

HELYES STRATÉGIA STATIN-INTOLERANCIA ESETÉN

Fülöp Péter dr.

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



A cikk online változata
megtalálható a
[www.olo.hu weboldalon](http://www.olo.hu/weboldalon).

A statinok a kardiovaszkuláris rizikó csökkentésének hatékony eszközei, azonban alkalmazásukat időnként nehezítik a betegekben kialakuló izompanaszok, illetve laboreltérések. A statin-intoleráns betegekben a gyógyszer elhagyása azonban a szív-ér rendszeri kockázat egyértelmű növekedésével jár, emiatt a kollégák részéről fokozott türelmet és kitartást igényel a megfelelő lipidcsökkentő megtalálása és annak hatékony dózisban történő alkalmazása. Az alábbi összefoglaló ehhez nyújt gyakorlati segítséget, röviden megvilágítva a statin-intolerancia hátterét is.

STATIN-INTOLERANCIÁRÓL ÁLTALÁBAN

A hidroximetil-glutaril-koenzim-A (HMG-CoA) reduktázt gátló statinok hatékony eszközök a kardiovaszkuláris kockázat csökkentésében. Elsődlegesen az ateroszklerózis szempontjából káros hatású low-density lipoprotein-koleszterin (LDL-C) – ezáltal az összkoleszterin – keringő szintjét csökkentik, így mind a primer, mind pedig a szekunder kardiovaszkuláris prevencióban jól alkalmazhatóak. Metaanalízisek adatai alapján az LDL-C 1 mmol/l-rel történő csökkentése az miokardiális iszkémiás események rizikóját 20%-kal, az összhálozás rizikóját 10%-kal képes csökkenteni, míg a stroke kockázata 17%-kal csökken (1). A statinok tartós adását mellékhatásaik korlátozhatják, amelyek közül a leggyakoribbak a vázizomzatot érintő, ún. statin-asszociált izomtünetek (statin-associated muscle symptoms, SAMS); emellett ritkábban egyéb mellékhatások, így tünetmentes transzamináz-emelkedés, bőrtünetek, álmatlanság, dyspepsia is kialakulhatnak. Korábban felvetődött a statinok tumorgenezist és diabéteszt elősegítő hatása is, amelyek közül az első egyértelműen kizárásra került; míg a diabetogén hatást tekintve a szakirodalom

egységesen amellet foglalt állást, hogy a statinok által biztosított előnyök lényegesen meghaladják a cukorbetegség kialakulásának rizikóját.

A gyakorlatban nehézséget okoz, hogy a fenti mellékhatások és ezáltal a statin-intolerancia megítélése a szakirodalomban sem mindig egységes, emellett gyakran szubjektív elemeket tartalmaz a beteg és az orvos részéről is. Amennyiben akár a tünetek, akár a kialakuló laboreltérések miatt a beteg nem képes szedni a kardiovaszkuláris rizikó hatékony csökkentéséhez szükséges dózisban adott statint és ez legalább két, különböző készítmény alkalmazása mellett jelentkezik, úgy kimondható a statin-intolerancia diagnózisa – ekkor azonban számolnunk kell a gyógyszer elhagyásából jelentkező kardiovaszkuláris rizikó-emelkedéssel (2). A randomizált, kontrollált vizsgálatokban a statin-intolerancia incidenciája általában kisebb, mint 5% (leggyakrabban 3% körüli), amely a placeboéhoz hasonló; ezzel szemben a napi klinikai gyakorlat során 5-20% között észlelhető SAMS (3). A különbség oka feltehetőleg az, hogy a randomizált, kontrollált vizsgálatokban eleve kizárják a statin-intoleráns, vagy jelentős komorbiditással rendelkező betegeket, illetve azokat, akik olyan gyógyszereket szednek, amelyek interferálhatnak a statinokkal.

Emellett a napi gyakorlatban sajnos számolnunk kell azzal is, hogy a sokszor megalapozatlan negatív média hírek hatására a betegek eleve várják a mellékhatások jelentkezését (ez az ún. „nocebo”-hatás).

A MELLÉKHATÁSOK KIALAKULÁSÁRA HAJLAMOSÍTÓ TÉNYEZŐK, AZ SAMS FORMÁI

Az adverz események kialakulására számos tényező, így az előrehaladott kor, női nem, alacsony testsúly, illetve egyidejű infekció, krónikus veseelégtelenség, hypothyreosis, májcirrózis, D-vitamin-hiány hajlamosíthat. Emellett az anamnézisben szereplő korábbi statin mellékhatás, izomenzim (kreatinkináz, CK) emelkedés, izomfájdalmak, neuromuszkuláris betegség, drog-, vagy alkoholabúzus, extrém testmozgás és a grapefruit fogyasztása szintén hozzájárulhat a mellékhatások kialakulásához. Fontos megemlíteni, hogy a közös metabolikus utak (pl. a citokróm-p450 rendszer) használata miatt bizonyos gyógyszerek, így egyéb lipidcsökkentők (főleg a fibrátok), valamint ciklosporin, makrolid antibiotikumok, azol típusú antifungális készítmények, illetve amiodaron és non-dihidropiridin típusú kalciumantagonisták (verapamil, diltiazem) statinnal történő egyidejű szedése fokozza a mellékhatások kialakulásának valószínűségét. Fentiek közül ciklosporin, makrolid, vagy azol szedése esetén statin adása egyértelműen kontraindikált (4).

Ahogy említettük, a statinok mellékhatásai közül a leggyakoribbak az vázizomzathoz köthető tünetek. A diagnózis gyakran nehéz, mivel a panaszok megítélése szubjektív és a statin-intolerancia egységes, széleskörűen elfogadott definíciója is hiányzik. Az SAMS-re jellegzetes izomfájdalom típusosan a proximális végtagövre (felkarra, csípőre és combokra) szimmetrikusan lokalizált, amelyhez izomgyengeség és -merevség is társulhat. Az izmok gyengesége különösen fizikai aktivitás során, vagy éjszaka jelentkezik; a tünetek általában 3–4 héttel a statin bevezetése után alakulnak ki és fokozatosan rosszabbodnak. A diagnózist szintén erősíti, ha a tünetek akkor romlanak, amikor a statin dózist emeljük, vagy azzal potenciális interakcióra képes egyéb gyógyszert adunk a betegnek. Amennyiben a lipidcsökkentő kezelést felfüggesztjük, a tünetek SAMS esetén néhány héten belül jellegzete-

sen enyhülnek, de ugyanannak a statinnak későbbi visszaadásakor hamarabb jelentkeznek, mint az első bevezetés során (5).

Az SAMS-ben kialakuló izomtűnet (myalgia) leggyakrabban jelentős CK-emelkedés nélkül jelentkezik. Amennyiben izomenzim-kiáramlás észlelhető, a CK-értéke nem haladja meg a normál felső határának (upper limit of normal, ULN) 10-szeresét. A fent részletezett jellegzetes izomtűnetek és súlyosabb CK-emelkedés esetén (az ULN 10–40-szerese) myositisről, vagy myopathiáról beszélünk, amelynek standard statindózisok melletti éves gyakorisága 1:10 000; legritkábban fluvastatin mellett jelentkezik. Extrém ritkán (évente 1:100 000 incidenciával) jelentkezhet rhabdomyolysis, amelyben a CK a normális felső határának több mint 40-szeresére emelkedik és az izompanaszok mellett myoglobinuriával és akut vesekárosodás fokozott rizikójával jár együtt. Megemlítendő az is, hogy a statin szedése mellett jelentkező tünetmentes CK-emelkedést is az SAMS-be sorolják. Ilyenkor érdemes a pajzsmirigyfunkció és a fizikai aktivitás mértékének ellenőrzése, azonban ezen SAMS forma klinikai jelentősége egyelőre nem tisztázott. A laboreltérésekről is elmondható, hogy a statin, vagy az azzal interakcióba lépő gyógyszer felfüggesztését követően néhány héten belül normalizálódnak. Összességében, a CK-eltérések ritka volta miatt az Európai Atherosclerosis Társaság (European Atherosclerosis Society, EAS) jelenlegi ajánlása nem is javasolja a CK rutinszerű ellenőrzését, panaszok esetén azonban laborvizsgálat javasolt (5).

TEENDŐK STATIN- INTOLERANCIA ESETÉN

Megállapítható, hogy még a statin indítása előtt érdemes az időt rászánni azon – fent részletezett – tényezők feltárására, amelyek elősegíthetik az intolerancia, illetve az izomtűnetek kialakulását. A beteg kardiiovaszkuláris rizikójának felmérése (van-e egyáltalán szükség statinkezelésre?), az alapos anamnézis és fizikális vizsgálat elengedhetetlen. Az aktuális gyógyszeresedési szokások feltérképezése mellett érdemes elbeszélgetni a beteggel a statin indításából származó előnyökről és felhívni a figyelmét az ellenőrizetlen, leginkább az internetes forrásokból származó információk kellően kritikus értékelésére (6).

Az izompanaszokról beszámoló betegek nagy része normál, vagy csak kissé emelkedett CK-értékekkel (kisebb, mint az ULN 4-szerese) rendelkezik. Amennyiben a beteg alacsony kardiovaszkuláris rizikójú, a statin szükségességének revidálását követően az életmódváltás – mediterrán diéta, növényi rostok (pl. psyllium 10 g/naponta), dohányzásról való leszokás – fontosságának hangsúlyozása szükséges. Nagy kardiovaszkuláris rizikó esetén a gyógyszer átmeneti (legalább 4-6 hétre történő) felfüggesztését követően ugyanazon statin egy-két alkalommal történő visszaadása eleve segít tisztázni a diagnózist, amennyiben a panaszok és a laboreltérések is ezzel párhuzamosan változnak. További panaszosság esetén érdemes megpróbálni másik statint kisebb kezdő dózisban, illetve nagyobb hatékonyságú statin bevezetését is. Emellett megfontolható egyéb lipidcsökkentő, így ezetimib elindítása az alacsonyabb dózisban visszaadott statin mellé, vagy ezetimib monoterápia is (5).

Ha a panaszos beteg CK-értéke az ULN 4-10-szerese közötti szintre emelkedik, a gyógyszer felfüggesztése és az indikáció ismételt mérlegelése javasolt. Amennyiben az izombántalom egyéb okai kizárhatóak (hypothyreosis, mozgásszervi megbetegedés, intenzív fizikai megerőltetés), az EAS ajánlása alapján – amennyiben lipidcsökkentő adása szükséges – a CK rendszeres (leginkább hetenkénti) ellenőrzése mellett kisebb dózisban más statin adható a tünetek és/vagy a laboreltérések rendeződését követően. A CK jelentős emelkedése (10-szerest meghaladó ULN) esetén a gyógyszer mindenképpen leállítandó a rhabdomyolysis veszélye miatt; ekkor ugyanezen statin későbbi adása nem ajánlott. A laboreltérések normalizálódását követően fokozott odafigyelés mellett kisebb dózisban más statin ezen betegekben megpróbálható. Ha a statin felfüggesztése mellett a CK-emelkedés perzisztál, úgy a myopathia egyéb okai tisztázandók és a beteg neuromuszkuláris betegségeiben járatos szakemberhez irányítandó (5).

CÉL: MINIMÁLIS PANASZOK – MAXIMÁLIS LIPIDCSÖKKENTÉS

Ahogy fentebb részleteztük, a tünetek és a laboreltérések rendeződését követően ugyanazon statin kisebb dózisban is újra elindítható, de más statin elkezdése is megen-

gedett. A kezelés során, az adag fokozatos feltitrálása mellett ilyenkor is az LDL-C célérték elérésére – vagy minimális, de még tolerálható panaszok mellett az elérhető legnagyobb fokú LDL-C csökkentésre – érdemes törekedni. Amennyiben a panaszok nehezen tolerálhatóak, nagy hatékonyságú és hosszú felezésidejű statin (hazánkban az atorva- és rosuvastatin) másnaponkénti, vagy heti 1-2 alkalommal történő adása próbálható meg. Megemlítendő, hogy a statinok ritkább adását a korábban intoleráns betegek közel 70%-a tolerálja és ilyenkor is 12-38%-os LDL-C csökkenés érhető el (7).

Ha a maximálisan tolerált statin adása mellett nem sikerül elérni az LDL-C célértéket (vagy, ha a statin végleges elhagyására kényszerülünk), ezetimib bevezetése szükséges. A koleszterin bélből történő felszívódását szelektíven gátló lipidcsökkentő önmagában is 15-20%-os LDL-C csökkentésre képes. Mellékhatásai eleve ritkák, amelyek gyakorisága statin mellé adva sem fokozódik; kardiovaszkuláris rizikót csökkentő hatása statinnal együtt különösen diabéteszes, vagy nagy rizikójú nem-diabéteszes betegekben érvényesül.

Hazánkban az epesavkötő gyanták alkalmazása korlátozott, így az ezetimib után az elsődlegesen triglicerid-csökkentőként használt fenofibrát adása próbálható meg, amely 10-15%-os LDL-C redukcióra is képes. Bár jól tolerálható, statin mellé adva fokozottan érdemes figyelni az izompanaszokra. A niacin hazánkban nem elérhető és számos mellékhatással rendelkezik; míg az izomtünetek gyakoriságának, vagy súlyosságának csökkentésére adott D-vitamin és koenzim-Q10 adása nem váltotta be a reményeket. Az élesztővel kezelt rizs (vörösrisz) monacolin-K tartalmánál fogva az LDL-C 20-30%-os csökkentésére képes rövidtávon, de tartós adásáról és kardiovaszkuláris rizikót csökkentő adásáról nincsenek adatok; emellett hatóanyaga a lovastatinhoz hasonló, így potenciálisan SAMS kialakítására is képes. A proprotein konvertáz szubtilizin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitorok rendkívül hatékony lipidcsökkentők, amelyek az LDL-C-szint akár 50-60%-os csökkentésére is képesek statin-intoleráns betegekben és nagyon ritkán okoznak izomtüneteket. Hazai alkalmazásukat magas árak korlátozza, azonban hosszabb távon remélhetőleg bekerülnek a napi rutinba.

MEGBESZÉLÉS

Fentiek alapján megállapítható, hogy statin-intolerancia a klinikumban valóban létező jelenség, ugyanakkor a statinkezelés feladása a kardiovaszkuláris rizikó emelkedésével jár. Az intolerancia kialakulására hajlamosító tényezők feltérképezése és a helyes életmód hangsúlyozása még a gyógyszer felírása előtt szükséges. Amennyiben a beteg valamelyik statinra intoleránsnak bizonyul, úgy más statin indítandó alacsonyabb dózisban és megpróbálható a napi egyszerinél ritkább adagolás is. A beteg monitorozása mellett a gyógyszer adagja fokozatosan feltitrálendő, és ha az LDL-C célértéket nem sikerül elérni, úgy a

statin mellé ezetimib adható. Ha a beteg semmilyen statint sem képes tolerálni, úgy az ezetimib és fenofibrát segíthet, míg a legújabb PCSK9-gátló készítmények a napi gyakorlatba részévé nem válnak. Gondos odafigyeléssel és türelemmel azonban még a legnagyobb kihívást jelentő betegeknek is megvalósítható a kardiovaszkuláris rizikó érdemi csökkentése.

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

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, 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.
2. Arnold SV, Spertus JA, Tang F, et al. Statin use in outpatients with obstructive coronary artery disease. *Circulation* 2011; 124(22): 2405–10.
3. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (US-AGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol* 2012; 6(3): 208–15.
4. Gulizia MM, Colivicchi F, Arca M, et al. ANMCO Position Paper: diagnostic-therapeutic pathway in patients with hypercholesterolaemia and statin intolerance. *Eur Heart J Suppl* 2017; 19(Suppl D): D55–D63.
5. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36(17): 1012–22.
6. Laufs U, Filipiak KJ, Gouni-Berthold I, et al. Practical aspects in the management of statin-associated muscle symptoms (SAMS). *Atheroscler Suppl* 2017; 26: 45–55.
7. Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacother* 2013; 47(3): 398–404.

CR Congress Report

Your conference coverage



International and World Congresses



ACC 2018

American College of Cardiology
March 10-12, 2018
Orlando, Florida



EPA 2018

26th European Congress of Psychiatry
3-6 March 2017
Nice, France



EDC 2018

17th European Dermatology Congress
March 1-3, 2018
Paris, France



ECCO 2018

13th CONGRESS OF ECCO
February 14-17, 2018
Vienna, Austria



ASH 2017

American Society of Hematology
December 9-12, 2017
Atlanta, Georgia



SABCS 2017

SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM
DECEMBER 5-9, 2017
SAN ANTONIO, USA

Látogassa meg a congressreport.eu portálunkat!