

HARANGI MARIANN DR., PARAGH GYÖRGY DR.

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum,
I. Belklinika, DebrecenMETA^{BOLIZMUS}
ANALÍZIS 

METAANALÍZIS

A KORAI, INTENZÍV STATINKEZELÉS HATÁSA AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMÁBAN

A KORÁBBI TANULMÁNYOK AZT IGAZOLTÁK, HOGY AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMÁS BETEGEK ESETÉBEN A NAGY DÓZISÚ STATINKEZELÉS HATÉKONYABB VÉDELMEZT JELENT A KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNYEKSEL SZEMBEN AZ ALACSONYABB DÓZISÚ STATINKEZELÉSHEZ VISZONYÍTVÁ. AZONBAN A STATINOK KORAI SZAKBAN TÖRTÉNŐ ALKALMAZÁSÁNAK HASZNA VITATOTT. EGY NEMRÉG MEGJELENT METAANALÍZIS ALAPJÁN AZ ALÁBBIKABAN ÁTTEKINTJÜK A KORAI, INTENZÍV STATINKEZELÉS SZEREPÉT AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMA TERÁPIÁJÁBAN. MÁSRÉSZEZT ISMERTETJÜK AZ INTENZÍV STATINKEZELÉSHEZ TÁRSULÓ LEHETSÉGES KOCKÁZATOKAT.

Kulcsszavak: statin, akut koronária szindróma, nagy dózisú kezelés, mellékhatás

THE EFFECT OF EARLY, INTENSIVE STATIN THERAPY ON ACUTE CORONARY SYNDROME. PREVIOUS STUDIES EVALUATING INTENSIVE STATIN THERAPY HAVE FOUND ENHANCED PROTECTION AGAINST CARDIOVASCULAR EVENTS COMPARED WITH MODERATE DOSE STATIN THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME. HOWEVER, THE EARLY USE OF STATINS HAS BEEN DEBATED. IN WHAT FOLLOWS WE OVERVIEW THE ROLE OF EARLY, INTENSIVE STATIN THERAPY IN ACUTE CORONARY SYNDROME ON THE BASIS OF A RECENT META-ANALYSIS. ON THE OTHER HAND, WE UNDERLINE THE POTENTIAL RISKS ASSOCIATED WITH INTENSIVE STATIN THERAPY.

Keywords: statin, acute coronary syndrome, intensive-dose, adverse event

A statinok (3-hidroxi-3-metilglutaril-koenzim-A-reduktáz-gátlók) kedvező hatását a kardiovaszkuláris mortalitásra és morbiditásra számos nagybetegszámú, randomizált vizsgálat igazolta. A statinok korai, azaz a hospitalizációkor megkezdett alkalmazásának rövidtávú haszna az akut koronária szindrómában szenvedő betegek esetében azonban nem egyértelmű. Néhány korábbi vizsgálat arról számolt be, hogy a statinok mortalitásra és morbiditásra gyakorolt hatása meghaladja azt a várt hasznot,

amely a low-density lipoprotein (LDL)-koleszterinszint csökkentése alapján kalkulálható lenne. Az LDL-koleszterinszint csökkentésén és a high-density lipoprotein (HDL)-koleszterinszint emelésén túl a statinok ún. pleiotróp hatásokat is kifejtenek. Ide sorolható a plakkstabilizáló, a gyulladásgátló, a trombocitaaggregációt gátló, az arteriális compliance-t javító, a vérnyomáscsökkentő és az endothel-diszfunkciót mérséklő hatásuk. Az alábbiakban ismertetett metaanalízis célja annak vizsgálata, hogy a statinok ko-

rai, intenzív alkalmazása milyen hatást gyakorol az akut koronária szindrómában a mortalitásra és a kardiovaszkuláris eseményekre.

AZ ALKALMAZOTT MÓDSZEREK

A szerzők a PubMed, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, SciSearch, PASCAL, és International Pharmaceutical Abstracts (IPA) adatbázisok, valamint a Cochrane Controlled Trials Register adatai alapján az 1974 januárja és

2005 novembere közötti időszakban megjelent közleményeket vizsgálták. A keresett kulcsszavak a következők voltak: simvastatin, atorvastatin, pravastatin, cerivastatin, fluvastatin, rosuvastatin, pitavastatin, mevastatin, lovastatin, acute coronary syndrome és myocardial infarction. Kizárólag randomizált, kontrollált vizsgálatokat vontak be, amelyeket felnőtteken (18 éves kortól) végeztek. Két személy egymástól független módon végezte az irodalom áttekintését, valamint a kiszűrt közlemények értékelését a bevonhatóság megítélése szempontjából. Kérdésem esetekben konszenzus döntött. A felnőtteken végzett randomizált, kontrollált tanulmányok közül azok kerültek beválasztásra, amelyekben a korai (a hospitalizációt követően 14 napon belül megkezdett), intenzív statinkezelés hatását vizsgálták akut koronária szindrómás betegeknél valamilyen kontrollcsoporttal képest. Az intenzív terápia alatt az NCEP (National Cholesterol Education Panel) által ajánlottól magasabb dózisú statinkezelést értették. A közlemények minőségét a Jadad-módszer (1) alapján értékelték, amely szerint egy közlemény a randomizáció leírása, a bevonási és kizárási kritériumok, a vakság, és az adverb események feldolgozása alapján 0 és 8 közötti pontértéket kaphat (Jadad-score). A bevont vizsgálatok esetén a szerző, a megjelenés éve, az ország, a tervezés, az időtartam, a statin neve és dózisa, a kontrollcsoport típusa (placebo vagy gyógyszeres), a statinkezelés megkezdésének időpontja, a követési idő, a betegszám, a betegek kora, neme, a kiindulási és a követéskor észlelt LDL-koleszterinszintek kerültek rögzítésre. A vizsgálat kimenetelét illetően a kombinált elsődleges végpontok, a halálozás, miokardiális infarktus és a rekurrens iszkémia miatti hospitalizáció került feldolgozásra. Az adatok feldolgozását a *Parma* és *mtsai* által javasolt módszerrel végezték (2), az értékeléskor a kockázati arányt (hazard ratio, HR) adták meg az 1 hónapos, 4 hónapos, 1 éves és 2 éves követési időszak végén. Az időpontok kiválasztásával a közvetlenül megadott adatok mennyiségét maximalizálták, míg a túlélési görbékből kalkulált adatok mennyisége minimalizálódott. A variancia megadása az

események és a betegek száma alapján történt minden karon, külön megadva minden időintervallumra a *Palma* és *mtsai* alapján javasoltak szerint. Túlélési görbéket készítettek az eseményarány meghatározásával mindkét vizsgálati karon. A túlélési görbék összevetéséhez a log-rank módszert használták. A heterogenitás meghatározása a I^2 statisztikát alkalmazták. Meta-regressziós analízist végeztek a tanulmányok közötti variancia becslésére (π^2 statisztika). Kizárólag egy-egy tanulmány túlzott hatását a metaanalízis végső eredményére, szenzitivitási analízist végeztek.

EREDMÉNYEK

A metanalízisbe 17.963 egyén került bevonásra 13 tanulmányból (1. táblázat). Az intenzív statinkezelést 9 vizsgálat esetén placebo adásához, 1 vizsgálat esetén 4 hónapos placebo, majd alacsony dózisú statinkezeléshez, 2 vizsgálat esetén az adott belgyógyász által alkalmazott szokásos kezeléshez viszonyították. Négy vizsgálat nemzetközi, multicentrikus tanulmány volt, 1 holland vizsgálat multicentrikus, a többi vizsgálat egy centrumos volt. A betegszám mediánja 135 volt (60 és 4497 között). 3 vizsgálatban 80 mg atorvastatint, 1 vizsgálatban 20 mg atorvastatint, 6 vizsgálatban 40 mg pravastatint, 2 vizsgálatban 80 mg fluvastatint, és 1 vizsgálatban 80 mg simvastatint alkalmaztak. A hospitalizációtól a statinkezelés megkezdéséig eltelt idő 1 és 14 nap között változott, mediánja 4 nap volt. A bevont tanulmányok mindegyike vizsgálta a halálozást, a rekurrens miokardiális infarktust és az ismételt akut koronária szindróma miatti hospitalizációt, mint legfontosabb elsődleges kimeneteli lehetőségeket. A követési idő 1 és 48 hónap között változott, mediánja 6 hónapnak bizonyult. A résztvevők átlagéletkora 60 év volt, 76%-uk férfi volt. A beválasztáshoz történő szelekciós szempontok egyezése megfelelő volt ($\kappa=0,84$; $p<0,001$). A *Jadad*-score mediánja 6 volt, értéke 3 és 8 között változott. A kombinált elsődleges végpont minden tanulmány esetén tartalmazta a halálozást, a rekurrens iszkiémiát és a rekurrens miokardiális infarktust. 6 tanulmány a revaszkularizációt is primer

végpontnak tekintette, amely a perkután koronária-intervenciót vagy a koronária artéria bypass graft behelyezését foglalta magában. 3 tanulmány a revaszkularizációt másodlagos végpontként értékelte, 4 tanulmány pedig nem vizsgálta a revaszkularizációt, mint végpontot.

A kezelés első 4 hónapja során nem tapasztaltak csökkenést a kardiovaszkuláris események számában. A kezelés hatodik hónapjától a kardiovaszkuláris események száma szignifikánsan csökkent (HR=0,76; 95% CI: 0,70–0,84; $I^2=92,4\%$). A kedvező hatás megmaradt 24 hónapon keresztül (HR=0,81; 95% CI: 0,77–0,87; $I^2=95\%$) (1. ábra). Az összesített HR az egész 24 hónapos periódust tekintve 0,84 volt (95% CI: 0,76–0,94).

Az alcsoportok vizsgálatakor a 24 hónap elteltével a kardiovaszkuláris halálozás (HR=0,76; 95% CI: 0,66–0,87; $I^2=95\%$) és az iszkémia előfordulása (HR=0,68; 95% CI: 0,50–0,92; $I^2=82,5\%$) csökkent. Nem változott azonban a miokardiális infarktusok előfordulási gyakorisága (HR=0,89; 95% CI: 0,60–1,33; $I^2=74,9\%$). Mind a kardiovaszkuláris halálozás, min az iszkémia tekintetében a haszon a 4. hónap után jelentkezett, majd ezt követően végig stabil HR-t észleltek (2. ábra, 2. táblázat).

A korai, intenzív statinkezelésben részesülőknél szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent az LDL-koleszterinszintje (a csökkenés mértéke $0,88\pm0,23$ mmol/l) a kontrollokhoz képest (a csökkenés mértéke $0,16\pm0,31$ mmol/l; $p<0,001$).

Az egyes tanulmányok eredményeinek heterogenitása feltehetően több tényező együttes eredménye, amelyek közé tartozik az LDL-koleszterin szintjének változása, a statinkezelés megkezdésének időpontja, az alkalmazott statinkészítmény típusa és a vizsgálat hossza.

BIZTONSÁGOS ALKALMAZHATÓSÁG

A biztonságosságra vonatkozó adatok alapján az intenzív statinterápiában részesülők eredményei összevethetőek a kontrollcsoportokéval. A 17.963 bevont betegből összesen 3 esetben észleltek rhabdomyolysist (mindhárom beteg nagy dózisú simvastatin keze-

1. TÁBLÁZAT: A METAANALÍZISBE BEVONT 13 TANULMÁNY JELLEMZŐI. PCI: PERKUTÁN KORONÁRIA-INTERVENCIÓ

TANULMÁNY (MEGJELENÉS ÉVE)	ORSZÁG	BETEG- SZÁM	ÉLETKOR (ÉV)	KEZELÉS	A KEZELÉS MEGKEZDÉ- SE	A KÖVETÉ- SI IDŐTAR- TAM (NAP)	JADAD- SCORE	MINŐSEGI KIFOGÁS
CANNON ÉS MTSAI (2004) PROVE-IT TIMI22	NEMZETKÖZI	4162	58	ATORVASTATIN 80 MG VS. PRAVASTATIN 40 MG	10	30, 90, 120, 730	7	RANDOMIZÁCIÓ VAKSÁG
DEN HARTOG ÉS MTSAI (2001) PAIS	HOLLANDIA	99	63	PRAVASTATIN 40 MG VS. PLACEBO	2	90	7	RANDOMIZÁCIÓ
DE LEMOS ÉS MTSAI (2004) A TO Z	NEMZETKÖZI	4497	61	SIMVASTATIN 40 MG 1 HÓNAPIG, MAJD 80 MG VS. PLACEBO 4 HÓNAPIG, MAJD SIMVASTATIN 20 MG	5	30, 120, 240, 730	7	VAKSÁG
LIEM ÉS MTSAI (2002) FLORIDA	HOLLANDIA	540	61	FLUVASTATIN 80 MG VS. PLACEBO	14	42, 365	5	VAKSÁG, RANDOMIZÁCIÓ
SCHWRTZ ÉS MTSAI (2001) MIRACL	NEMZETKÖZI	3086	65	ATORVASTATIN 80 MG VS. PLACEBO	4	112	6	MELLÉKHATÁSOK, RANDOMIZÁCIÓ, VAKSÁG
THOMPSON ÉS MTSAI (2004) PACT	AUSZTRÁLIA	3408	61	PRAVASTATIN 20/40 MG VS. PLACEBO	1	30	8	NINCS
ARNTZ ÉS MTSAI (2000) L-CAD	NÉMET- ORSZÁG	135	56	PRAVASTATIN 20/40 MG VS. PLACEBO NIACIN ÉS CHOLESTYRAMIN ADÁSÁVAL V. ANÉLKÜL	1	730	4	MELLÉKHATÁSOK, RANDOMIZÁCIÓ, VAKSÁG
KESTELOOT ÉS MTSAI (1997) LAMIL	BELGIUM	69	NINCS ADAT	PRAVASTATIN 10/20 MG VS. PLACEBO	2	180	3	RANDOMIZÁCIÓ, STATISZTIKA, VAKSÁG, BEVONÁSI KRITÉRIUMOK
OKAZAKI ÉS MTSAI (2004) ESTABLISH	JAPÁN	70	62	PCI+ATORVASTATIN 20 MG VS. SZOKÁSOS KEZELÉS	1	180	6	VAKSÁG
KAYIKCIOGLU ÉS MTSAI (2002) PTT	TÖRÖK- ORSZÁG	77	51	PRAVASTATIN 40 MG VS. PLACEBO	1	180	4	RANDOMIZÁCIÓ, VAKSÁG
COLIVICCHI ÉS MTSAI (2002)	OLASZ- ORSZÁG	83	68	ATORVASTATIN 80 MG VS. SZOKÁSOS KEZELÉS	12	360	5	VAKSÁG
SERRUYS ÉS MTSAI (2002) LIPS	NEMZETKÖZI	1677	60	FLUVASTATIN 80 MG VS. PLACEBO	2	1460	8	NINCS
DUPUIS ÉS MTSAI (2005) RECIFE	KANADA	60	55	PRAVASTATIN 40 MG VS. PLACEBO	10	42	5	RANDOMIZÁCIÓ, VAKSÁG

lésben részesült). A hepatitis előfordu-
lási aránya kissé magasabb volt a
PROVE-IT TIMI22 (intenzív statinkeze-

lésnél 3,3% vs. 1,1% a kontrollcso-
portban), és a MIRACL (2,5% vs.
0,6%) vizsgálatban. A MIRACL-vizsgá-

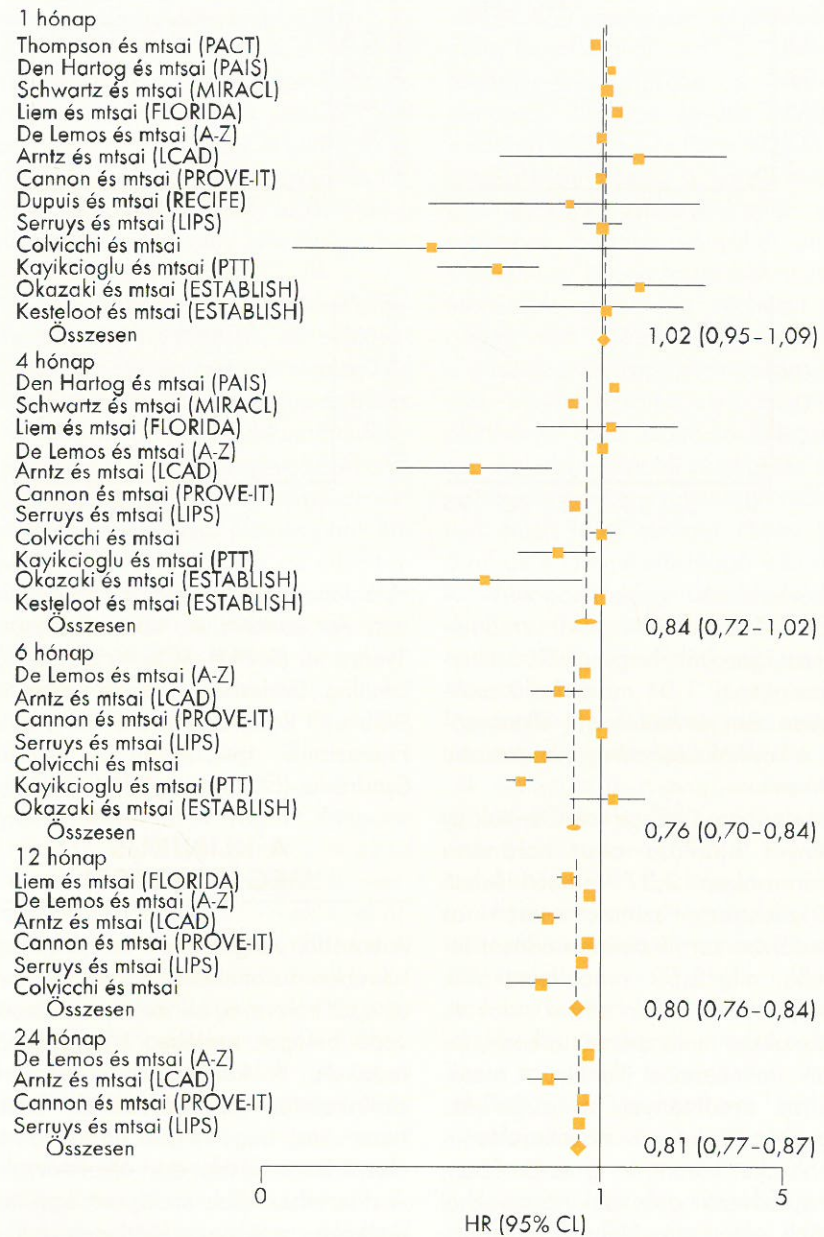
lat 3 betege a hepatitis súlyossága mi-
att hospitalizációt is igényelt. A
myalgia és myositis előfordulási gya-

korisága jelzetten emelkedett a PROVE-IT TIMI22, az A-Z és a PAIS-tanulmányokban.

A SZERZŐK KÖVETKEZTETÉSEI

A metaanalízis eredményei bizonyították azt, hogy a korai, intenzív statinkezelés a kardiovaszkuláris események számának csökkenéséhez vezet, különösen a kardiovaszkuláris halálozás, az instabil angina és a revaszkularizáció tekintetében, amennyiben a kezelést az akut koronária szindróma miatti hospitalizációt követő 14 napon belül megkezdik. A haszon a kezelés negyedik hónapjától kezdve észlelhető, és perzisztál a kezelés megkezdését követő két évben. A két év alatt az adverz koronáriaesemények kockázata mintegy 20%-kal csökken. Nem találtak bizonyítékot arra, hogy az LDL-koleszterin csökkenésének mértéke befolyásolta volna a fenti eredményeket. Az eredmények hasonlóak egy másik metaanalízis megfigyeléséhez. Briel és mtsai nem igazolták az intenzív, korai statinterápia hasznát a kezelés első 4 hónapjában (3). Mivel a statinok egyik lehetséges kedvező hatása a plakkstabilizáció, nem meglepő, hogy hónapoknak kell eltelnie a hatás megjelenéséhez. Ráadásul az első hónapokban az események száma is jóval alacsonyabb volt. A metaanalízisnek több korlátja is van. Egyrészt a korábban már említett viszonylag jelentős heterogenitás, amelyet részben az eltérő típusú és dózisú statinok alkalmazása magyaráz, részben a kontrollcsoportok közötti különbségek, mivel etikai megfontolásokból 4 vizsgálatban nem placebo, hanem kis vagy mérsékelt dózisú statint kaptak a kontrollcsoport résztvevői. Másrészt a bevonható vizsgálatok száma korlátozott volt, ami növeli a statisztikai hibalehetőségek számát. Harmadrészt, bár a kardiovaszkuláris események, és a rekurrens iszkémia kockázata csökkent, nem igazolódott változás a kardiovaszkuláris halálozás és a rekurrens miokardiális infarktus tekintetében. Ennek oka nem ismert, de a szerzők felvetik a statisztikai hiba lehetőségét a tanulmányok alacsony száma következtében. Negyedrészt, a szerzők szerint talán hasznosabb lenne a tanulmányok

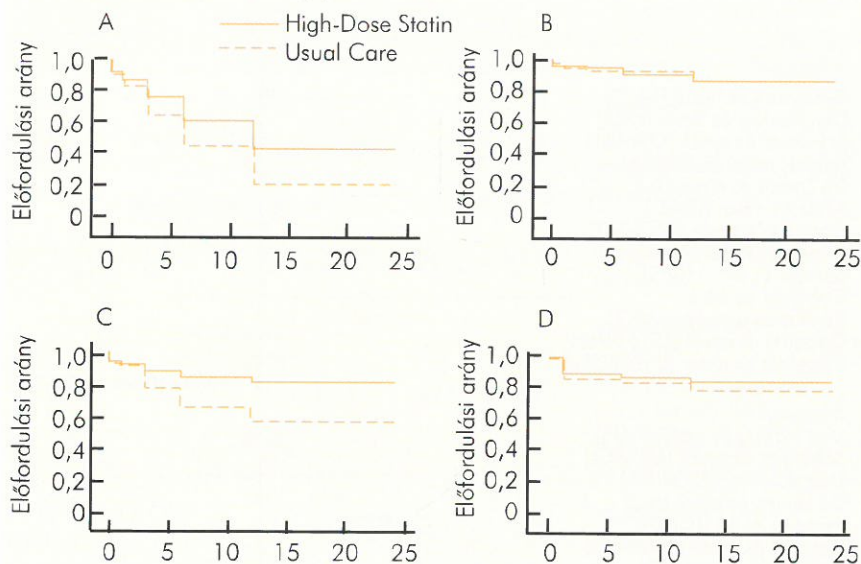
1. ÁBRA: A KEZELÉSI IDŐSZAKBAN BEKÖVETKEZETT KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNYEK ELŐFORDULÁSA AZ EGYES VIZSGÁLATOKBAN. HR: KOCKÁZATI ARÁNY, CI: KONFIDENCIA-INTERVALLUM



adatainak egyesítését követően statisztikai feldolgozást készíteni a metaanalízis helyett, mivel ez esetleg kiszűrné a heterogenitásból adódó hibalehetőségeket. A tanulmányok eredményei önmagukban nem elegendők. A betegeknek javasolt statinkezelést folytatniuk kell a hospitalizációt követően is. A korábban végzett beteg-compliance-t vizsgáló tanulmányok eredményei azt mutatták, hogy a hospitalizáció alatt megkezdett statinkezelés esetén a betegek 77%-a, míg a hospitalizációt követően indított kezeléseknél a betegek 40%-a foly-

tatta a terápiát (4). Bár az ismertetett metaanalízis adatai nem elegendők a compliance megítélésére, mindenképpen figyelembe kell venni, mint tényezőt bármely terápiás mód alkalmazásakor. Az intenzív statinkezelést a klinikusok gyakran a mellékhatásoktól való félelem miatt kerülik, különösen enyhén emelkedett kiindulási LDL-koleszterinszintek esetén. A metaanalízis eredményei alapján a hepatitis, a myositis és a rhabdomyolysis előfordulási gyakorisága az intenzív statinkezelésben részesülőknél összevethető volt a kontrollcsoportokban észlelt

2. ÁBRA: A ÖSSZESÍTETT TÚLÉLÉSI GÖRBÉK AZ ÖSSZES KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNY (A), A MIOKARDIÁLIS INFARKTUS (B), AZ ISZKÉMIA (INSTABIL ANGINA VAGY REVASZKULARIZÁCIÓ) (C) ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS HALÁLOZÁS (D) TEKINTETÉBEN



mellékhatások gyakoriságával. A PROVE-IT TIMI22-vizsgálat eredményei azt igazolták, hogy az LDL-koleszterinszintjének 1,04 mmol/l alá csökkentése nem jár hátránnyal, ellenkezőleg, a kardiális események kockázatát csökkenti.

Az American College of Cardiology érvényes ajánlása akut koronária szindrómában 3,37 mmol/l feletti LDL-koleszterin szintek esetén az I. osztályba sorolt statinok adását javasolja, míg 2,59 mmol felett a II. osztályba sorolt statin adása indokolt. Ugyanakkor nincs ajánlás a korai, intenzív statinkezelést illetően. A metaanalízis eredményei azt sugallják, hogy a korai, intenzív statinkezelés indokolt akut koronária szindrómában, bár a kedvező hatás csak hónapokkal később jelentkezik. Néhány folyamatban lévő vizsgálat remélhetően alátámasztja mindezt. Ezek közül kiemelhe-

tő a Japan Assessment of Pitavastatin and Atrovastatin in Acute Coronary Syndrome (JAPAN-ACS) vizsgálat (5), Limiting Undertreatment of lipids in ACS with Rosuvastatin (LUNAR), és a Fluvastatin for Acute Coronary Syndrome (FACS) vizsgálat.

A KLINIKUS MEGJEGYZÉSEI

A korábbi vizsgálatok eredményeinek tükrében a statinkezelés korai indítása az akut koronária szindrómában szenvedő betegek esetében kétségtelenül indokolt. A kérdés tehát nem a statinkezelés megkezdésének ténye, hanem az, hogy milyen dózisban, és melyik statin készítményt alkalmazzuk? A döntéshez több szempont együttes értékelése szükséges. Mérlegelni kell a nagy dózisú kezelés hasznát, esetleges veszélyeit és költséghatékonyságát.

Nyomós érvelést jelent az intenzív kezelés klinikai haszna mellett a Reversal of Atherosclerosis with Lipitor (REVERSAL) vizsgálat, amelynek eredménye azt igazolta, hogy napi 80 mg atorvastatin megállította a koronária-plakkok növekedését iszkémiás szív-betegekben. Sőt, az LDL-koleszterinszintjének 50%-ot meghaladó csökkentése a plakkok méretének csökkenésével járt. Ugyanakkor 40 mg pravastatin szedése mellett a plakkok mérete tovább nőtt abban az esetben is, ha a betegek elérték az ajánlott LDL-koleszterin célértékeket (6). A nagydózisú rosuvastatinnal végzett Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Burden (ASTEROID) vizsgálat azt igazolta, hogy a rosuvastatin 40 mg/napos dózisban nemcsak a lipidparaméterek jelentős javulását, hanem az érlemezésedések plakk térfogatának szignifikáns átlagban 6,8%-os csökkenését eredményezi (7).

Chan és mtsai nemrég egy, az ismertett metaanalízishez kapcsolódó vizsgálatot publikáltak, amelyben az intenzív statinkezelést a hagyományos dózisú statinkezelés hatékonyságával vetették össze magas kockázatú koronária-betegek bevonásával. Azonban a klinikai haszon mellett az intenzív statinkezelés költséghatékonyságát is vizsgálták. Eredményeik alapján az intenzív kezelés (80 mg atorvastatin) akut koronária szindrómás betegek esetében egyértelműen költséghatékonny volt, míg stabil anginás betegeknek az eredmények kérdésesek (8). A klinikai haszon és gazdasági szempontok mellett az utóbbi években egyre nagyobb figyelem irányul a statinkezelés nem kívánt mellékhatásaira.

Egy nemrégiben megjelent metaanalízis Silva és munkatársaitól az intenzív

2. TÁBLÁZAT: AZ ÖSSZESÍTETT KOCKÁZATI ARÁNYOK (HR) AZ EGYES ALCSOPORTOKBAN 24 HÓNAP ELTELTÉVEL

ELTELT IDŐ (HÓNAP)	MIOKARDIÁLIS INFARKTUS	HR (95% CI) ISZKÉMIA	KARDIOVASZKULÁRIS HALÁLOZÁS
1	1,07 (0,94-1,21)	0,81 (0,69-0,94)	0,83 (0,58-1,18)
4	0,90 (0,56-1,44)	0,92 (0,49-1,70)	0,82 (0,49-1,36)
6	0,53 (0,22-1,26)	0,50 (0,44-0,58)	0,69 (0,07-6,80)
12	1,79 (1,08-2,96)	0,52 (0,12-2,31)	0,64 (0,24-1,72)
24	0,43 (0,24-0,78)	0,70 (0,51-0,97)	0,74 (0,63-0,86)
ÖSSZESÍTETT HR	0,89 (0,60-1,33)	0,68 (0,50-0,92)	0,76 (0,66-0,87)

HR KOCKÁZATI ARÁNY, CI KONFIDENCIA INTERVALLUM

statinkezelés kockázatát vizsgálta az alacsony dózísú statinkezeléshez viszonyítva akut koronária szindrómás és stabil anginás betegeken (9). A 27.548 beteg bevonásával, 3,4 éves követéssel végzett vizsgálat azt igazolta, hogy az intenzív statinkezelés (80 mg atorvastatin és 80 mg simvastatin) szingnifikáns mértékben, mintegy 3,4%-kal megnövelte az adverz események és az ezek következtében megszakított kezelések kockázatát. A májfunkció zavara, a kreatinin-kináz emelkedés aránya szintén szingnifikáns mértékben gyakoribb volt az intenzíven kezelt csoportban. 1000 betegre vetítve az intenzív statinkezelés mellett 33-mal több adverz eseményt észleltek, amelyből 21, a kezelés megszakításához vezet. Ugyanakkor az intenzív statinkezelés kétségtelenül csökkentette a kardiovaszkuláris halálozást, a miokardiális infarktuszok és a stroke gyakoriságát. Figyelemre méltó, hogy minden megelőző kardiovaszkuláris esemény 8-cal több adverz eseményt hoz magával, amelyből 5 potenciálisan súlyos, 3 pedig emelkedett májenzimszinteket jelent. Így a mellékhatások kockázata meghaladja a klinikai hasznot az intenzív kezelés esetén. Mindezek alapján, bár az intenzív kezelés további hasznot jelent a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás tekintetében, a statin-indukálta adverz események gyakoribbá válása miatt a betegek többségénél a kis- vagy közepes dózísú statinkezelés javasolt, fenntartva az intenzív kezelést a legmagasabb kockázattal rendelkező betegek számára.

A nagy dózísú statinkezelés által okozott mellékhatások mérséklése a lehető legnagyobb klinikai haszon mellett elérhető a forgalomban lévő statinkészítmények közül a leghatékonyabb LDL-koleszterinszint-csökkentő hatás-

sal bíró készítmények kiválasztásával (pl. rosuvastatin, atorvastatin), vagy az alacsonyabb dózísú statin egyéb lipidcsökkentő szerrel történő kombinált alkalmazásával (pl. statin és ezetimib). Természetesen a statinok szedésekor, különösen a tervezett dózisemelés megelőzően értékelni kell az adott beteg egyéni kockázatát is. Az alkalmazott egyéb gyógyszeres kezelés, a társbetegségek, az életkor, a rendszeres ellenőrzés lehetősége befolyásolhatja a döntést.

További érdekes szempontot jelentenek a pleiotróp hatások, amelyek valószínűleg szintén szerepet játszanak a korai statinkezelés hatékonyságában. Az irodalomban megoszlanak a vélemények arról, hogy a pleiotróp hatások dózísfüggő módon jelentkeznek. Feltehetően egyes pleiotrópnak nevezett hatások esetében az alkalmazott dózis szerepet játszhat. Jó példa erre a statinok gyulladásos folyamatokra kifejtett gátló hatása. Ezt igazolja többek között az Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) (10), vagy a Vascular Basis Study Group által végzett vizsgálat (11). Mindkettő azt igazolta, hogy az intenzív statinkezelés nagyobb mértékben csökkentette a C-reaktív fehérjeszintet, mint az alacsonyabb dózísú statinnal végzett terápia. Ennek részben az az oka, hogy gyulladásgátló hatás legalább részben az LDL-koleszterin, ezen belül az oxidált LDL-szintjének csökkentésén keresztül valósul meg. Más nonlipid hatások ezzel szemben már a kezdő dózísnál megfigyelhetők, ide sorolhatóak az izoprenoid szintézis gátláson keresztül megvalósuló hatások, amelyek a fehérje preniláció csökkenése miatt alakulnak ki. Természetesen ezek a hatások az egyes statinkészítmények ese-

tén is jelentős eltéréseket mutathatnak. A Robinson és mtsai által végzett metaregressziós elemzés (12) a statinok pleiotrop hatásait vizsgálta összesen 81.859 résztvevőn 10 statintanulmány bevonásával.

Eredményeik alapján a statinok pleiotróp hatásai (gyulladásgátló, immunmoduláns, antitrombotikus és vaszkuláris hatások) a kardiovaszkuláris kockázatcsökkentés terén nem nyújtanak további előnyöket annál, mint ami az LDL-koleszterinszint csökkentésétől egyébként várható sem osztály, sem egyedi jelleggel. Mindez a pleiotróp hatások jelentősége ellen szól, ugyanakkor az akut koronária szindróma korai szakasza jellegzetesen egy olyan instabil vaszkuláris állapotot jelent, ahol ezeknek a hatásoknak mégis lehet szerepe. Hiszen például az endothelium-függő vazodilatáció és a nitrogén-monoxid termelés a statin adását követő 24 órán belül kialakul (13). Mindez további vizsgálatokat igényel.

Végezetül ne feledkezzünk meg a statinok és egyéb lipidcsökkentő szerek mellett a nem-gyógyszeres lipidcsökkentő kezelés fontosságáról, mint arra Mediterranean diet in the Lyon tanulmány (14) eredménye is utal, amely szerint a mediterrán diéta minden statinkezelésnél hatékonyabban csökkentette a miokardiális infarktusz és a kardiovaszkuláris halálozás kockázatát akut koronária szindrómában. Bár a tanulmány eredményei vitatottak, felhívja a figyelmet arra, hogy az irodalomban hangsúlyozott gyógyszeres kezelés mellett fontos a nem-gyógyszeres kezelés lehetőségeinek kihasználása, hogy a beteg kardiovaszkuláris mortalitását és morbiditását minél hatékonyabban csökkenthessük a mellékhatások kockázatának minimalizálása mellett.

IRODALOM

- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1–12.
- Palmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med* 1998; 17: 2815–2834.
- Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, et al. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2046–2056.
- Muhlestein JB, Horne BD, Bair TL, et al. Usefulness of in-hospital prescription of statin agents after angiographic diagnosis of coronary artery disease in improving continued compliance and reduced mortality. *Am J Cardiol* 2001; 87: 257–261.
- Miyauchi K, Kimura T, Morimoto T, et al. Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome (JAPAN-ACS). Rationale and Design. *Circ J* 2006; 70: 1624–1628.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy

- on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291: 1071–1080.
7. 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.
8. Chan PS, Nallamothu BK, Gurm HS, et al. Incremental benefit and cost-effectiveness of high-dose statin therapy in high-risk patients with coronary artery disease. *Circulation* 2007; 115: 2398–2409.
9. 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: 253–260.
10. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol. A randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima media thickness. *Circulation* 2002; 106: 2055–2060.
11. Kinlay S, Timms T, Clark M, et al. for the Vascular Basis Study Group. Comparison of the effect of intensive lipid lowering with atorvastatin to less intensive lowering with lovastatin on C-reactive protein in patients with stable angina pectoris and inducible myocardial ischaemia. *Am J cardiol* 2002; 89: 1205–1207.
12. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1855–1862.
13. Wassmann S, Faul A, Henen B, et al. Rapid effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition on coronary endothelial function. *Circ Res* 2003; 93: e98–e103.
14. Delorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454–1459.