

HARANGI MARIANN DR., BALOGH ZOLTÁN DR., PARAGH GYÖRGY DR.

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. Belgyógyászati Klinika,
Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen

A STATINKEZELÉS HATÉKONYSÁGA ÉS BIZTONSÁGOS ALKALMAZHATÓSÁGA



FORRÁS: BAIGENT C, KEECH A, KEARNEY PM, BLACKWELL L, BUCK G, POLLICINO C, KIRBY A, SOURJINA T, PETO R, COLLINS R, SIMES R. CHOLESTEROL TREATMENT TRIALIST (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.

ELŐZMÉNYEK

Számos nagy multicentrikus tanulmány igazolta az iszkémiás szívbetegség (ISZB) kialakulásának kockázata és a szérum koleszterinszint közötti pozitív összefüggést. Ennek ellenére az étrendi és farmakológiai eszközökkel történő koleszterinszint-csökkentés hatása a morbiditási és mortalitási adatokra ma sem tisztázott egyértelműen. A lineáris modell szerint bármely lipidérték csökkentése lineárisan csökkenti a kardiovaszkuláris események előfordulási esélyét. Az ún. küszöbmodell a CARE- és WOSCOPS-tanulmányok eredményei alapján született. Eszerint a koleszterinszint-csökkentés hatására egy adott koleszterinértékig lineáris csökkenés figyelhető meg a kardiovaszkuláris események gyakoriságában, a küszöbérték alatt további haszon a kezeléstől nem várható (1, 2). A 4S- és MRFIT-tanulmányok alapján alkották meg a curvilineáris modellt, amely szerint minél nagyobb a kiindulási koleszterinszint, annál nagyobb a várható kardiovaszkuláris haszon (3, 4). Az AVERT-vizsgálattal ezzel szemben azt igazolták, hogy az agresszív lipidcsökkentés az alacsony rizikójú csoportban is eredményesen csökkenti a kardiovaszkuláris események számát (5).

Bár a 3-hidroxi-3-metilglutaril-koenzim-A (HMG-CoA) reduktáz-gátló statinokkal nagy betegszámon végzett tanulmányok szerint a koronáriaeseményekre gyakorolt hatás egyértelműen pozitív, a koronáriaahalózásra, az egyéb specifikus vaszkuláris és nem-vaszkuláris eseményekre gyakorolt hatást jelentősen túl- vagy alábecsülhetik, különösen azokban a tanulmányokban, ahol valamilyen speciális jól elkülöníthető betegcsoport is bevonásra került. 1994-ben döntés született arról, hogy meghatározott időközönként a legnagyobb jelentőségű lipidcsökkentő kezeléssel végzett tanulmányok eredményeit metaanalízis formájában is közzétegyék. Az alábbiakban ismertetett metaanalízis a statintanulmányokat foglalja össze.

MÓDSZEREK

A Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration előírásait 1994 novemberében, a tanulmányok eredményeinek ismertetése előtt fogadták el a résztvevők, és a rákövetkező évben publikálták (6). A randomizált tanulmányok közül bevonásra kerültek azok, amelyek a következő feltételeknek megfeleltek: a tanulmány fő célja a lipidszintek csökkentése; egyéb

kardiovaszkuláris rizikófaktorok befolyásolását nem célozza; valamint legalább 1000 résztvevő bevonásával történt, és a vizsgálat időtartama legalább 2 év.

A metaanalízis egyik célja az első év végén észlelt abszolút low-density lipoprotein (LDL)-koleszterinszint-csökkentés, valamint az 1 mmol/l-es LDL-csökkenés hatásának vizsgálata az összhalálózásra, az ISZB-halálózásra és a nem-ISZB-halálózásra. Másodsorban a speciális alcsoportokban az ISZB-halálózásra és a jelentős koronáriaeseményekre (nem-halálos kimenetelű akut miokardiális infarktus vagy ISZB-halálózás) gyakorolt hatást elemzi, valamint a stroke-ra, tumoros megbetegedésekre és vaszkuláris beavatkozásokra gyakorolt hatást. A statisztikai analízis logrank Observed-minus-Expected statisztikával (o-e) és ennek variancia-vizsgálatával történt a követési időszak minden egyes évében. Az alcsoportok elemzésekor standard χ^2 -tesztet alkalmaztak. Az adatokat RR (CI), azaz esélyhányados (megbízhatósági tartomány) formában közölték.

EREDMÉNYEK

A metaanalízis elkészítéséhez 14, a bevonási kritériumoknak megfelelő

statintanulmány teljes adatállománya állt rendelkezésre. A tanulmányok nevét és legfontosabb adatait az 1. táblázat tartalmazza. Összesen 90.056 beteg adatait dolgozták fel. Az átlagos kiindulási LDL-koleszterinszint 3,79 mmol/l, az első követési év végére az átlagos LDL-koleszterinszint csökkenés 1,09 mmol/l volt. Az átlagos követési idő a túlélőket tekintve 4,7 év volt.

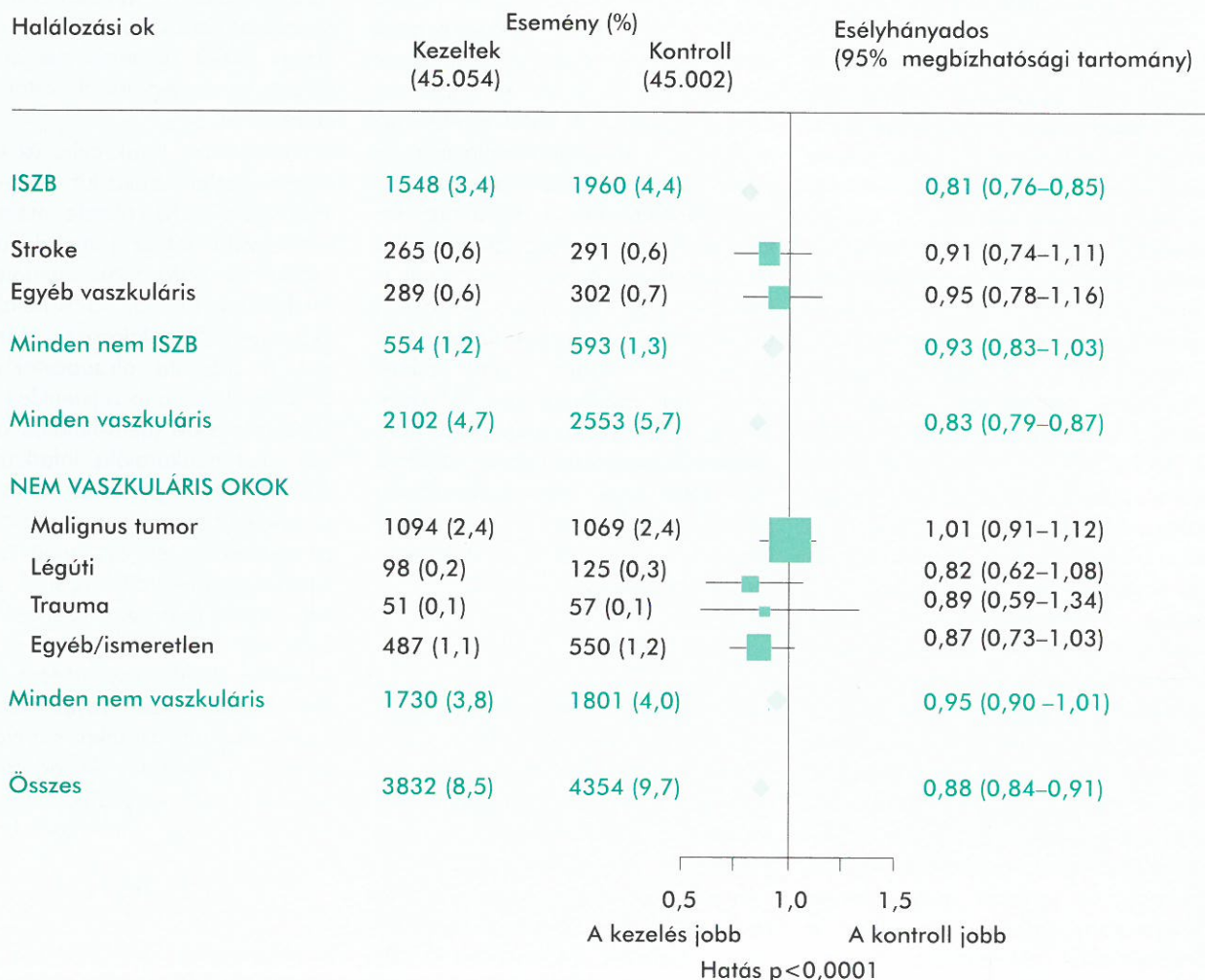
Az 1 mmol/l LDL-koleszterinszint csökkenés hatását az egyes halálozási okokra az 1. ábra ismerteti. Az összhála-
 lózás 1 mmol/l LDL-koleszterin-csökkenésre vonatkoztatva 12%-kal kevesebb volt a statint szedőknél a kontrollcsoporthoz képest. Ez a 12%-os csökkenés főként a 19% ISZB-halálozásban bekövetkezett csökkenésnek volt köszönhető. A stroke és egyéb vaszkuláris és nem-vaszkuláris halál-
 okok nem szignifikáns mértékben csökkentek a statint szedő csoportban a kontrollhoz képest. A statinszedés

nem befolyásolta szignifikáns mértékben a tumoros, légúti, traumás és egyéb halálozást. A 19%-os ISZB-halálozás arányos csökkenése 1000 ISZB-ben szenvedőre nézve 14-gyel kevesebb halálesetet jelentett, míg ISZB-ben nem szenvedők esetén néggyel kevesebb halálesetet történt 1000 főre nézve.

A randomizációt követően 7757 jelentős koronáriaeseményt észleltek, amelyek közül 4770 nem-halálos AMI és 2987 ISZB-halálozás volt. Összességében egy erősen szignifikáns 23%-os csökkenést észleltek a jelentős koronáriaesemények számában 1 mmol/l LDL-koleszterinszint-csökkenésre vonatkoztatva a statint szedőknél a kontrollhoz képest (2. ábra). Szignifikáns összefüggés mutatkozott az abszolút LDL-koleszterinszint-csökkenés és a súlyozott jelentős koronária és vaszkuláris események előfordulási aránya között az egyes tanulmányok eredménye-

it tekintve (3. ábra). Az AMI-t elszenvetett vagy ISZB-ben szenvedő csoport nagyobb kardiovaszkuláris kockázata miatt ez 5 éves követésre és 1000 főre vonatkoztatva harminccal kevesebb eseményt jelentett, míg ugyanez az AMI-ban és ISZB-ben nem szenvedő csoportban 1000 főre vonatkoztatva tizennyolccal kevesebb esemény (4. ábra). Az alcsoportokat külön vizsgálva a jelentős koronáriaeseményekben bekövetkezett kockázatcsökkenés nem különbözik az egész vizsgált populációhoz képest, kb. 25%. Szignifikáns csökkenés mutatkozott a 65 év felettek, a nők, a magas vérnyomás miatt kezelték, a 90 Hgmm felett diasztolés vérnyomással rendelkezők és a diabetes mellitusban szenvedők alcsoportjaiban is. Ugyancsak szignifikáns mértékű volt a kardiovaszkuláris események számának csökkenése a 2,6 mmol/l-nél magasabb kiindulási LDL-koleszterinszinttel rendelkező, a

1. ÁBRA: 1 MMOL/L LDL-KOLESZTERINSZINT-CSÖKKENÉSRE VONATKOZTATOTT HATÁS A HALÁLOZÁSI ADATOKRA. ROMBUSZOK: ÖSSZES ÉS RÉSZADATOK (95% CI). NÉGYZETEK: EGYES KATEGÓRIÁK ADATAI (A VÍZSZINTES VONAL: 99% CI). A NÉGYZETEK TERÜLETE ARÁNYOS A STATISZTIKAI INFORMÁCIÓ MENNYISÉGÉVEL. AZ RR (ÉRTÉKARÁNY) ADATOK SÚLYOZOTTAK A KÖVETÉS ELSŐ ÉVÉBEN ELÉRT 1 MMOL/L LDL-KOLESZTERINSZINT-CSÖKKENÉSRE

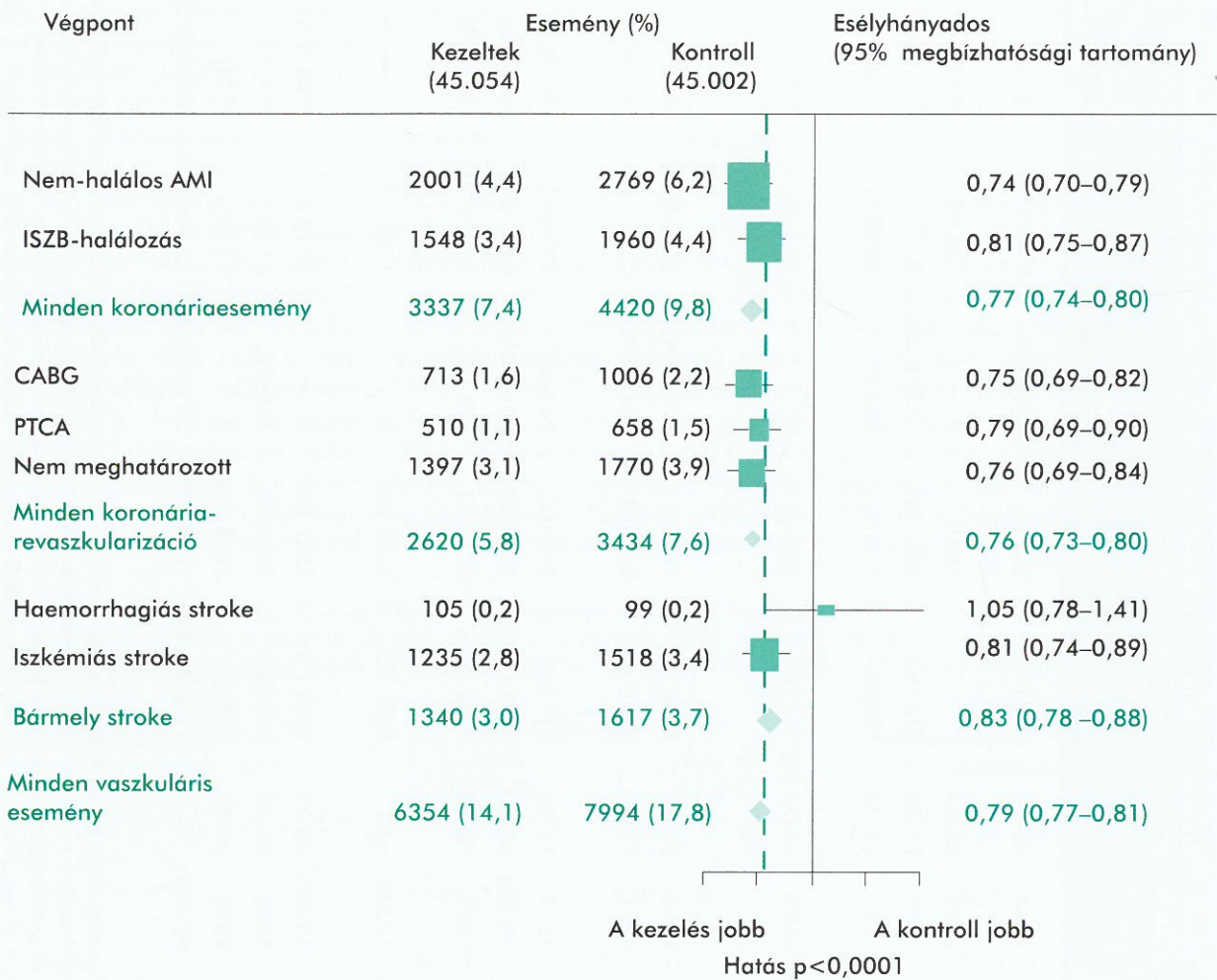


1. TÁBLÁZAT: A METAANALÍZISBE BEVONT TANULMÁNYOK ADATAI

TANULMÁNY	TANULMÁNY IDŐTARTAMA (HÓ/ÉV)	ELSŐ-LEGES ERED-MÉNYEK PUBLI-KÁLÁSA	ÁTLAGOS KÖVETÉSI IDŐ (ÉV)	KEZELÉS (MG/NAP)	BETEG-SZÁM	ÉLETKOR (ÉV)	NŐK ARÁNYA (%)	DIABÉTESZ (%)	MI	EGYÉB ISZB	EGYÉB VASZKULÁRIS	NINCS
4S	5/1988-8/1989	1994	5,2	S20-40 vs. PLACEBO	4444	35-70	827 (19)	202 (5)	3530 (79)	914 (21)	126 (3)	0
WOSCOPS	2/1989-9/1991	1995	4,8	P40 vs. PLACEBO	6595	45-64	0	76 (1)	0	338 (5)	193 (3)	6096 (92)
CARE	12/1989-12/1991	1996	4,8	P40 vs. PLACEBO	4159	21-75	576 (14)	586 (14)	4159 (100)	0	0	0
Post-CABG	3/1989-8/1991	1997	4,2	L40-80 vs. L2,5-5	1351	21-74	102(8)	116 (9)	662 (49)	689 (51)	37 (3)	0
AFCAPS/	5/1990-2/1993	1998	5,3	L20-40 vs. PLACEBO	6605	45-73 (FFI)	997 (15)	155 (2)	0	10 (<1)	9 (<1)	6431 (97)
TEXCAPS						55-73 (NŐ)						
LIPID	6/1990-12/1992	1998	5,6	P40 vs. PLACEBO	9014	31-75	1516 (17)	782 (9)	5754 (64)	3248 (36)	905 (10)	10(<1)
GISSI	1/1994-5/1996	2000	1,9	P40 vs. KEZELÉS	4271	19-90	587 (14)	582 (14)	4271 (100)	0	179 (4)	0
PREVENTION				NELKÜL								
LIPS	4/1996-10/1998	2002	3,1	F80 vs. PLACEBO	1677	18-80	271 (16)	202 (12)	744 (44)	933 (56)	142 (8)	0
HPS	7/1994-5/1997	2002	5,0	S40 vs. PLACEBO	20.536	40-80	5082 (25)	5963 (29)	8510 (41)	4876 (24)	8865 (42)	3161 (15)
PROSPER	12/1997-5/1999	2002	3,2	P40 vs. PLACEBO	5804	70-82	3000 (52)	623 (11)	776 (13)	1105 (19)	1026 (18)	
3254 (56)												
ALLHAT-LLT	3/1994-5/1998	2002	4,8	P40 vs. SZOKÁSOS KEZ.	10.355	>55	5051 (49)	3638 (35)	0	1188 (11)	0	9267 (89)
ASCOT-LLA	2/1998-5/2000	2003	3,2	A10 vs. PLACEBO	10.305	40-79	1942 (19)	2527 (25)	0	15 (<1)	1435 (14)	8860 (86)
ALERT	6/1996-10/1997	2003	5,1	F40 vs. PLACEBO	2102	30-75	715 (34)	396 (19)	319 (15)	81 (4)	241 (11)	1702 (81)
CARDS	11/1997-6/2001	2004	3,9	A10 vs. PLACEBO	2838	40-75	909 (32)	2838 (100)	0	9 (<1)	97 (3)	2738 (96)
ÖSSZES	-	-	4,7	-	90.056	-	21.0575 (24)	18.686 (21)	28.725 (32)	13.406 (15)	13.255 (15)	41.354 (46)

4S Scandinavian Simvastatin Survival Study, WOSCOPS West of Scotland Coronary Prevention Study Group, CARE Cholesterol and Recurrent Events, Post-CABG Post-Coronary Artery Bypass Graft, AFCAPS/TexCAPS Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Stud, LIPID Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease, GISSI Prevention Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico, LIPS Lescol Intervention Prevention Study, HPS Heart Protection Study, PROSPER Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk, ALLHAT-LLT Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack, ASCOT-LLA Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm, ALERT Assessment of Lescol in Renal Transplantation, CARDS Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, S simvastatin, L lovastatin, P pravastatin, F fluvastatin, A atorvastatin

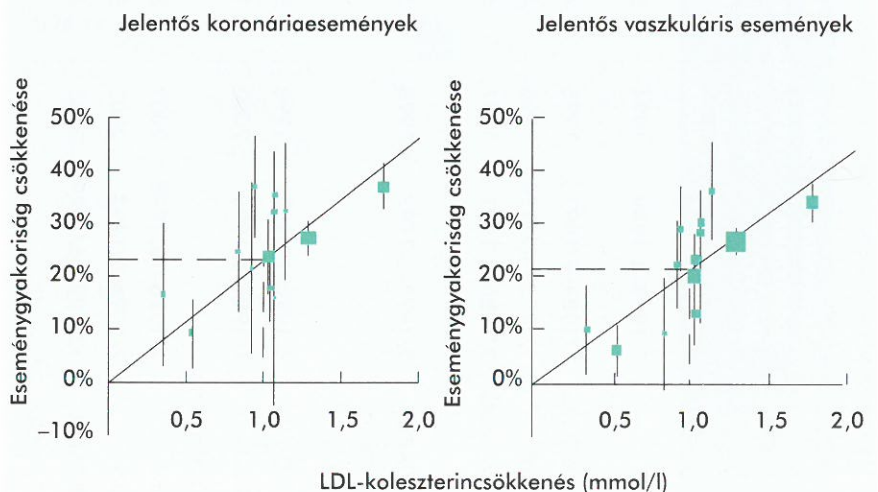
2. ÁBRA: 1 MMOL/L LDL-KOLESZTERINSZINT-CSÖKKENÉSRE VONAKOZTATOTT HATÁS A JELENTŐS KORONÁRIAESEMÉNYEKRE. ROMBUSZOK: ÖSSZES ÉS RÉSZADATOK (95% CI). NÉGYZETEK: EGYES KATEGÓRIÁK ADATAI (A VÍZSZINTES VONAL: 99% CI). A NÉGYZETEK TERÜLETE ARÁNYOS A STATISZTIKAI INFORMÁCIÓ MENNYISÉGÉVEL. AZ RR (ÉRTÉKARÁNY) ADATOK SÚLYOZOTTAK A KÖVETÉS ELSŐ ÉVÉBEN ELÉRT 1 MMOL/L LDL-KOLESZTERINSZINT-CSÖKKENÉSRE. A SZAGGATOTT FÜGGŐLEGES VONAL AZ ÖSSZESÍTETT RR-T JELZI. CABG: KOSZORÚÉR BYPASS GRAFT. PTCA: PERKUTÁN TRANZSLUMINÁRIS KORONÁRIA-ANGIOPLASZTIKA. A LIPS-VIZSGÁLAT ADATAI CSAK A HALÁLOS STROKE-RA VONAKOZÓ ADATOKAT TARTALMAZZÁK, EZÉRT TOVÁBB ANALÍZIST NEM TESZNEK LEHETŐVÉ.



vaszkuláris szövödmény nélküli diabéteszes, és a randomizálaskor 75 évet betöltött egyéneknél.

A randomizációt követően 6054 koronária-revaszkularizációt végeztek. Ezek aránya 1 mmol/l LDL-koleszterinszint csökkenésre vonatkoztatva 24%-kal csökkent a statint szedőknél a kontrollhoz képest. Ezen belül a koronária artéria bypass graft és a koronária-angioplasztika esetén is hasonló arányú csökkenést észleltek (2. ábra). Bár a követési időszak első évében ez a csökkenés nem volt szignifikáns, az ezt követő 4 évben a koronária-revaszkularizációk aránya szignifikánsan alacsonyabb volt a statint szedő csoportban. Az ISZB-ben szenvedő betegek-nél 1000 betegből huszonhéttel kevesebb esetben volt szükség revaszkularizációra, az ISZB-ben nem szenvedők-

3. ÁBRA: A JELENTŐS KORONÁRIAESEMÉNYEK (A), VALAMINT A JELENTŐS VASZKULÁRIS ESEMÉNYEK (B) ÉS AZ ELSŐ KÖVETÉSI ÉVBEN ELÉRT ABSZOLÚT LDL-KOLESZTERINSZINT-CSÖKKENÉS KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉSEK. A NÉGYZETEK AZ EGYES TANULMÁNYOK ADATAIT KÉPVISELIK. A REGRESSZIÓS VONAL AZ 1 MMOL/L LDL-KOLESZTERINSZINT-CSÖKKENÉSRE VONAKOZTATOTT SÚLYOZOTT ESEMÉNY-ARÁNY CSÖKKENÉST JELZI.



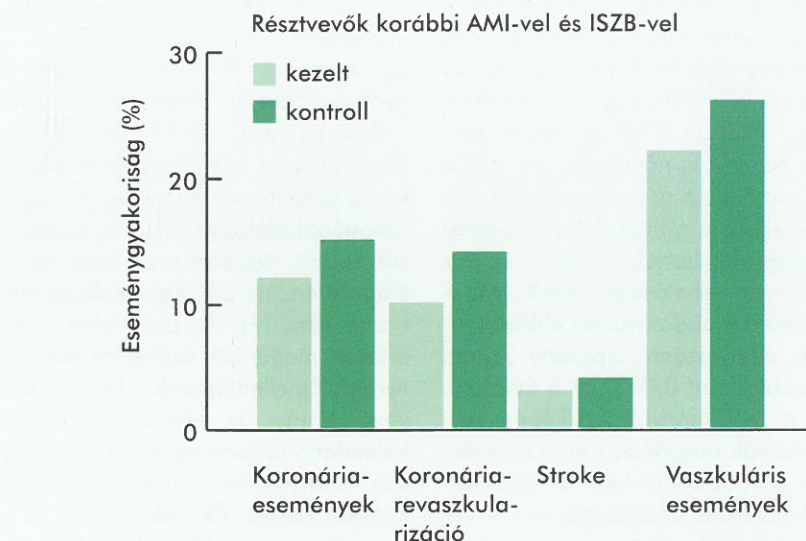
nél tizenkettő volt ez a szám (4. ábra). A randomizációt követően 2957 esetben diagnosztizáltak stroke-ot. Ezen belül az agyi történet részleteit, annak jellegét tartalmazó adat csak a betegek egy részében: 2282 esetben volt elérhető. 204 (9%) esetben észleltek haemorrhagiás, 1565 (69%) esetben iszkémiás stroke-ot, 513 (22%) esetben ismeretlen típus szerepelt. Összességében 1 mmol/l LDL-koleszterincsökkenésre vonatkoztatva 17%-kal kevesebb volt a stroke-ok előfordulási gyakorisága a statint szedő csoportban (2. ábra). Ez az arány még nagyobb, 19% volt a nem haemorrhagiás stroke-ok esetén, míg a haemorrhagiás esetekben a különbség nem bizonyult szignifikánsnak. Legnagyobb különbség a bizonyítottan iszkémiás esetekben volt: 22%. Az elkerült események száma 1000 főre vonatkoztatva egyidejű ISZB jelenlétekor 8, míg ISZB nélkül 5 volt (4. ábra).

A jelentős vaszkuláris események száma a randomizációt követően 14.348 volt, ezen belül 7757 betegnél jelentős koronáriaesemény, 6054 betegnél koronária-revaszkularizáció, 2957 esetben stroke következett be. A statint szedő csoportban 1 mmol/l LDL-koleszterinszint-csökkenésre vonatkoztatva 21%-kal kevesebb jelentős vaszkuláris esemény történt a kontrollhoz képest. Ebből 10% az első követési évben következett be. Az 5 éves követés alatt 1000 betegre számítva negyvennyolccal kevesebb jelentős vaszkuláris eseményt észleltek az ISZB-ben szenvedők, míg 25-tel kevesebbet az ISZB-ben nem szenvedő résztvevőknél (4. ábra). A vizsgált alcsoportokban a csökkenés mértéke hasonlóan mutatkozott.

A malignus tumoros esetek száma a randomizációt követően 5103 volt, ebben nem szerepelnek a korábban nem-halálos tumor miatt kezelt betegek. A nem melanoma típusú bőrrákot nem detektálták, ezért ezek nem szerepelnek a statisztikai feldolgozásban.

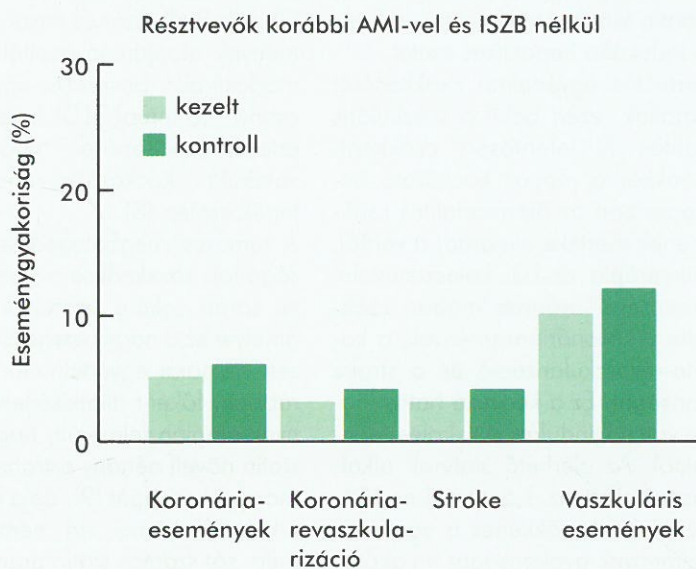
Összességében nem találtak bizonyítékot arra, hogy a statinokkal történő lipidcsökkentő kezelés növelte volna a malignus tumorok előfordulási gyakoriságát sem az összes tumorra, sem az egyes tumortípusokra nézve. A statin szedésének időtartama nem mutatott összefüggést a tumorok előfordulási gyakoriságával. A rhabdomyolysisek

4. ÁBRA: A KÜLÖNBÖZŐ VASZKULÁRIS VÉGPONTOKRA GYAKOROLT HATÁS 5 ÉVES KÖVETÉRE ÉS 1 MMOL/L LDL-KOLESZTERINSZINT-CSÖKKENÉSRE VONATKOZTATVA KORÁBBAN AKUT MIOKARDIÁLIS INFARKTUST SZENVEDETT VAGY ISZB-BEN SZENVEDŐ (A) ÉS NEM SZENVEDŐ (B) BETEGEKBEN.



Elkerült események száma/1000 fő

Koronária-események	30	27	8	48
---------------------	----	----	---	----



Elkerült események száma/1000 fő

Koronária-események	18	12	5	25
---------------------	----	----	---	----

száma 9 volt a statint szedők, míg 6 a kontrollok esetén, a különbség nem bizonyult szignifikánsnak.

AZ EREDMÉNYEK ÉRTÉKELÉSE

A metanalízis eredményei hozzájárulhatnak az LDL-koleszterin szintjének csökkentése és a vaszkuláris események előfordulási gyakorisága közötti összefüggések tisztázásához. A metanalízis alapján az abszolút LDL-

leszterinszint-csökkenés és a koronária- és egyéb vaszkuláris események gyakorisága között megközelítőleg lineáris az összefüggés. Összességében a metanalízisben résztvevő tanulmányok esetén az 5 év alatt bekövetkezett LDL-koleszterinszint csökkenés 0,8 mmol/l volt. Ennek alapján az 5 év alatt 1 mmol/l LDL-koleszterinszint-csökkenés közel 23%-os csökkenést jelentett a kardiovaszkuláris események számában. Emellett az 1 mmol/l LDL-koleszterinszint-csökkentés nem

növelte szignifikánsan a nem vaszkuláris halálokok és a rosszindulatú megbetegedés előfordulási gyakoriságát. Csupán egyetlen tanulmányban vetették fel az emlőrák gyakoriságának esetleges emelkedését, de ezt a többi tanulmány cáfolta. Egy másik tanulmányban felmerült, hogy a 70 év feletti populációban a rákos megbetegedések kockázata növekszik, ám a többi tanulmány ezt nem támasztotta alá. Ennek ellenére a hosszú távú követés szükségesnek tartják a késői adverz események lehetősége miatt. Megnyugtató a rhabdomyolysis előfordulásának elenyészően alacsony száma (kevesebb, mint 0,01% az 5 év alatt). Igaz, a tanulmányok egyikében sem alkalmaztak nagy dózisú statinkezelést. Mivel a rhabdomyolysis kialakulásának kockázata dóziszfüggő, a klinikai gyakorlatban mégsem beszélhetünk elhanyagolható kockázatról. Bár a metaanalízis során nem tapasztaltak szignifikáns májenzim emelkedést, más statin tanulmányok leírtak néhány statin indukálta hepatitiszes esetet. A mortalitás egyértelmű csökkenését tapasztalták, ezen belül a vaszkuláris mortalitás is jelentősen csökkent. Ugyanakkor a magas kockázatú betegcsoportban az összmortalitás csökkenésének mértéke elmaradt a várttól. A statinterápia az LDL-koleszterinszint csökkenésével arányos módon csökkentette a koronáriaesemények, a koronária-revaszkularizáció és a stroke gyakoriságát. Ez a kedvező hatás független volt a kiindulási LDL-koleszterinszintektől. Az elérhető statinok alkalmazása mellett az 1,5 mmol-es LDL-koleszterinszint-csökkenés a vaszkuláris események gyakoriságát megközelítőleg harmadára csökkentheti.

A KLINIKUS MEGJEGYZÉSEI

A metaanalízisek előnye, hogy kiküszöbölik az egyes bevont tanulmányok eltérő beteganyagából és statisztikai feldolgozásából adódó hibákat. Az ismertetett metaanalízis fő erénye, hogy

valóban fontos tanulmányokat foglal össze, az 1 mmol/l LDL-koleszterinszint csökkenésre vonatkoztatott eredmények pedig segítenek értékelni a statinok alkalmazásából adódó valódi nyereséget.

Egy korábbi, 1999-ben megjelent és gyakran idézett metaanalízis során LaRosa és *mtsai.* azt állapították meg, hogy 28%-os LDL-koleszterin-csökkenés a koronáriaesemények 31%-os, a koronária-halálozás 29%-os, a kardiovaszkuláris halálozás 27%-os és az összhálozás 21%-os csökkenését hozza létre (7). Az ismertetett metaanalízis megerősíti ezeket az eredményeket. Emellett igazolja, hogy a kedvező hatás az alacsonyabb LDL-koleszterin-tartományokban is egyenesen arányos az LDL-koleszterinszint csökkenésével (3. ábra). Az LDL-koleszterinszint csökkenésének egyértelmű haszna az alacsonyabb kiindulási lipidszintek esetén változást hozott a klinikai szemléletbe. 2004-ben Grundy Professzor és *mtsai.* ezen eredmények alapján javasolták az ATP-III módosítását, bevezetve egy igen alacsony, 1,8 mmol/l LDL-koleszterin célértéket a különösen magas kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező betegek esetén (8).

A tumoros megbetegedések gyakoriságának növekedése a statinok szedése során sokáig vitatott kérdés volt, amelyet ez a nagy betegszámon elvégzett vizsgálat egyértelműen cáfol. Korábban, főként állatkísérletes eredmények alapján felmerült, hogy a pravastatin növeli néhány extrahepatikus tumor gyakoriságát (9), de a legtöbb klinikai tanulmány ezt nem erősítette meg, sőt számos statin preventív és terápiás szerepe is felmerült malignus tumorokban (10).

A metaanalízis rhabdomyolysisre vonatkozó adatai különösen lényegesek, hiszen manapság a szövődményektől való félelem az egyik leggyakoribb oka a statinok aluldozálásának, aminek az a következménye, hogy a betegek jelentős része nem éri el a megadott célértéket.

A vizsgált tanulmányokban a kivételesen magas betegszám mellett is elenyészően kevés volt a rhabdomyolysis-sel járó szövődmények száma.

A metaanalízis talán egyetlen hátránya, hogy az egyes statinok közötti lipid és nem-lipid hatásban meglévő különbségek eltűnnek. A metaanalízisben szereplő tanulmányokban öt különböző statinkészítményt használtak, amelyek hatékonysága az LDL-koleszterinszint csökkentésben, antioxidáns kapacitásukban, tumorelles hatékonyságukban jelentős eltérést mutat. Egy 2003-ban publikált metaanalízis az egyes statinok hatását vizsgálta korábban végzett tanulmányok sokaságán, bizonyítva a markáns különbségeket az ott vizsgált hét statinkészítmény között (11).

Felmerülhet a kérdés, hogy az LDL-koleszterinszint csökkenését túl a statinok pleiotróp hatásaitól remélhető-e további kardiovaszkuláris haszon? Egy nemrégiben megjelent metaregressziós elemzésben Robinson és *mtsai.* (12) a statinok pleiotrop hatásait vizsgálták összesen 81.859 résztvevőn többek között 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.

Manapság, a metaanalízisek és nemzetközi ajánlások nyomása alatt gyakran elvész a kezelés egyénre szabott volta. A hatékony lipidcsökkentés és kardiovaszkuláris prevenció alapjai a fentiekhez hasonló metaanalízisek eredményein nyugszanak, de mindenkor a beteg egyéni rizikóstatusza, társbetegségeinek és gyógyvereinek ismeretében kell megválasztanunk a készítményt és annak dózist, hogy a statinok sikere ne csupán statisztikai adat, hanem valós haszon legyen betegeink számára.

IRODALOM

1. Lewis SJ, Sacks FM, Mitchell JS, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction: the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 140–146.
2. Caro J, Klittich W, McGuire A, Ford I, et al. International economic analysis of primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in WOSCOPS. West of Scotland Coronary Prevention Study. *Eur Heart J* 1999; 20: 263–268.
3. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4.444 patients with coronary artery disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
4. Russell RP, Lewis C. Results of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Md State Med J* 1984; 33: 13–14.
5. Waters D. Is a mechanical or a metabolic approach superior in the treatment of coronary disease? Results of the atorvastatin versus revascularization (AVERT) trial. *Eur Heart J* 2000; 21: 1029–1031.
6. Cholesterol Treatment Trialist's Collaboration. Protocol for a prospective collaborative overview of all current and planned randomized trials of cholesterol treatment regimens. *Am J Cardiol* 1998; 75: 1130–1134.
7. LaRosa JC, He J, Vuppusubramanian S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282: 2340–2346.
8. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 720–732.
9. Duncan RE, El-Sohemy A, Archer MC. Statins and cancer development. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1897–1898.
10. Demierre MF, Higgins PD, Gruber SB, et al. Statins and cancer prevention. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 930–942.
11. Edwards JE, Moore RA. Statins in hypercholesterolemia: A dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomised, double blind trials. *BMC Fam Pract* 2003; 4: 18.
12. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, et al. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1855–1862.