sejtproliferációban, migrációban és túlélésben meghatározó szignál jelentenek (92). A statinok kémiai szenzitivitást fokozó hatással is rendelkeznek a Ras-szignál károsításán keresztül (93) (5. ábra). In vitro statinhatást demonstráltak állati emlő, colon és hematológiai tumorokban (94–97). Observációs vizsgálatok nagy prospektív tanulmányokban azt sugallják, hogy a statin adása javítja a daganatos betegek túlélését (98). Egy 1 111 407 daganatos beteg adatát magába foglaló metaanalízis azt mutatta, hogy a statin alkalmazása 30%-kal csökkentette az összhalálozást, és 40%-kal a daganatspecifikus halálozást. Az összhalálozás csökkentésében a daganatellenes hatás és a kedvező kardiovaszkuláris hatás is szerepet játszhatott (99, 100). Randomizált, kontrollált tanulmányban vizsgálták azt, hogy a statin csökkenti-e az összhalálozást és a progressziómentes túlélést a daganatos betegekben. 1881 egyén adatát elemezték. A 23 hónapos átlagos követési idő alatt 1572 halálozás történt. A betegek 3-as vagy súlyosabb stádiumba tartoztak. Azt találták, hogy az előrehaladott daganatos megbetegedések, két évnél rövidebb idejű prognózis esetén a tradicionális tumorellenes terápiához adott statinkezelés mellett nem javult sem a túlélés, sem a progressziómentes túlélés (101). Mi magunk hepatocelluláris karcinóma vonalon végzett vizsgálat során azt találtuk, hogy a fluvastatin alkalmazása csökkentette a tumor méretét és a metasztatizálóképességét (102). A fluvastatin és sorafenib együttes alkalmazása szinergisztikus citosztatikus

hatást fejtett ki a vesekarcinóma sejtekre. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a statinok alkalmazása nem növeli, hanem inkább csökkentheti a halálozást a daganatos betegekben.

KÖVETKEZTETÉSEK

A nagy dózisú statinok alkalmazása mellett végzett vizsgálatok (IMPROVE-IT-, FOURIER-, ODYSSEY Outcome-vizsgálat) (2, 3, 103) alcsoportelemzései azt mutatták, hogy a nagyobb mértékű LDL-C-csökkentés mellett javult a kardiovaszkuláris kimenetel úgy, hogy a nem kívánt mellékhatás nem növekedett a placebocsoporthoz képest. Ezek az adatok is azt mutatják, hogy a statinok alkalmazása megfelelő körültekintéssel biztonságos. A körültekintő alkalmazás lehetővé teszi azt, hogy elkerüljük a súlyos, nem kívánt mellékhatásokat és alkalmazásukkal jelentős mértékben csökkentsük a kardiovaszkuláris eseményeket. A statinok a koleszterincsökkentő hatáson kívül számos olyan pleiotróp hatással rendelkeznek, amely csökkenti az ateroszklerózis kialakulását és hozzájárul az ateroszklerózis progressziójának mérsékléséhez. Ezért a statinokat a nemzetközi és hazai ajánlások alapján ma is a lipidcsökkentő kezelés első választott készítményének kell tekinteni. Amennyiben a maximálisan tolerálható statinkezelés mellett nem érjük el a kívánt célértéket, az ezetimibbel való kombináció javasolt.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését a GINOP-2.3.2-15-2016-00005 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.

IRODALOM

- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. 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(9753): 1670–81.
 - Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376(18): 1713–22.
 - Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379(22): 2097–107.
 - Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25): 2387–97.
 - Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41(1): 111–88.
 - Silva M, Matthews ML, Jarvis C, et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Ther* 2007; 29(2): 253–60.
 - Ucar M, Mjörndal T, Dahlqvist R. HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. *Drug Saf* 2000; 22(6): 441–57.
 - Banga JD. [Myotoxicity and rhabdomyolysis due to statins]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2001; 145(49): 2371–6.
- A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben és a metabolizmusonline.hu oldalon.