

MÁRK LÁSZLÓ DR.¹, PARAGH GYÖRGY DR.²,
KATONA ANDRÁS DR.¹

¹Békés Megyei Képviselő-testület Pándy Kálmán Kórháza,
II. Belgyógyászat-Kardiológia, Gyula

²Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum,
I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen



A STATINKEZELÉS HATÉKONYSÁGA NAGY METAANALÍZISEK ALAPJÁN

IGEN SOK VIZSGÁLAT IGAZOLJA, HOGY A STATINOK, A PREVENCIÓ LEGSIKERESEBB GYÓGYSZEREI, JELENTŐS MÉRTÉKBEN CSÖK-
KENTIK A KARDIOVASZKULÁRIS MORBIDITÁST ÉS MORTALITÁST. A STATINOKKAL FOGLALKOZÓ KÖZLEMÉNYEK SZÁMA NAGYON
MAGAS ÉS A GYÓGYSZERCSOPORT KLINIKAI ESEMÉNYEKRE GYAKOROLT HATÁSÁNAK ÉRTÉKELÉSÉHEZ, VALAMINT A SPECIÁLIS EGYE-
DI ESETEKBE VAGY ALCSOPORTOKBAN VÁRHATÓ HATÉKONYSÁGUK MEGFELELŐ MÉRLEGELÉSÉHEZ SZÜKSÉG VOLT A HASONLÓ
VIZSGÁLATOK ADATAINAK KÖZÖS ELEMZÉSÉRE, METAANALÍZISEK ELVÉGZÉSÉRE. A 14 NAGY VIZSGÁLAT TÖBB MINT 90.000 BE-
TEGÉVEL FOGLALKOZÓ CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS' COLLABORATORS METAANALÍZIS SZERINT 1 MMOL/L LDL-KOLESZ-
TERINSZINT STATINNAL VALÓ CSÖKKENÉSÉVEL 12%-KAL CSÖKKENTHETŐ AZ ÖSSZ-, 19%-KAL A KORONÁRIA EREDETŰ HALÁ-
LOZÁS, 21%-KAL PEDIG A NAGY VASZKULÁRIS ESEMÉNYEK RIZIKÓJA. EGY MÁSIK METAANALÍZIS NEM TUDTA IGAZOLNI, HOGY
A PLEIOTRÓP HATÁSOK ÉRDEMBEN BEFOLYÁSOLNÁK A KLINIKAI ESEMÉNYEK SZÁMÁNAK ALAKULÁSÁT. A RENDELKEZÉSRE ÁLLÓ BI-
ZONYÍTÉKOK ARRÁ UTALNAK, HOGY STATINNAL TÖRTÉNŐ LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉSBEN AZ LDL-KOLESZTERINCSCÖKKENTÉS MÉR-
TÉKE A DÖNTŐ TÉNYEZŐ, EZ HATÁROZZA MEG A KEZELÉS KLINIKAI HASZNOSÁGÁT. A PLEIOTRÓP HATÁSOKNAK ÉS AZ ALKAL-
MAZOTT STATIN FAJTÁJÁNAK, ÚGY TŰNIK, NINCS SZIGNIFIKÁNS JELENTŐSÉGE.

Kulcsszavak: statin, metaanalízis, LDL-koleszterin, prevenció

EFFECTIVENESS OF STATIN TREATMENT BASED ON LARGE META-ANALYSES. A LARGE
NUMBER OF CLINICAL TRIALS DEMONSTRATED THAT THE ADMINISTRATION OF STATINS,
THE MOST SUCCESSFUL DRUGS OF PREVENTION, IMPROVES CARDIOVASCULAR MORBI-
DITY AND MORTALITY. THE NUMBER OF PUBLICATIONS ON STATINS IS VERY HIGH AND
FOR THE ASSESSMENT OF THEIR EFFECT ON CLINICAL ENDPOINTS AND ADEQUATE JUDG-
MENT OF THEIR EFFICACY IN SPECIAL CONDITIONS AND SUBGROUPS THERE WAS A NEED
FOR COMMON EVALUATION OF THE SIMILAR TRIALS, COMPLETION OF META-ANALYSES.
THE CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS' COLLABORATORS META-ANALYSIS INCLU-
DING MORE THAN 90 000 PARTICIPANTS OF 14 STATIN TRIALS SHOWED A 12%
REDUCTION IN ALL-CAUSE MORTALITY, 19% REDUCTION IN CORONARY MORTALITY
AND 21% DECREASE IN THE RISK OF ANY MAJOR VASCULAR EVENT PER 1 MMOL/L
REDUCTION IN LDL-CHOLESTEROL LEVEL. ANOTHER META-ANALYSIS FAILED TO
DEMONSTRATE THE CONTRIBUTION OF PLEIOTROPIC EFFECTS TO THE IMPROVEMENT OF
CLINICAL OUTCOMES IN THE STATIN TREATMENT. THE AVAILABLE EVIDENCES SUGGEST
THAT THE PREDOMINANT FACTOR IN THE ADMINISTRATION OF STATINS IS ALWAYS THE
DEGREE OF LDL-CHOLESTEROL REDUCTION ACHIEVED WHICH DETERMINES THE CLINI-
CAL BENEFIT OF THIS TREATMENT. PLEIOTROPIC EFFECTS AND TYPE OF THE STATIN SEEM
TO HAVE NO CLINICAL RELEVANCE.

**Keywords: statin, meta-analysis, LDL-
cholesterol, prevention**

Annak a felismerésére, hogy a magas koleszterinszint az egyik legfontosabb kardiovaszkuláris rizikófaktor az 1950-es évek közepén került sor a Framingham-study megfi-

gyelése alapján, és még több mint 20 évnek kellett eltelnie ahhoz, hogy a magas koleszterinszint kezelésével az orvostudomány szisztematikusan foglalkozzon. Brown és Goldstein 1973-

ban fedezték fel az LDL-receptorokat (amiért 1986-ban Nobel-díjat kaptak), és 1986-ban került sor az eddig leg-
hatékonyabb koleszterincsökkentő
gyógyszercsoport, a statinok humán

1. TÁBLÁZAT: A CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS COLLABORATORS METAANALÍZISBEN RÉSZT VETT 14 VIZSGÁLAT JELLEMZŐI

	BEVÁLOGATÁSI IDŐSZAKASZ	AZ ELSŐ EREDMÉNYEK KÖZLÉSÉNEK IDEJE	A BETEGKÖVETÉS ÁTLAGOS TARTAMA (ÉV)*	ALKALMAZOTT GYÓGYSZEREK (MG/NAP)+	BETEGSZÁM	KOR (ÉV)	NŐK ARÁNYA (%)
4S	1988. 05.-1989. 08.	1994	5,2	S20-40 VS. PLACEBO	4444	35-70	827 (19%)
WOSCOPS	1989. 02.-1991. 09.	1995	4,8	P40 VS. PLACEBO	6595	45-64	0
CARE	1989. 12.-1991. 12.	1996	4,8	P40 VS. PLACEBO	4159	21-75	576 (14%)
POST-CABG	1989. 03.-1991. 08.	1997	4,2	L40-80 VS. L2.5-5	1351	21-74	102 (8%)
AFCAPS/	1990. 05.-1993. 02.	1998	5,3	L20-40 VS. PLACEBO	6605	45-73 (FÉRFI)	997 (15%)
TEXCAPS						55-73(NŐ)	
LIPID	1990. 06.-1992.12.	1998	5,6	P40 VS. PLACEBO	9014	31-75	1516 (17%)
GISSI PREVENTION	1994. 01.-1996. 05.	2000	1,9	P20 VS. NEM KEZELT	4271	19-90	587 (14%)
LIPS	1996. 04.-1998. 10.	2002	3,1	F80 VS. PLACEBO	1677	18-80	271 (16%)
HPS	1994. 07.-1997. 07.	2002	5,0	S40 VS. PLACEBO	20.536	40-80	5082 (25%)
PROSPER	1997. 12.-1999. 05.	2002	3,2	P40 VS. PLACEBO	5804	70-82	3000 (52%)
ALLHAT-LLT	1994. 03.-1998. 05.	2002	4,8	P40 VS. SZOKÁSOS KEZELÉS	10.355	>55	5051 (49%)
ASCOT-LLA	1998. 07.-2000. 05.	2003	3,2	A10 VS. PLACEBO	10.305	40-79	1942 (19%)
ALERT	1996. 06.-1997. 10.	2003	5,1	F40 VS. PLACEBO	2102	30-75	715 (34%)
CARDS	1997. 11.-2001. 06.	2004	3,9	A10 VS. PLACEBO	2838	40-75	909 (32%)
Össz			4,7		90.056		21.575 (24%)

alkalmazására (1). A kezelés elterjedésének nagy lökést adott a Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) eredményeinek 1994-ben történt közlése (2). Ez a simvastatinnal (Zocor®) végzett mérföldkő vizsgálat egyértelműen igazolta, hogy a koleszterinszint mérséklésével a kardiovaszkuláris és összhalálozás egyaránt csökkenthető. Innen indult el a statinok ma is tartó diadalútja, és bár korábban is voltak fontos, mérföldkő-vizsgálatoknak is nevezhető tanulmányok, a szerzők véleménye szerint, ez tekinthető a modern kardiovaszkuláris prevenció kezdetének. Később sorra jelentek meg statinokkal végzett tanulmányok, amelyek más betegcsoportokban igazolták a gyógyszercsoport adásának kedvező hatásait.

A nagy betegszámon végzett randomizált vizsgálatok elégségesnek bizonyultak ahhoz, hogy igazolják a vizsgálatokban alkalmazott gyógyszerek kedvező hatásait az összes koronária-eseményre, ugyanakkor nem mindig volt elég statisztikai erejük ahhoz, hogy meghatározható legyen egyedi vaszkuláris vagy egyéb nem vaszkuláris végpontokra kifejtett hatás, különösen, ha egyes alcsoportokat (pl. diabétesz, nők vagy idősebb korosztály) is figyelembe vettek. Emiatt már korán felmerült az igény a hasonló vizsgálatok

eredményeinek utólagos, közös elemzésére, metaanalízisek elvégzésére.

A CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS' COLLABORATORS (CTTC) METAANALÍZIS

A statinterápia jelenleg legfontosabb metaanalízisét, a Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators (CTTC) vizsgálat eredményeit 2005-ben közölték. Már 1994-ben tervezték, hogy metaanalízis készüljön a releváns lipidcsökkentő vizsgálatokból, az akkor elfogadott protokoll minden lipidcsökkentő vizsgálatra vonatkozik (3), de a most közölt feldolgozásban csak a statinokkal végzettek elemzték (4). Az analízisben olyan randomizált vizsgálatok vehettek részt, amelyek egyik fő célja a lipidcsökkentés volt, és ennek a hatását vizsgálta legalább 2 évig minimum 1000 betegen. A kritériumoknak 14 vizsgálat felelt meg (1. táblázat) (2, 5-17), az összes résztvevő száma 90.056 fő volt. Közülük 42.131-nek (47%) volt már ismert iszkémiás szívbetegsége (ISZB), 21.575 (24%) nő volt, 18.686 (21%) szenvedett diabéteszben, és 49.689 (55%) hipertóniában. A kezelés előtti átlagos LDL-koleszterinszint 3,79 mmol/l volt (3,03 mmol/l a CARDS-

ban) (17) és 4,96 mmol/l maximális átlaggal a WOSCOPS-ban (5). Az összes vizsgálat átlagaként az egyéves ellenőrzéskor az LDL-koleszterinszint 1,09 mmol/l-rel volt alacsonyabb a kiinduláshoz képest. Az összes vizsgálatot tekintve az átlagos követési idő 4,7 év volt (a GISSI Prevention 2 évétől (10) a LIPID-vizsgálat (9) 6 évig változott).

Az átlagos 5 éves követési idő alatt összesen 8186 haláleset fordult elő, 14.348 nagy éresemény zajlott le és 5103 rosszindulatú betegségről szereztek tudomást. Az összhalálozás 12%-kal, a koronária eredetű halálozás 19%-kal csökkent az LDL-koleszterinszint 1 mmol/l-es csökkenésére. Az egyes éresemények 1 mmol/l LDL-koleszterinszint csökkenés hatására történt változását az 1. ábra mutatja be. Bármely nagy éresemény 19%-kal csökkent. Nem volt szignifikáns különbség a rosszindulatú betegségek gyakoriságában.

A 2. ábrán azt mutatjuk be, hogy 1000 beteg 5 évig tartó kezelésével szám szerint hány éreseményt lehet megelőzni a szívinfarktuson átesettek és ismert érbetegek között vagy érbetegségtől mentes egyének esetén.

A statinok hatékonysága nem függött a kiindulási LDL-, HDL-koleszterin és trigliceridszinttől, az életkortól, a nem-

1. ÁBRA: 1 MMOL/L LDL-KOLESZTERINCSÖKKENÉS HATÁSA A NAGY ÉRESEMÉNYEK GYAKORISÁGÁRA A CTTC-VIZSGÁLTATBAN

VÉGPONT	EREDMÉNYEK (%)		RR (CI)
	AKTÍV KEZELÉS (45.054)	KONTROLL (45.002)	
NEM-FATÁLIS MI	2001 (4,4%)	2769 (6,2%)	0,74 (0,70-0,79)
KARDIOVASZKULÁRIS HALÁL	1548 (3,4%)	1960 (4,4%)	0,81 (0,75-0,87)
BÁRMILYEN MAJOR KORONÁRIAESEMÉNY	3337 (7,4%)	4420 (9,8%)	0,77 (0,74-0,80)
CABG	713 (1,6%)	1006 (2,2%)	0,75 (0,69-0,82)
PTCA	510 (1,1%)	658 (1,5%)	0,79 (0,69-0,90)
NEM AZONOSÍTOTT	1397 (3,1%)	1770 (3,9%)	0,76 (0,69-0,84)
BÁRMILYEN KORONÁRIA-REVASZKULARIZÁCIÓ	2620 (5,8%)	3434 (7,6%)	0,76 (0,73-0,80)
HAEMORRHÁGIÁS STROKE	105 (0,2%)	99 (0,2%)	1,05 (0,78-1,41)
PSZEDOISZKÉMIÁS STROKE	1235 (2,8%)	1518 (3,4%)	0,81 (0,74-0,89)
BÁRMILYEN EREDETŰ STROKE	1340 (3,0%)	1617 (3,7%)	0,83 (0,78-0,88)
BÁRMILYEN MAJOR VASZKULÁRIS ESEMÉNY	6354 (14,1%)	7994 (17,8%)	0,79 (0,77-0,81)

0,5 1,0 1,5
AKTÍV KEZELÉS JOBB KONTROLL JOBB
HATÁOSSÁG P<0,0001

től, a hipertónia és a diabetes mellitus jelenlététől. Az éresemények időbeni lefolyását elemezve azt állapították meg, hogy már egyéves kezelés után szignifikáns eredmény várható (4). Az eredmények a hosszú távú LDL-koleszterinszint csökkenés klinikai hasznosságát igazolják, az elérhető jótékony hatás az egyén kiindulási abszolút rizikójától és az elért LDL-koleszterinszint csökkenés mértékétől függ.

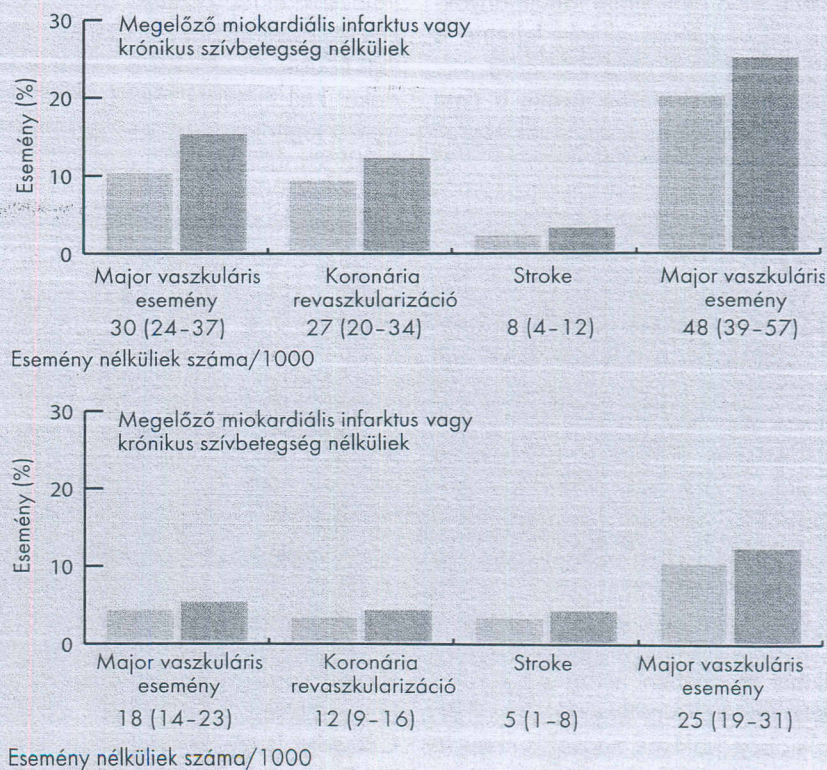
METAANALÍZIS A STATINOK PLEIOTROP HATÁSAINAK ESETLEGES ELŐNYEIRŐL

Jól ismert az, hogy a statinok az intracelluláris koleszterinszintézis kulcsenzimét a HMG-CoA-reduktázt gátolva további metabolikus utakat is befolyásolnak. A nem lipid hatások összességét – ma már az orvosi nyelvben gyökeret vert kifejezéssel – pleiotrop hatásnak nevezzük. Ezek a reprodukálható, jól dokumentált hatások bizonyosan fennállnak (gyulladásgátló, immunomoduláns, antitrombotikus és vaszkuláris hatások), az azonban kérdés volt, hogy miként befolyásolják a klinikai események kialakulását. Ennek vizsgálatára Robinson és munkatársai 1966 és 2004 között angol nyelven megjelent randomizált, placebo-kontrollált, LDL-koleszterint csökkentő, 3 évnél hosszabb ideig tartó 19 tanulmány metaanalízisét végezték el (18). Közük ötben diétával, háromban ioncserélő gyantával, egyben műtéti keze-

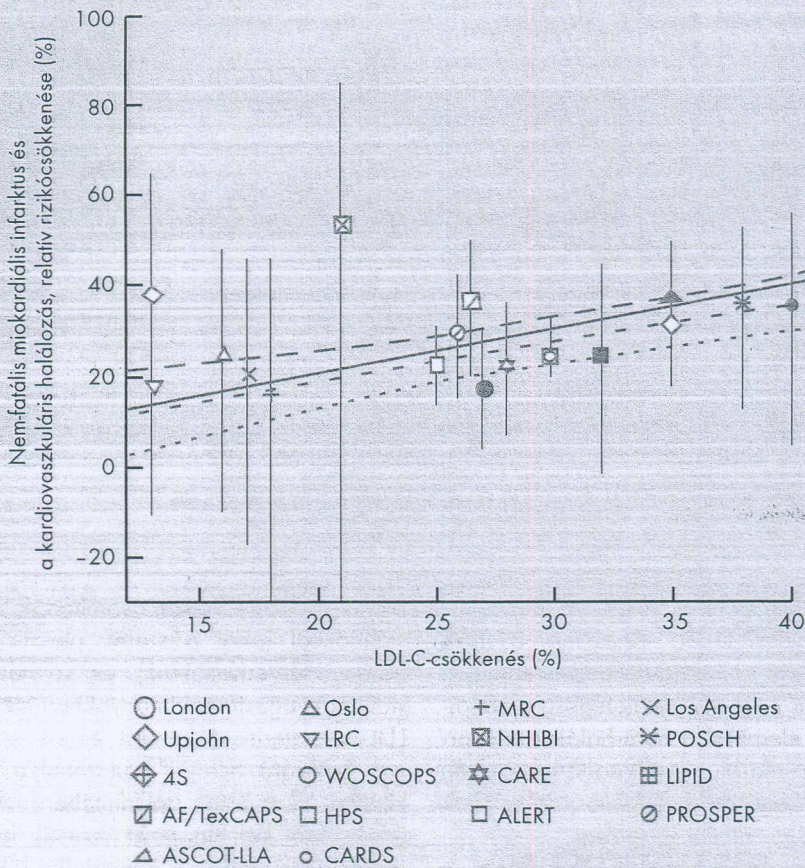
léssel és tízben statinnal csökkentették a lipidszinteket, összesen 81.859 résztvevő volt, és az ő adataik alapján történt a koszorúér-betegségekre vonatkozó elemzés (a nem-halálos miokardiális infarktus, a koronáriabetegség és a koronáriaahalózás primer klinikai végpontként vizsgálva). A pleiotrop hatások befolyását a koronária-végpontokra úgy próbálták

felmérni, hogy összehasonlították a statinokkal (ahol a szerek pleiotrop hatásai érvényesülnek) és a nem statinnal végzett tanulmányokban elért LDL-koleszterincsökkentést és az ennek hatására létrejött változásokat a klinikai végpontok tekintetében. Az analízisben két hipotézist vetettek fel, az egyik szerint az LDL-koleszterincsökkentés következtében létrejött klinikai

2. ÁBRA: 5 ÉVES KEZELÉS UTÁN ELÉRHETŐ NYERESÉG A KÜLÖNBÖZŐ ÉRESEMÉNYEK TEKINTETÉBEN A CTTC-VIZSGÁLTATBAN



3. ÁBRA: A NEM-HALÁLÓS MIOKARDIÁLIS INFARKTUS ÉS AZ ISZB-HALÁLOZÁS 5 ÉVES RELATÍV KOCKÁZATA ÉS AZ LDL-KOLESZTERINSZINT ÖSSZEFÜGGÉSE



hatás azonos a statin és a nem statin tanulmányokban, míg a másik hipotézis szerint a lipidcsökkenés következtében létrejött klinikai hatás különbözik a statin és a nem statin tanulmányokban. Ez az utóbbi eltérés lehetne a pleiotróp hatások következménye. A vizsgálat eredménye szerint a nem statinnal végzett és a statinnal végzett intervenciós vizsgálatok azonos módon csökkentették az ISzB rizikóját, a regressziós egyenesek hasonlóak voltak. Az 3. ábrán a nem-halálós miokardiális infarktus és az ISzB-halálozás 5 éves relatív kockázatának kapcsolatát mutatjuk be az LDL-koleszterinszint mértékével. A szaggatott vonal jelzi a statinos és nem statinos vizsgálatok kockázatának változását, a pontozott vonalak a 95%-os konfidencia intervallumot (a folytonos vonal meredeksége=1). A rizikó csökkenésének mértéke az LDL-koleszterincsökkenéssel volt arányos, ami arra utal, hogy a statinok pleiotróp hatása nem járul szignifikáns mértékben hozzá az kardiovaszkuláris rizikó csökkentéséhez (18). A pleiotróp hatások nagyobb része in vitro mutatható ki. Az ateroszklerózis-

ban betöltött jelentőségük nem ismert és e vizsgálat szerint nem befolyásolják kedvezően a klinikai eseményeket. Jelenleg még úgy tűnik, hogy minden lipidcsökkentő kezelés döntően az LDL-koleszterinszint csökkenés útján fejti ki hatását. Azokat a kezelési módokat kell előtérbe helyeznünk, amelyek a leghatékonyabban és a legbiztonságosabban csökkentik az LDL-koleszterinszintet (19). Ahhoz, hogy a pleiotróp hatásokat is figyelembe vehessük, a bizonyítékokon alapuló orvoslás kifejezetten erre irányuló, multicentrikus, kettős vak, prospektív tanulmányok elvégzését kívánja meg. Robinson és mtsai. csak a több évig tartó vizsgálatok eredményeit dolgozták fel a metaanalízisükben. A 2 éves átlagos követési idejű PROVE IT-vizsgálat eredményei nem szerepelnek az elemzésben. Ebben a vizsgálatban akut koronária szindrómás betegek kaptak 80 mg atorvastatint vagy 40 mg pravastatint és az előbbi csoport intenzív statinkezelése hatására sokkal jobban csökkent a lipidszintek mellett a CRP-szint is. A legkedvezőbb klinikai eredményeket azon betegek körében

találták, akiknek az LDL-koleszterin és a CRP-szint egyaránt alacsony volt (33). Robinson és mtsai. analízise szerint a pleiotróp hatások nem befolyásolják a klinikai eredményeket, ugyanakkor Ridker és mtsai. vizsgálata felveti, hogy akut koronária szindrómában, illetve a statinkezelés kezdeti szakában a pleiotróp hatások is jobban érvényesülnek.

A STATINOK ÉS A STROKE

A koronária eredetű halálozás mellett a hazai morbiditási és mortalitási statisztikákban igen jelentős szerepet játszanak a cerebrovaszkuláris megbetegedések is. Korábbi megfigyelések nem mutattak szoros kapcsolatot az összkoleszterinszint és a stroke között (20). A PROSPER-vizsgálatban 35%-os LDL-koleszterincsökkenést értek el, amelynek alapján a tapasztaltnál nagyobb mértékű stroke-incidencia csökkenést lehetett volna várni. Erre egy magyarázat lehet a tanulmány rövid időtartama, hiszen a stroke-csökkenés rizikója főleg a hároméves statinkezelés után jelentkezik, míg az ISzB-csökkenés rizikója korábban (12). Egy 58 tanulmányt magában foglaló metaanalízis arra hívta fel a figyelmet, hogy 1 mmol/l LDL-csökkenés 20%-kal csökkenti a stroke rizikóját (21). A statinoknak a stroke kialakulására gyakorolt kedvező hatását a CTTC is igazolta (4). E szerint 1 mmol/l LDL-koleszterinszint csökkenés a stroke rizikóját 17%-kal csökkenti (1. ábra). 1000 szívinfarktuson átesett vagy ismert ISzB-s beteg 5 éves kezelésével 8 stroke kialakulását előzhetjük meg (2. ábra).

INTENZÍV VAGY MÉRSÉKELT STATINTERÁPIA?

Egy érdekes metaanalízis jelent meg arról, hogy milyen jellegű statinkezelést folytassunk (22). Megelégedhetünk-e egy hagyományos, mérsékeltnek mondható kezeléssel vagy az intenzív terápiát érdemesebb favorizálni? Olyan randomizált, kontrollált vizsgálatokat vettek figyelembe, amelyekben 1000 feletti betegszámot kezeltek kis és nagy adagú statinnal. Négy tanulmány felelt meg a kritériumoknak, a TNT (Treating to New Targets) (23), az IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid-

Lowering) (24), amelyekben stabil kardiovaszkuláris állapotú betegek, valamint a PROVE IT-TIMI-22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction-22) (25) és A-to-Z (Aggrastat-to-Zocor) (26) vizsgálatok, amelyekben instabil anginás betegek álltak kezelés alatt. A metaanalízisben 27.548 beteg adatai szerepeltek. Az intenzív kezelés hatására 16%-os veszélyeztetettség csökkenés a koronária-halálozás és miokardiális infarktus tekintetében ($p < 0,00001$), valamint 16%-os csökkenés a koronária-halálozás és bármilyen kardiovaszkuláris esemény csökkenése tekintetében ($p < 0,00001$) volt megfigyelhető. Az összhálálozásban és a nem kardiovaszkuláris halálozásban nem volt szignifikáns különbség. A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy az intenzív statinkezelés kedvezőbb eredményeket mutat, mint a standard dózissal, hagyományos kezelés (22). Ezzel tulajdonképpen csak megerősítik azt az epidemiológiai megfigyelésekből és klinikai vizsgálatokból korábban levont tanulságot, hogy a kardiovaszkuláris események és az LDL-koleszterinszint között lineáris kapcsolat van, minél alacsonyabbra csökkentjük az LDL-koleszterinszintet, annál többet használunk a betegeknek a klinikai végpontok csökkenése tekintetében. A kérdést nem is úgy kellene felvetni, hogy melyik a jobb az intenzív vagy a hagyományos terápia, hanem úgy, hogy miként érhető el nagyobb arányban az előírt célértékek.

KÜLÖNBSÉG AZ EGYES STATINOK KÖZÖTT

A lipidcsökkentő kezelések egy másik dilemmája a választandó statin fajtája. Zhou és *mtsai*. egy olyan metaanalízist végeztek, amelyben pravastatin, a simvastatin és az atorvastatin hatékonyságát hasonlították össze (27). Olyan 1980 és 2004 között végzett placebo-kontrollált vizsgálatokat vettek alapul, amelyek a fenti statinok valamelyikével történtek és amelyekben legalább 1000 beteget kezeltek legalább egy évig. Nyolc placebo-kontrollos vizsgálat felelt meg a kritériumoknak, 4 pravastatinnal történt 25.572 betegen, 2 simvastatinnal 24.980 betegen és 2 atorvastatinnal 13.143 betegen. A szerzők

azt a tanulságot vonták le, hogy a 3 statin fajta standard adagját alkalmazva nincs szignifikáns különbség a hosszú hatású kardiovaszkuláris prevenció tekintetében.

METAANALÍZIS A STATINOKKAL KAPCSOLATOS MELLÉKHATÁSOKRÓL

A napi orvosi gyakorlatban a statinok alkalmazásának egyik korlátja lehet a mellékhatásoktól való félelem. *Silva és mtsai*. egy nagyszabású elemzést végeztek ezzel kapcsolatban: 18 vizsgálat 71.108 betege szerepelt benne összesen 301.374 beteg-év megfigyelésével. 36.062 beteg statint, 35.046 pedig placebót kapott (28). Kétségtelen, hogy a statin adása placebóval szemben 39%-kal emelte bármilyen mellékhatás fellépésének valószínűségét ($p = 0,008$), ami azt jelentette, hogy 197 beteg statinos kezelése esetén lép fel egy mellékhatás. Ugyanezen betegeken a kardiovaszkuláris kockázat 26%-kal csökkent ($p < 0,001$), egy kardiovaszkuláris esemény megelőzéséhez 27 beteg kezelésére volt szükség. 1000 beteg statinnal történő kezelése megelőz 37 kardiovaszkuláris eseményt, és ugyanakkor 5 mellékhatás lép fel, amelyek közül leggyakoribb a májenzim-emelkedés vagy izomfájdalom. A súlyos mellékhatások (rhabdomyolysis vagy a kreatin-foszfokináz 10-szeres emelkedése) nagyon ritkán lép fel, 3400 kezelés esetén egy alkalommal.

A metaanalízis végső következtetése egyértelmű: a statinoknak vannak mellékhatásai, de alkalmazásuknak klinikai haszna a mellékhatások által okozott káros hatásokat jelentősen felülmúlja. Ha 1000 beteg kezelésével megelőzünk 37 éreseményt (köztük halálesetet is), akkor a közben 5 betegen – hétszer ritkábban – fellépő mellékhatások (amelyek többsége jelentéktelen) lehetősége nem lehet gátja a kezelésnek.

A statinok mellékhatásaival foglalkozó felmérés eredményét közölték *McKenney és mtsai*. National Lipid Association (NLA) adatai alapján (29). Az izomtünetek legenyhébb formája a myalgia, amely egyszerű izomfájdalom vagy izomgyengeség, kreatin-kináz-emelkedés nélkül. Ennél egy fokkal súlyosabb a myopathia, amikor az izomtünetekhez jelentős ($>10\times$) kreatin-

kináz-emelkedés társul. A legsúlyosabb izomkárosodás a rhabdomyolysis, ami lényegében izomtünetek, jelentős kreatin-kináz-emelkedés (általában több mint 10-szeres), kreatininemelkedés, általában barna a vizelet és benne myoglobin is kimutatható. A fentebb részletezett izom-mellékhatások nem gyakoriak. Placebóval történt összehasonlítás szerint myalgia 1500-3000 alkalommal, myopathia 5, rhabdomyolysis 1,6 alkalommal fordul elő 100 ezer esetből. A statinok indukálta myopathia valószínűségét növeli a magasabb életkor, a női nem, a vese-, és májelégtelenség, a hypothyreosis, a szigorú diéta (pl. sok grapefruit üdítő ital), sok gyógyszer szedése. A különböző statinok között (a már nem alkalmazott cerivastatint leszámítva) nincs lényeges különbség a mellékhatások tekintetében. Ha 1 millió magas koleszterinszintű veszélyeztetett beteget kezelünk, évente 10 ezer szívrohamot és/vagy stroke-ot tudunk megelőzni, és csak néhány súlyos nemkívánatos esemény várható.

A fentiekből az a következtetés vonható le, hogy a statinok adása biztonságos, és indokolatlan a mellékhatásoktól való félelem. A probléma nem az, hogy túl sok beteg statinkezelése során alakul ki mellékhatás, hanem az, hogy túl sok azon betegek száma, akik a szükségtelen félelem szülte óvatosság miatt nem kapnak statint.

KÖVETKEZTETÉSEK

A koleszterinszint-csökkentésének tulajdonképpen értelme a klinikai események gyakoriságának csökkenése. 1994-ben *Law és mtsai*. 0,6 mmol/l LDL-koleszterin változáshoz 24%-os mortalitáskülönbséget találtak (30). Egy évvel később, az egyik legelső metaanalízisben *Gould és mtsai*. az addig közölt lipidcsökkentő vizsgálatok összegzésével azt állapították meg, hogy 10% LDL-koleszterinszint csökkenés 13%-kal csökkenti az ISzB-mortalitást és 10%-kal az összmortalitást (31). Három évvel később, a statinos vizsgálatok elemzésével ugyanezen munkacsoport a korábbi értékeket pontosítva az ISzB-csökkenés mértékét 15%-ra, az összmortalitás csökkenését 11%-ra helyesbítette (32).

A hosszabb időszak alatt több betegen történt megfigyelések nyilvánvalóan pontosabbak. A jelenleg legnagyobb

metaanalízis, a CTTC 1 mmol/l LDL-koleszterinszint csökkenés 26%-os csökkenést eredményez a nem halálos miokardiális infarktusz, 21%-ost bármely vaszkuláris esemény gyakoriságában (7. ábra). Ugyanezen vizsgálat szerint 1000 AMI-n átesett vagy ismert érbeteg statinnal történő kezelésével 5

év alatt 30 nagy koronáriaeseményt tudunk megelőzni, és 18-at akkor, ha a kezelést nem ismert érbetegekben (pl. primer prevencióban) végezzük (2. ábra) (4). Más metaanalízisek azt sugallják, hogy a kezelés legfontosabb eleme és célja az LDL-koleszterinszint csökkenése: ez határozza meg a klini-

kai hasznot, a kezelés eredményességét, nem találtak szignifikáns kapcsolatot a klinikai események és a különböző statinok között és pleiotróp hatások sem befolyásolják érdemben a kimenetelt. Napjaink álláspontja szerint a lipidcsökkentés mértéke az, ami a kezelés hatékonyságát meghatározza.

IRODALOM

1. Márk L. A koleszterinszint jelentőségének megnövekedése a kardiovaszkuláris prevencióban. *Metabolizmus* 2006; 4: 2–6.
2. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344 (8934): 1383–1389.
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Protocol for a prospective collaborative overview of all current and planned randomized trials of cholesterol treatment regimens. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1130–1134.
4. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. and Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
5. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301–1307.
6. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–1009.
7. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997; 336: 153–162.
8. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279:1615–1622.
9. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349–1357.
10. GISSI Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico). Results of the lowdose (20 mg) pravastatin GISSI Prevenzione trial in 4271 patients with recent myocardial infarction: do stopped trials contribute to overall knowledge? *Ital Heart J* 2000; 1: 810–820.

11. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 3215–3222.
12. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
13. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–1230.
14. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. *JAMA* 2002; 288: 2998–3007.
15. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, 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.
16. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024–2031.
17. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–696.
18. 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 (10): 1855–1862.
19. LaRosa JC. At the heart of the statin benefit. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (10): 1863.
20. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. *Lancet* 1995; 346 (8991–8992): 1647–1653.
21. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-

- analysis. *BMJ* 2003; 326 (7404): 1423.
22. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA. Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials Comparing Intensive Versus Moderate Statin Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 438–445.
23. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352 (14): 1425–1435.
24. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2437–2445.
25. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350 (15): 1495–1504.
26. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs. a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292 (11): 1307–1316.
27. Zhou Z, Rahme E, Pilote L. Are statins created equal? Evidence from randomized trials of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin for cardiovascular disease prevention. *Am Heart J* 2006; 151: 273–281.
28. Silva MA, Swanson AC, Pritesh J, et al. Statin-Related Adverse Events: A Meta-Analysis. *Clin Ther* 2006; 28: 26–35.
29. Mckenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, et al. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006; 97 (8A): 89C–94C.
30. Law MR, Wald NJ, Wu T, et al. Systematic underestimation of association between serum cholesterol concentration and ischaemic heart disease in observational studies: data from the BUPA study. *BMJ* 1994; 308: 363–366.
31. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefit: a new look at old data. *Circulation* 1995; 91: 2274–2282.
32. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefit. Impact on statin trials. *Circulation* 1998; 97: 946–952.
33. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 20–28.