

ZSÍROS NOÉMI DR., JUHÁSZ LILLA DR., PARAGH GYÖRGY DR., HARANGI MARIANN DR.

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

STATIN OKOZTA MELLÉKHATÁSOK KOCKÁZATI TÉNYEZŐI HYPERLIPID- AEMIÁS BETEGEINKBEN

LIPID SZAKRENDELÉSÜNK BETEGANYAGÁBÓL 120 – STATIN OKOZTA MELLÉKHATÁSOK MIATT KEZELT – HYPERLIPIDAEMIÁS BETEG ADATAIT FELHASZNÁLVA MEGHATÁROZTUK A MELLÉKHATÁSOK TÍPUSAIT, AZOK EGYMÁS KÖZÖTTI ELŐFORDULÁSI GYAKORISÁGÁNAK MEGOSZLÁSÁT, ILLETVE LEHETSÉGES KOCKÁZATI TÉNYEZŐIT. VIZSGÁLTUK AZ APOLIPOPROTEIN E (APOE) POLIMORFIZMUS SZEREPÉT A MELLÉKHATÁSOK KIALAKULÁSÁBAN.

A VIZSGÁLT BETEGPOPULÁCIÓBAN A LEGNAGYOBB GYAKORISÁGGAL, A BETEGEK 53,3%-ÁBAN FORDULT ELŐ MYOPATHIA. MYALGIA 38%-BAN, ISOLÁLT CK-EMELKEDÉS 17,5%-BAN, IZOMGYENGESÉG 10%-BAN, MYOSITIS 9,2%-BAN, IZOMGÖRC 4,2%-BAN JELENTKEZETT. RHABDOMYOLISIS GYANÚJA EGYETLEN ESETBEN FORDULT ELŐ. A HEPATOPATHIA ELŐFORDULÁSI GYAKORISÁGA 40,8% VOLT. GASZTROINTESZTINÁLIS PANASZOK A BETEGEK 25%-ÁNÁL JELENTKEZTEK. A BETEGEK 6,7%-A SZÁMOLT BE ÍZÜLETI FÁJDALOMRÓL, 5,8%-A ÁLTALÁNOS ROSSZ KÖZÉRZETRŐL, 5%-A FEJFÁJÁSRÓL, 3,3%-A SZÉDÜLÉSRŐL, TOVÁBBÁ 2,5%-A FÁRADÉKONYSÁGRÓL. A FENTIEKEN KÍVÜL ELVÉTVÉ ELŐFORDULT HAJHULLÁS, BŐRVISZKETÉS, ZAVARTSÁG, RÉMÁLMOK, FÜLCSENGÉS, ILLETVE FOKOZOTT ÉHSÉGÉRZET.

A MYOPATHIA KIALAKULÁSÁNAK ISMERT KOCKÁZATI TÉNYEZŐI KÖZÜL A BETEGEK 66,7%-ÁNAK ISMERT HIPERTÓNIAJA, 20%-UKNAK 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUSA, 14,2%-UKNAK KRÓNIKUS VESEELÉGTELENSÉGE, 9,2%-UKNAK HYPOTHYREOSISA VAN. 16,7%-UK ESETT ÁT MŰTÉTEN, ILLETVE TRAUMÁN A KÖZELMŰLTBAN, 11,7%-UK DOHÁNYZIK, TOVÁBBÁ 8,3%-UK 75 ÉV FÖLÖTTI. MYOPATHIA LEGGYAKRABBAN A ROSUVASTATINT SZEDŐK KÖZÖTT, HEPATOPATHIA LEGGYAKRABBAN A FLUVASTATINT SZEDŐK KÖZÖTT, GASZTROINTESZTINÁLIS PANASZOK LEGINKÁBB AZ ATORVASTATINT SZEDŐK KÖZÖTT FORDULTAK ELŐ. 101 BETEGÜNKNEK MEGHATÁROZTUK AZ APOE GENOTÍPUSÁT. A 2-ES, 3-AS, ILLETVE 4-ES ALLÉLT HORDOZÓK ARÁNYA MYOPATHIÁS BETEGEK ESETÉN 7,1-80,4-1,25%, HEPATOPATHIÁSOKNÁL 6,6-88,2-5,2%, MÍG GASZTROINTESZTINÁLIS PANASZOKKAL RENDELKEZŐKNÉL 3,8-88,5-7,7%. VIZSGÁLATAINK ALAPJÁN BETEGEINK LEGGYAKRABBAN MYOPATHIÁS PANASZOK MIATT JELENTKEZNEK SZAKRENDELÉSÜNKÖN. A KIVÁLTÓ TÉNYEZŐK JELLEGE ÉS MEGOSZLÁSA HASONLÓ A NEMZETKÖZI IRODALOM ADATAIHOZ. EREDMÉNYEINK ALAPJÁN FELVETŐDIK AZ APOE POLIMORFIZMUS SZEREPE A STATIN INDUKÁLT MYOPATHIÁRA VALÓ HAJLAM KIALAKULÁSÁBAN.

Kulcsszavak: statin, mellékhatás, myopathy, Apolipoprotein E polimorfizmus

RISK FACTORS OF STATIN-INDUCED ADVERSE EFFECTS IN OUR HYPERLIPIDEMIC PATIENTS. THE AIM OF THIS STUDY WAS TO DETERMINE THE TYPES OF SIDE-EFFECTS, THE DISTRIBUTION OF THEIR PREVALENCE AND THEIR POSSIBLE RISK FACTORS USING THE DATA OF 120 HYPERLIPIDEMIC PATIENTS TREATED FOR STATIN-INDUCED ADVERSE EFFECTS. WE INVESTIGATED THE ROLE OF APOLIPOPROTEIN E POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF ADVERSE EFFECTS.

AMONG THE STUDIED PATIENTS THE PREVALENCE OF MYOPATHY WAS THE HIGHEST, 53.3%. THE PREVALENCE OF MYALGIA, ISOLATED CK-LEVEL RISE, FATIGUE, MYOSITIS, MUSCLE CRAMPS WAS 38%, 17.5%, 10%, 9.2%, 4.2%, RESPECTIVELY. THERE WAS ONE CASE WITH SUSPECTED RHABDOMYOLYSIS. THE PREVALENCE OF HEPATOPATHY WAS 40.8%. 25% OF THE PATIENTS COMPLAINED ABOUT GASTROINTESTINAL SIGNS. ADVERSE REACTIONS REPORTED BY THE PATIENTS INCLUDED ARTHRALGIA (6.7%), MALAISE (5.8%), HEADACHE (5%), VERTIGO (3.3%), AND FATIGUE (2.5%). FURTHERMORE, LOSS OF HAIR, ITCHING, CONFUSION, NIGHTMARES, TINNITUS AND INCREASED APPETITE RARELY OCCURRED AS WELL.

AS TO KNOWN RISK FACTORS OF MYOPATHY, 66.7% OF THE PATIENTS HAD HYPERTENSION, 20% SUFFERED FROM TYPE II DIABETES MELLITUS, 14.2% HAD CHRONIC RENAL FAILURE, 9.2% HAD HYPOTHYROIDISM, 16.7% HAD UNDERGONE AN OPERATION OR SUFFERED A TRAUMA, 11.7% SMOKED AND 8.3% WERE ABOVE THE AGE OF 75. MYOPATHY MOST OFTEN OCCURRED AMONG PATIENTS WITH ROSUVASTATIN THERAPY, HEPATOPATHY WAS MOST OFTEN FOUND AMONG THOSE TAKING FLUVASTATIN, WHILE PATIENTS WITH ATORVASTATIN THERAPY MOSTLY COMPLAINED GASTROINTESTINAL SIGNS. APOE GENOTYPES OF OUR 101 PATIENTS WERE DETERMINED. AMONG PATIENTS WITH MYOPATHY, THE PROPORTIONS OF ALLELE 2, 3, AND 4 CARRIERS WERE 7.1%, 80.4%, AND 1.25%, RESPECTIVELY. THE FREQUENCIES FOR THESE ALLELES WERE 6.6%, 88.2%, AND 5.2% IN PATIENTS WITH HEPATOPATHY, AND 3.8%, 88.5%, AND 7.7% IN PATIENTS WHO COMPLAINED ABOUT GASTROINTESTINAL SIGNS. OUR PATIENTS MOST OFTEN OCCURRED IN OUR CLINIC DUE TO MYOPATHY. THE TYPE AND DISTRIBUTION OF TRIGGER FACTORS WERE SIMILAR TO THE DATA OF INTERNATIONAL LITERATURE. ON THE BASIS OF OUR RESULTS APOE POLYMORPHISM CAN PLAY A ROLE IN THE DEVELOPMENT OF STATIN-INDUCED MYOPATHY SUSCEPTIBILITY.

Keywords: statin, adverse effect, myopathy, Apolipoprotein E polymorphism

Az 1971-ben felfedezett hidroximetilglutaril-koenzimA (HMG-CoA) reduktáz gátló statinok hatékony lipidcsökkentő gyógyszerek, amelyeket széles körben alkalmaznak világszerte a szív- és érrendszeri, cerebrovaszkuláris és perifériás érbetegségek primer és szekunder prevenciójában (1). A statinkezelést a betegek általában jól tolerálják, súlyos mellékhatás kialakulása ritka (2). Ennek ellenére a statint szedők perzisztenciája igen kedvezőtlen. Magyarországon az első felírást követő hatodik hónapban a betegek 29%-a, a tizenkettedik hónapban mindössze 22%-a váltja ki a gyógyszert, ezzel szemben tőlünk nyugatabbra a betegek gyógyszereszedési hajlandósága kedvezőbb. Finnországban a hatodik hónapban 85%, a tizenkettedik hónapban 75% a perzisztencia. Míg az USA-ban a betegek 10%-a hagyja el a gyógyszert 1 év után, ez a szám 28%-ra emelkedik 4 év után (3). Arról azonban nincsenek adatok, hogy azok közül, akik kiváltják a gyógyszert, hányan szedik be szabályosan (4, 5).

Mivel a statinok kedvező hosszú távú érlelmeszesedést gátló hatásaikat csak tartós, éveken keresztül folytatott rendszeres gyógyszereszedés mellett tudják kifejteni, minden olyan tényező, ami csökkenti a statinkezelésre vonatkozó adherenciát, kiemelt fontosságú. A statinkezelés felfüggesztésének – akár a beteg, akár a kezelőorvos által – gyakori oka a mellékhatások megjelenése. Ahhoz, hogy a betegek együttműködését növeljük és a mellékhatások megjelenését lehetőség szerint elkerüljük, azokat minél hamarabb felismerjük, a lehető legtöbbet kell tudnunk a mellékhatások típusairól, előfordulási gyakoriságáról, valamint a kialakulásukat elősegítő vagy gátló tényezőkről.

A statinok alkalmazása során a placebo melletti alkalmazásnál nagyobb gyakorisággal előforduló mellékhatások az érintett szervrendszer alapján az emésztőrendszer, csont- és izomrendszer, kötőszövet, bőr és bőr alatti szövetek, idegrendszer betegségei és tünete, laboratóriumi vizsgálatok során észlelt eltérések, illetve egyéb általános és az alkalmazás helyén fellépő reakciók, továbbá pszichiátriai kórképek tüneteire oszthatóak fel (2).

Az egyik leggyakoribb statin okozta mellékhatás a myopathia megjelenése.

A statin okozta myopathiák kialakulásának számos rizikótényezője ismert, az endogén kockázati tényezők között szerepel az idős kor (>80 év), a hipertónia, a diabetes mellitus, az alacsony testtömegindex, a vese- és májbetegség, a hypothyreosis és egyes veleszületett metabolikus izombetegségek. Számos genetikai tényező lehetséges szerepe is felmerült, amelyek közül a legismertebbek a CYP 450 izoenzimok genetikai polimorfizmusai (6). Számos koleszterin-anyagcserében fontos szerepet játszó fehérje, köztük az Apolipoprotein E gén polimorfizmusának szerepe eddig ismeretlen. Az exogén kockázati tényezők közül kiemelendő az alkoholfogyasztás, a dohányzás, a jelentős fizikai terhelés, a trauma, a műtéti beavatkozás, valamint a statinok metabolizmusát befolyásoló gyógyszerek, mint a fibrátok, a warfarin, a ciklosporin, a grapefruitlé, az amiodaron, az antifungális szerek, makrolid antibiotikumok, proteáz inhibitorok, a nefazodon és a verapamil (7, 8).

A nemzetközi irodalomban fellelhető adatok többnyire multicentrikus statin vizsgálatokból származnak, hazai beteganyagban a statin okozta mellékhatások gyakoriságával, jellegével, azok kockázati tényezőivel kapcsolatban kevés az adat. Célul tűztük ki saját, statin okozta mellékhatások miatt gondozott betegeink esetében a mellékhatások típusainak, azok előfordulási gyakoriságának meghatározását. Vizsgáltuk a statinszedéssel összefüggő mellékhatások lehetséges kockázati tényezőit és azok előfordulási gyakoriságát. Meghatároztuk a különböző statin készítmények arányát a vizsgált betegpopulációban, valamint a legfontosabb mellékhatás alcsoportok előfordulási gyakoriságának megoszlását az alkalmazott statin készítmények szerint. Emellett vizsgáltuk az Apolipoprotein E polimorfizmusok megoszlását a mellékhatások típusa szerint.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Belgyógyászati Intézet Anyagcsere Betegségek Tanszék Lipid szakrendelésének a beteganyagából 120 – statin okozta mellékhatások miatt kezelt – hyperlipidaemiás beteg adatait dolgoztuk fel. A betegek bevonása a Debreceni

Egyetem Intézményi Kutatásetikai Bizottságának, valamint az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának engedélyével történt. A betegek részletes tájékoztatást követően részvételi szándékukat beleegyező nyilatkozat aláírásával igazolták.

Az antropometriai mérések a szakrendelőben rendelkezésre álló validált eszközökkel történtek.

A lipid-, vese- és májfunkciós paraméterek és a kreatininkináz-szintek meghatározás rutin módszerekkel történtek a DE OEC Laboratóriumi Medicina Intézetében.

Az Apolipoprotein E polimorfizmus meghatározáshoz citráttal alvadásgátló friss vérmintából DNS izolálás történt QIAamp Blood Mini Kit (Qiagen GmbH, Hilden, Germany) használatával. Az ApoE E2, E3 és E4 allél meghatározáshoz korábban leírt módszert használtunk (9).

A statisztikai feldolgozáshoz a Statistica for Windows 6 and IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics Version 19 szoftvert alkalmaztuk.

EREDMÉNYEK

A statin okozta mellékhatások miatt kezelt 120 betegünk közül 84 nő, az átlagéletkoruk 61,58 év, a testtömegindexük átlaga 28,07 kg/m², az átlag háskörfogat 98,2 cm.

A myopathia kialakulásának ismert kockázati tényezői közül a betegek 66,7%-ának ismert hipertóniája, 20%-uknak 2-es típusú diabetes mellitusa, 14,2%-uknak krónikus veseelégtelensége, 9,2%-uknak hypothyreosisa volt. 16,7%-uk esett át műtéten, illetve traumán az elmúlt 3 hónapban, 11,7%-uk dohányzik, 13,3%-uk szenved krónikus gyulladással járó (főként reumatológiai) kórképben, továbbá 8,3%-uk 75 év fölötti.

A különböző statin készítmények aránya a vizsgált betegcsoportban a következő: 120 betegből 49 (40,8%) atorvastatint, 41 (34,2%) simvastatint, 32 (26,6%) rosuvastatint, 20 (16,7%) fluvastatint, 6 (5%) pravastatint szedett a statin okozta mellékhatás jelentkezésekor.

A leggyakrabban alkalmazott dózisok rendre a következők voltak: atorvastatin-simvastatin-rosuvastatin-fluvastatin-

pravastatin 20-20-10-80-20 mg. Sajnos több alkalommal is előfordult olyan eset, hogy a beteg nem tudta megmondani, és a beutalón sem szerepelt a pontos dózis mennyisége. A vizsgált betegpopulációban a legnagyobb gyakorisággal, a betegek 53,3%-ában fordult elő myopathia. Myalgia 38%-ban, izolált CK-szint emelkedés 17,5%-ban, izomgyengeség 10%-ban, myositis 9,2%-ban, izomgörcs 4,2%-ban jelentkezett. Rhabdomyolysis gyanúja egyetlen esetben fordult elő. A hepatopathia előfordulási gyakorisága 40,8% volt. A betegek 32,5%-ában a GGT, 23,3%-ában a GPT, 21,6%-ában a GOT szintje emelkedett. Gasztrointesztinális panaszok a betegek 25%-ában jelentkeztek. Gyomorfájdalom 19,2%-ban, hányinger 8,3%-ban, étvágytalanság 7,5%-ban, puffadás 3,3%-ban, székrekedés 1,7%-ban fordult elő. Az egyéb panaszok közül a betegek 6,7%-a számolt be ízületi fájdalomról, 5,8%-a általános rossz közérzetről, 5%-a fejfájásról, 3,3%-a szédülésről, továbbá 2,5%-a fáradékonyságról. A fentiekén kívül elvélte előfordult hajhullás, bőrvizketés, bőrküetés, zavartság, rémálmok, fülszengés, illetve fokozott éhségérzet (1. ábra).

Myopathia leggyakrabban a rosuvastatin szedők között, hepatopathia leggyakrabban a fluvastatin szedők között, gasztrointesztinális panasz leginkább az atorvastatin szedők között fordult elő (2. ábra).

101 betegünknek meghatároztuk az ApoE genotípusát. A betegek 71,3%-ának 3/3, 18,8%-ának 3/4, 5,9%-ának 2/3, 3%-ának 2/2, 1%-ának 4/4 a genotípusa. Vizsgáltuk a különböző genotípusok és az ApoE allélok megoszlását a különböző mellékhatások esetében, amelynek eredményét a 3. és 4. ábra mutatja.

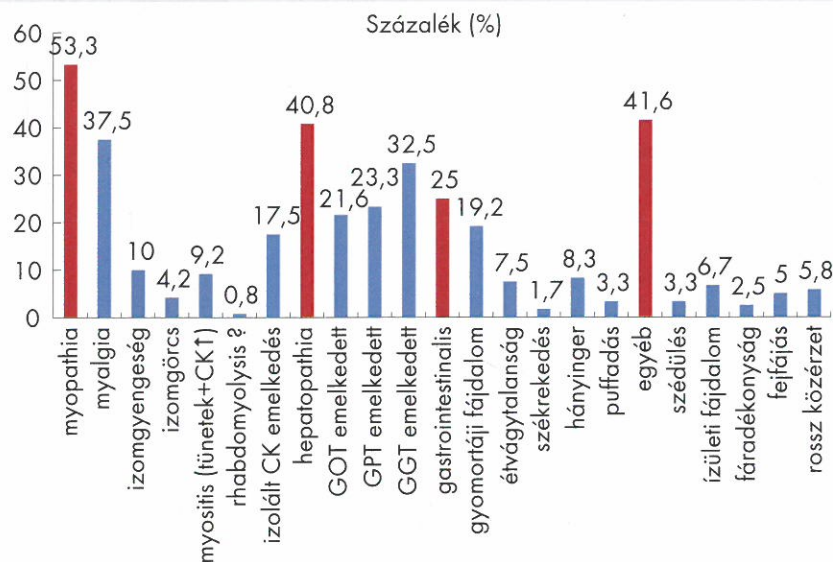
MEGBESZÉLÉS

A nemzetközi irodalomban számos tanulmány számol be a HMG CoA redukáz gátlók okozta mellékhatásokról, és azok előfordulási arányáról. A vizsgálatok sokasága és azok betegszáma is jelzi, hogy jelentős és napjainkban is igen sokakat foglalkoztató kérdéssről van szó.

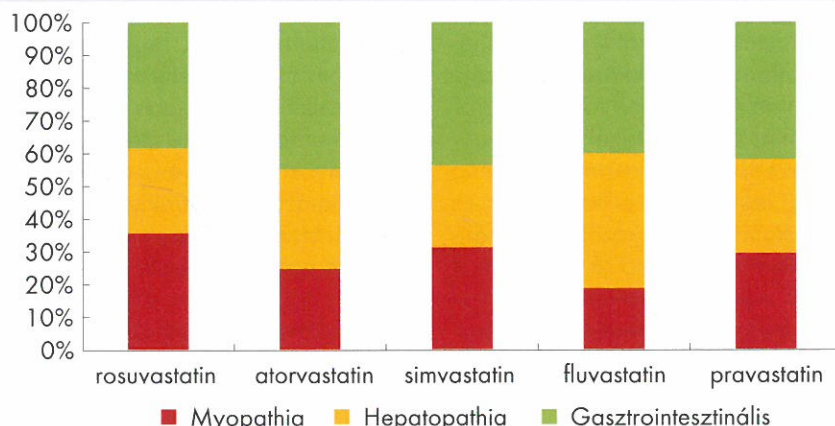
A nemzetközi tanulmányokban a myopathia előfordulási aránya 1 és 10%

1. ÁBRA: STATIN OKOZTA MELLÉKHATÁSOK ELŐFORDULÁSÁNAK SZÁZALÉKOS ARÁNYA A VIZSGÁLT BETEGPOPULÁCIÓBAN (N=120)

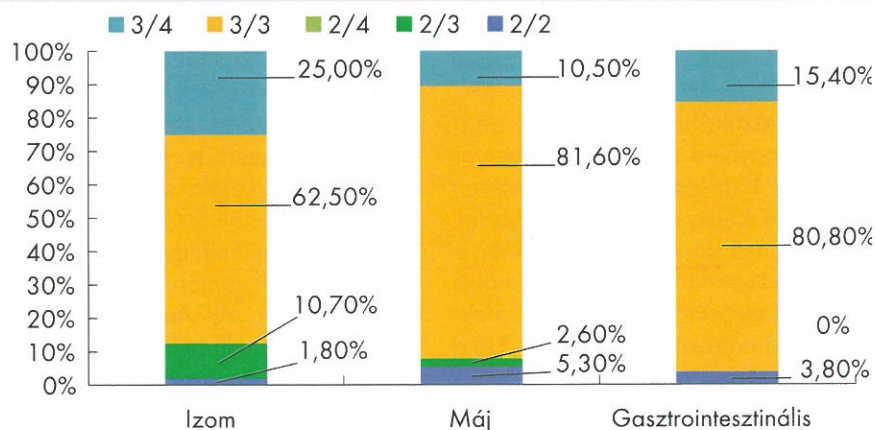
CK=kreatinin kináz, GOT=glutámát-oxalacetát-transzamináz, GPT=glutámát-piruvát aminoszféraz, GGT=gamma-glutamil transzféraz



2. ÁBRA: A LEGFONTOSABB MELLÉKHATÁS ALCSOPORTOK ELŐFORDULÁSI GYAKORISÁGÁNAK MEGOSZLÁSA AZ ALKALMAZOTT STATIN KÉSZÍTMÉNYEK ESETÉN



3. ÁBRA: AZ APOLIPOPROTEIN E GENOTÍPUSOK SZÁZALÉKOS MEGOSZLÁSA A LEGFONTOSABB MELLÉKHATÁS ALCSOPORTOKBAN (N=101)



közé tehető. Ezzel szemben a súlyos myositisek, illetve rhabdomyolysisek aránya a nemzetközi tanulmányok alapján kevesebb mint 1000:1 személynél volt (10, 11, 12, 13, 14). Itt

kell megjegyeznünk, hogy a legtöbb tanulmányból kizárták a statin okozta mellékhatásokra leginkább hajlamos (például a korábban izomtűnetekre panaszokodó vagy előzőleg CK-emel-

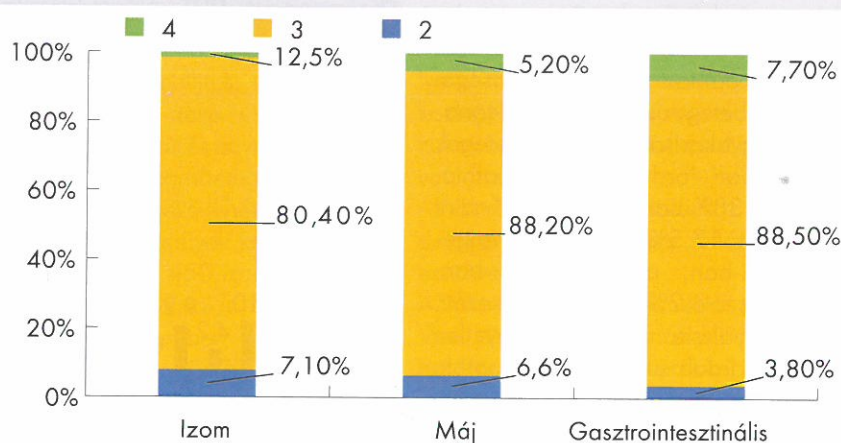
kedéssel rendelkező) betegeket, sok tanulmányban nem volt pontosan definiálva a myopathia, myalgia, myositis, rhabdomyolysis fogalma, illetve a CK-szint felső határának 10-szeres értékénél kisebb emelkedését a klinikai vizsgálatok nem is vették figyelembe (11, 12).

Az irodalomban közölt tanulmányok alapján a májenzim-emelkedéssel járó betegek aránya 0,2-2,5% között van (15, 16, 17), és úgy tűnik hogy ez a májenzim-emelkedés dózisfüggő, és magasabb dózisu statinkezelés mellett a bilirubinszint is emelkedik (18, 19).

A statin okozta mellékhatások kialakulása hazai beteganyagban sem ritka. A statin mellékhatás miatt szakrendelésünkre megjelent betegek közül a legtöbben myopathia miatt jelentkeztek, ezt követték a hepatopathia és a gasztrointesztinális mellékhatások. Az előforduló mellékhatások az irodalomból ismertek (20, 21, 22, 23, 24). A betegeink egy jelentős részében jelen vannak a myopathia megjelenésére hajlamosító kockázati tényezők. Myopathia gyakrabban fordult elő rosuvastatint szedő betegeknél. Ugyanezt az eredményt tapasztalta Hoffman is, míg legkevésbé a lovastatint és paravastatint szedők között volt megfigyelhető a myopathia (25). Cham a statinok myopathiát okozó mellékhatását a statinok hatáserejével hozta összefüggésbe (26). A rosuvastatin kiemelkedő hatékonysága mögött a hatékonyabb HMG-KoA gátlás miatti nagyobb arányú koenzin Q10 csökkenés, hatékonyabb fehérje preniláció gátlás, nagyobb arányú sejtmembrán koleszterin-tartalom csökkenés állhat, ami elősegítheti az izomsejtek károsodását (25).

Megjegyezzük, hogy az általunk végzett mintagyűjtés nem volt reprezentatív, mivel kizárólag a szakrendelésen megjelent betegek adatait dolgoztuk fel. És mivel nagyon gyakran már a beutalás is statin okozta mellékhatás miatt történt (ami már egyfajta szelekciót eredményezett), illetve a Lipid Szakrendelésen megjelenő páciensek azon csoportját válogattuk ki, akiknek valamilyen formában panaszt okozott az alkalmazott statin készítmény, így kapott eredményeink nem hasonlíthatók össze a nemzetközi irodalomban előforduló adatokkal. Az egyes mellékhatások aránya a 120 kigyűjtött

4. ÁBRA: AZ APOLIPOPROTEIN E GENOTÍPUSOK SZÁZALÉKOS MEGOSZLÁSA A LEGFONTOSABB MELLÉKHATÁS ALCSOPORTOKBAN (N=101, ALLÉLSZÁM=202)



beteg közötti megoszlást tükrözi, nem a hazai statint szedő emberekre vonatkozik, így természetesen a mellékhatások gyakoriságát illetően sincs adatunk. Tehát számos okból eredményeink nem tükrözik az átlagos statinkezelésben részesülő betegpopuláció adatait. A nők aránya magasabb, mivel feltehetően ők hajlamosabbak orvoshoz fordulni mellékhatások észlelése esetén. A súlyosabb mellékhatások hamarabb készítetik a beteget arra, hogy orvoshoz menjen, az enyhébb mellékhatásokat eltűrik, vagy nem kötik a statinkezeléshez. Sok beteg elhagyja a statin szedését mellékhatás miatt, de ezt soha nem jelzi az orvosának. A szakrendelés által kezelt hyperlipidaemiás betegpopuláció az átlagosnál „súlyosabb” lipideltérésekkel és társbetegségekkel rendelkezik, ami növelheti a mellékhatások kialakulásának esélyét.

Irodalmi adatok szerint a mellékhatások főként akkor jelentkeznek, ha új gyógyszerként indítják a statin készítményt, megemelik annak adagját, vagy ha a statin mellé valamilyen egyéb gyógyszert is kell szednie a betegnek, illetve ha valamilyen más betegség is fennáll (27).

Az Apolipoprotein E lipidszintekre gyakorolt hatását szintén számos tanulmány igazolta. Az Apolipoprotein E megtalálható a kilomikron, VLDL, IDL, HDL lipoprotein részecskéken. Receptor-kötő funkcióval rendelkezik, a májon lévő kilomikron, VLDL remnant és LDL receptorok ligandja, amelynek segítségével ezek a lipoproteinek kiürülnek a keringésből (25). Emberben 3 különböző ApoE izoforma ismert; E2: a 112-es és a 158-as pozícióban ciszte-

innel, E3: az európai népesség 60-80%-ban van jelen, a 112-es pozícióban cisztein, a 158-asban arginin van, és E4: a 112- és 158-as pozícióban argininnel. Az ezeket kódoló allélek kodominánsan öröklődnek, így hat különböző genotípus különíthető el (E2/2, E2/3, E3/3, E2/4, E3/4, és E4/4). Az ApoE genotípusok befolyásolják a plazma triglicerid- és koleszterinszintjét, és ezen keresztül a kardiovaszkuláris megbetegedések kockázatát, mivel az egyes izoformák receptor-kötő képessége eltérő (28). Korábbi vizsgálatok alapján az ApoE genotípus nemcsak a kiindulási lipidszintekre gyakorol hatást, hanem befolyásolja a lipidcsökkentő kezelés hatékonyságát is. Az ε4 allélt hordozók esetében a statinkezelés hatására kialakuló LDL-C csökkenés kevésbé volt kifejezett, mint az ε3 allélt hordozó betegek esetén, a leghatékonyabbnak pedig az ε2 allélt hordozó betegek esetén bizonyult a kezelés. Ez feltehetően annak köszönhető, hogy a koleszterin szintézis aktivitása az ε2 allélt hordozó betegek esetén a legmagasabb (szintetizáló típusú betegek), és az ε4 allélt hordozók esetében a legalacsonyabb (felszívó típusú betegek), ami megszünteti a szintézis gátló statinok hatékonyságát (29, 30). Az ApoE genotípus megoszlása a vizsgált beteganyagban nem tér el jelentősen a korábban hazai egészséges egyéneken észleltektől (31). A genotípus és az allélgyakoriság eltérő megoszlása az egyes mellékhatás típusok esetén új adat, azonban a viszonylag kis betegszám miatt további vizsgálatokat igényel. Egyéb genetikai és exogén tényezők mellett ugyanakkor nem zárható ki az ApoE polimorfizmus szerepe a

myopathia kialakulásában, mivel ebben az alcsoportban magasabb a ϵ 2-es allél gyakorisága. Ennek hátterében éppen az ϵ 2-es allélt hordozóknál észlelt nagyobb statin hatékonyság állhat.

KÖVETKEZTETÉSEK

A statinok okozta mellékhatások kialakulására hajlamosító tényezők ismeretében minden esetben individuálisan kell meghatározni a betegek rizikó-státusát, és ennek alapján kell kiválasztani az alkalmazandó statin készítményt és annak dózisát. A myopathia befolyásolható kockázati tényezőinek ismeretében törekednünk kell azok lehetőség szerinti csökkentésére, így a

mellékhatások kialakulásának kockázatát fokozó társbetegségek, így a hipertónia, diabetes mellitus, hypothyreosis, krónikus máj- és vesebetegség felismerésére és megfelelő kezelésére. Figyelmet kell fordítanunk a betegek által szedett egyéb gyógyszerekre, különös tekintettel a statinok metabolizmusát befolyásoló szerekre. Fel kell hívni a betegeink figyelmét a dohányzás és jelentős fizikai terhelés kerülésének, illetve az alkoholfogyasztás mérséklésének fontosságára (7).

A statin okozta mellékhatások megjelenése esetén javasolt a dózis csökkentése, váltás alternáló vagy heti dozírozásra hosszabb plazma-felezési idejű szerrel, váltás eltérő metabolikus

útvonalat használó statin készítményre, váltás kombinációs terápiára vagy egyéb lipicsökkentő szerre pl. ezetimibre, fibrátra, nikotinsavra, javasolt továbbá diétás módosítás, életmódváltás. Egyes vizsgálatok a D-vitamin, illetve a koenzim Q10 szupplementáció kedvező hatásáról számolnak be a statin okozta myopathia kockázatának csökkentésében (32).

Köszönetnyilvánítás

A munka a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0031 pályázat támogatásával készült.

A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

IRODALOM

- Mihaylova B, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581–590.
- Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, et al. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther* 2006; 28: 26–35.
- Hiatt JG, Shamsie SG, Schectman G. Discontinuation rates of cholesterol-lowering medications: implications for primary care. *Am J Manag Care* 1999; 5: 437–444.
- Merkely B. www.medicalonline.hu/download.php?id=5450.
- Nagy L. A gyógyszeresedési attitűd jelentősége a lipidszintcsökkentő kezelésben. Beteg-egyttműködés: perzisztencia és compliance. *LAM* 2007; 17: 403–410.
- Voor D, Shah SH, Spasojevic I, et al. The SLC01B1*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1609–1616.
- Arca M, Pigna G. Treating statin-intolerant patients. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011; 4: 155–166.
- Oh J, Ban MR, Miskie BA, et al. Genetic determinants of statin intolerance. *Lipids Health Dis* 2007; 6: 7.
- Hoffmann MM, Scharnagl H, Köster W, et al. Apolipoprotein E1 Baden (Arg(180)-->Cys). A new apolipoprotein E variant associated with hypertriglyceridemia. *Clin Chim Acta* 2001; 303: 41–48.
- Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med* 2004; 116: 408–416.
- Nichols GA, Koro CE. Does statin therapy initiation increase the risk for myopathy? An observational study of 32,225 diabetic and nondiabetic patients. *Clin Ther* 2007; 29: 1761–1770.
- Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 403–414.
- Kashani A, Phillips CO, Foody JM, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006; 114: 2788–2797.
- 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.
- Newman C, Tsai J, Szarek M, et al. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol* 2006; 97: 61–67.
- Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, et al. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004; 126: 1287–1292.
- Keech A, Collins R, MacMahon S, et al. Three-year follow-up of the Oxford Cholesterol Study: assessment of the efficacy and safety of simvastatin in preparation for a large mortality study. *Eur Heart J* 1994; 15: 255–269.
- Ballantyne CM, Blazing MA, Hunninghake DB, et al. Effect on high-density lipoprotein cholesterol of maximum dose simvastatin and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: results of the Comparative HDL Efficacy and Safety Study (CHESS). *Am Heart J* 2003; 146: 862–869.
- Illingworth DR, Crouse JR 3rd, Hunninghake DB, et al. A comparison of simvastatin and atorvastatin up to maximal recommended doses in a large multicenter randomized clinical trial. *Curr Med Res Opin* 2001; 17: 43–50.
- Harper CR, Jacobson TA. The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18: 401–408.
- Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97: 52C–60C.
- Paragh G, Fülöp P. Lipidszintcsökkentők hatása a máj működésére. *Orv Hetil* 2009; 150: 1205–1212.
- Naito Y, Katada K, Takagi T, et al. Rosuvastatin reduces rat intestinal ischemia-reperfusion injury associated with the preservation of endothelial nitric oxide synthase protein. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2024–2030.
- Nakagawa H, Tsunooka N, Yamamoto Y, et al. Pitavastatin prevents intestinal ischemia/reperfusion-induced bacterial translocation and lung injury in atherosclerotic rats with hypoadiponectinemia. *Surgery* 2009; 145: 542–549.
- Hoffman KB, Kraus C, Dimbil M, et al. A survey of the FDA's AERS database regarding muscle and tendon adverse events linked to the statin drug class. *PLoS One* 2012; 7: e42866.
- Cham S, Evans MA, Denenberg JO, et al. Statin-associated muscle-related adverse effects: a case series of 354 patients. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 541–553.
- Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007; 370: 1781–1790.
- Eichner JE, Dunn ST, Paveen G, et al. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 487–495.
- Ballantyne CM, Herd JA, Stein EA, et al. Apolipoprotein E genotypes and response of plasma lipids and progression-regression of coronary atherosclerosis to lipid-lowering drug therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1572–1578.
- Ordovas JM, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, et al. Effect of apolipoprotein E and A-IV phenotypes on the low density lipoprotein response to HMG CoA reductase inhibitor therapy. *Atherosclerosis* 1995; 113: 157–166.
- Nagy B, Karádi I, Fintor L, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism frequencies in a sample of healthy Hungarians. *Clin Chim Acta* 1999; 282: 147–150.
- Reinhart KM, Woods JA. Strategies to preserve the use of statins in patients with previous muscular adverse effects. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69: 291–300.