

TOVÁBBKÉPZŐ KÖZLEMÉNYEK

Gyógyszerészet 64. 73-77. 2020.

KOMPLEX GYÓGYSZERTÁRI ADHERENCIA-FEJLESZTŐ PROGRAM

A sztatinok biztonságossága és mellékhatásai

Vajer Péter



Bevezetés

Közismert, hogy a sztatinokkal kapcsolatos adherencia nem megfelelő, az elmúlt években számos félreértésre okot adó információ jelent meg a biztonságosságukról. Azt is látjuk a napi gyakorlatban, hogy a sztatin szedő betegek egy része úgy hagyja el a gyógyszerét, hogy nem konzultál szakemberrel, más csatornákon szerez információt. Nagyon fontos, hogy a gyógyszereket felíró és a betegeket gyógyszerekkel ellátó szakemberek tisztában legyenek a sztatinokkal kapcsolatos tényekkel, hogy ha szükséges, proaktív módon lépjenek fel a félreértések, rémhírek tisztázása érdekében. Az *American Heart Association* (AHA) 2018-ban állásfoglalást jelentetett meg a sztatinok biztonságosságáról. Az AHA összefoglalója alapján tekintem át a koleszterincsökkentők biztonságosságával és lehetséges mellékhatásaival kapcsolatos tudnivalókat. A HMG-CoA redukáz inhibitorok (sztatinok) képesek akár 55-60%-al csökkenteni az LDL koleszterinszintet és jelentős hatásuk van a kardiovaszkuláris betegségek – beleértve a stroke-ot is – előfordulásának csökkentésében. Ennek fontossága nem túlbecsülhető, hiszen a szív- és érrendszeri betegségek (*Cardiovascular diseases*, CVD) jelentik a vezető halálokok továbbra is a fejlett világban, így Magyarországon is. A 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) 1994-es publikálása óta számos további randomizált kontrollált vizsgálat, illetve meta-analízisek sora bizonyította, hogy a sztatinok szignifikáns mértékben csökkentik a CVD-k előfordulását, illetve a szív- és érrendszeri halálozást.

A sztatinok jól ismert pozitív hatásai ellenére a kezeléssel kapcsolatos adherencia közel sem kielégítő. A klinikumban azt látjuk, hogy a kezelés alatt megjelenő esetleges panaszokat, tüneteket a betegek vagy kezelőorvosuk a gyógyszerrel hozza összefüggésbe, ami aztán a gyógyszeresedés felfüggesztéséhez vezet. Egyes mérések szerint ez akár a 10 százalékot is elérheti. Mások azért hagyják el a kezelést, mert félnek a mellékhatásoktól, amikről médiából, barátoktól, ismerősöktől, családtagoktól hallanak. Egy Dániában végzett nagy nemzeti kutatásban a sztatin korai elhagyása az 1995-ös 6%-ról 2010-re 11%-ra emelkedett, melynek hátterében egyértelműen a sztatinnal kapcsolatos negatív médiaközlések álltak. Ezen betegcsoport körében jelentőse nőtt a stroke és az akut koronária szindróma kockázata.



Mellékhatások

Vázizomzattal kapcsolatos mellékhatások

A vázizomzattal kapcsolatos mellékhatásokat és definíciójukat az **I. táblázatban** tesszük közzé.

Az első rhabdomyolysises esetet egy szívtranszplantált beteg kezelése kapcsán írták le, a jelenséget a parallel adott ciklosporin és a sztatin interakciójával magyarázták. Ekkoriban lovasztatinnal végzett III. fázisú vizsgálatban találtak egy kevésbé súlyos esetet is, amely azért volt váratlan jelenség, mert az állatkísérletek során erre korábban nem volt példa. A gyógyszer-mellékhatások között ritka a vázizomzattal érintő, ugyanakkor minden sztatinnak lehet ilyen hatása. Az izomtünetek jellemzően kétoldaliak és szimmetrikusak, a vázizomzattal érintik.

Placebóhoz viszonyítva a rhabdomyolysis esélye <0,1%, a kockázat első évben, dóziszemeléskor vagy olyan gyógyszer adásánál nő meg, amely interakcióba léphet sztatinnal. A rhabdomyolysis kockázata nagyjából 0,01%, ami a szer adásának azonnali felfüggeszté-



Dr. Vajer Péter 1998-ban szerzett orvosi diplomát a Semmelweis Egyetemen, 2003-ban szakvizsgázott háziorvostanból. 2014-ben tudományos fokozatot szerzett dohányzásról leszokás támogatás témában. Főbb érdeklődési területei a háziorvos képzés, továbbképzés, betegségmegelőzés, viselkedésváltozás elérésének módszertana. A Dohányzásról Leszokást Támogató Központ egyik alapítója, nemzeti képviselő az European Academy of Teachers in General Practice/Family Medicine szervezetben. 2014 tavaszától a Nemzeti Egészségfejlesztési Intézet Alapellátásért felelős részlegének vezetője, majd az intézet megszűnése után az Országos Alapellátási Intézet jogutódjaként az Állami Egészségügyi Ellátó Intézetben működő Alapellátási Igazgatóság igazgatója 2019 decemberéig. Jelenleg családorvosként, egyetemi oktatóként, illetve a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet Prevenció Műhelyének és Szervezési Osztályának vezetőjeként tevékenykedik. Ez utóbbi feladatkörébe tartozik a Három Generációval az Egészségért program szakmai vezetése.

I. táblázat

A sztatinok vázizomzattal kapcsolatos mellékhatásai

Mellékhatás elnevezése	Definíció
SAMS (Sztatin-asszociált izom tünet)	Sztatin kezelés alatt az izomzatban jelentkező tünetek, amelyeket nem feltétlenül sztatin okoz.
Myalgia	Izomfájdalom.
Myopathia	Meg nem magyarázott izomfájdalom vagy izomgyengeség, ami a normálérték több mint tízszeresével emelkedett.
Rhabdomyolysis	A myopathia súlyos formája, jellemzően a normálérték több mint negyvenszeresének emelkedésével, járhat myoglobunuriával és akut veseelégtelenséggel.

sével potenciálisan megelőzhető. A vázizomra gyakorolt mellékhatások többnyire dózisfüggőek. A predisponáló tényezők nem kellően definiáltak. Ennek hátterében elsősorban az esetek alacsony előfordulási aránya áll, ugyanakkor néhány tényezőt érdemes számba venni. Ezek az idős kor, hipotireózis, meglévő izombetegség, veseelégtelenség, egyéb feltételezett tényezők: női nem, diabetes mellitus, kínai származás.

A sztatin szedésének abbahagyása mögött legtöbb esetben izomfájdalom vagy izomgyengeség áll. Számos vizsgálat foglalkozott ezzel a kérdéssel és kiderült, hogy a nem adherens betegek több mint egyharmada nem konzultált szakemberrel a döntését megelőzően. Egy nemzetközi, 810 kardiológust bevonó vizsgálat rámutatott arra, hogy óriási különbség van a különböző országok között a sztatin-toleranciát illetően.

Interakciók, gyógyszeresedési tanácsok

A Komplex Gyógyszertári Adherencia Program részeként megjelentetett, „A sztatinok helyes alkalmazása (módszertani segédlet gyógyszerészeknek)” c. összeállításból [Gyógyszerészet 63, 454-458. (2019)] felhívjuk a figyelmet az „A sztatinok hatását fokozó, a mellékhatások valószínűségét növelő gyógyszerkölsönhatások” c. táblázatra és a „Gyógyszeresedési tanácsok betegek-

nek a „sztatinok” expediálása mellé” című tételmondatokra.

Figyelem: A sztatinok némileg fokozzák a véralvadásgátlók hatását! Az acenokumarol és a warfarin esetében az INR ellenőrzése szükséges a sztatinok adagolásának módosításakor!

A sztatinok hatását fokozó, a mellékhatások valószínűségét növelő gyógyszerkölsönhatások*

Kölsönható gyógyszer	ATORVASZTATIN	ROZUVASZTATIN	SZIMVASZTATIN
Antifungális szerek**			
itraconazol	40 mg napi adag felett klinikai monitorozás javasolt	magasabb vérszint, a dózis módosítása ennek megfelelően	ellenjavallt!
Antibakteriális szerek			
klaritromicin	20 mg napi adag felett klinikai monitorozás javasolt		ellenjavallt!
rifampicin***	együttadásuk lehetőleg kerülendő vagy dózismódosítás szükséges a klinikai monitorozás mellett	együttadásuk lehetőleg kerülendő	együttadásuk lehetőleg kerülendő
Immunszuppresszáns			
ciklosporin	10 mg napi adag felett klinikai monitorozás javasolt	ellenjavallt!	ellenjavallt!
Kardiovaszkuláris gyógyszerek			
amlodipin amiodaron diltiazem verapamil	a betegek klinikai monitorozása javasolt		napi adagja nem haladhatja meg a 20 mg-ot
Lipidcsökkentők			
gemfibrozil	alacsonyabb kezdő adag és klinikai monitorozás javasolt	magasabb vérszint, a dózis módosítása ennek megfelelően 40 mg alkalmazása kontraindikált a kezdő adag 5 mg lehet	ellenjavallt!

Táblázat folytatása az előző oldalról

Kölcsönható gyógyszer	ATORVASZTATIN	ROZUVASZTATIN	SZIMVASZTATIN
fenofibrát	alacsonyabb kezdő adag és klinikai monitorozás javasolt	40 mg alkalmazása kontra-indikált a kezdő adag 5 mg lehet	napi adagja nem haladhatja meg a 10 mg-ot
ezetimib	klinikai monitorozás javasolt	klinikai monitorozás javasolt	klinikai monitorozás javasolt
Antacidok	csökkentik a felszívódást, bevitelük között 2 óra különbség javasolt	csökkentik a felszívódást, bevitelük között 2 óra különbség javasolt	

Megjegyzés:

*Számos HIV elleni gyógyszerkombináció és a krónikus hepatitis C fertőzöttek kezelésére alkalmazott gyógyszerkombináció is fokozza a hatásukat.

**A pozakonazol és vorikonazol egyidejű alkalmazása hasonló hatásvövedést eredményez.

***A rifampicin két különböző mechanizmussal ellentétes irányban befolyásolja a hatást.

Gyógyszerszedési tanácsok betegeknek a „sztatinok” expediálása mellé

Fontos, hogy a sztatinok expediálásához kapcsolódóan az alábbi „tételmondatok” megismerését a betegeknek lehetővé tegyük. Ennek célszerű formája, ha szórólapon a gyógyszer mellé a betegnek átadjuk.

1. Ez a gyógyszer nagyon fontos az Ön szíve és érrendszere számára, hogy ne legyen pl. érszűkület vagy szívrohama!
2. Ha az orvosa felírta ennek a gyógyszernek a hatóanyagát Önnek, akkor a gyógyszertárban kiváltható készítményre valóban szüksége van, hogy csökkenjen a vérszír-szintje, illetve a koleszterinszintje!
3. Szigorúan ellenőrzött, tudományos vizsgálatokban igazolták, hogy ez a gyógyszer hatékony a szív és ér-

rendszeri betegségek megelőzésében és biztonságosan alkalmazható!

4. Fontos, hogy rendszeresen, az utasításoknak megfelelően szedje ezt a gyógyszert, mert csak így tudja kifejteni a maximális hatékonyságát! Mindig nézze meg a dobozra írt adagolási utasítást vagy kérdezzen, ha bizonytalan a gyógyszer szedését illetően!
5. Mint minden gyógyszernél, ennél is előfordulhatnak mellékhatások. Ha kíváncsi ezekre, vagy aggódik valamelyik miatt, akkor kérdezzen bátran kezelőorvosától, gyógyszerészétől! Ha bármilyen mellékhatást tapasztal, jelezze azt számukra, hogy mihamarabb segíteni tudjanak abban, hogy mit kell tennie!

Az angolszász országokban 8-12 százaléknak, míg más európai államokban 2 százaléknak találták a tolerálhatatlan tüneteket a betegek körében.

Randomizált kontrollált vizsgálatok (RCT) azt mutatták, hogy a sztatinok minimális mértékben emelik a kreatin-kináz (CK) értéket, azonban ennek klinikai hatása nem mutatkozik, izommunkával sokkal jelentősebb CK emelkedést lehet produkálni. Sztatinok kardiovaszkuláris betegségekre gyakorolt hatását elemző kettős vak randomizált kontrollált vizsgálatok tanúsága szerint a mellékhatások miatti gyógyszerelhagyás gyakorisága nem különbözött szignifikáns mértékben az intervenció csoportban a placebo szedő betegektől. Több esetben érte vád ezeket a vizsgálatokat amiatt, hogy a betegek bevonásakor kizárták azokat, akiknek korábban bármilyen izomfájdalmuk volt, így a kapott eredmények nem érvényesíthetők normál populációra. Azonban az is kiderült, hogy az ebbe a csoportba tartozó betegek ugyanúgy tolerálják a sztatinokat mint más betegek, így az eredményekre nem lehetett szignifikáns befolyásoló hatása. Ráadásul az első RCT (a 4S) abban az időszakban készült, amikor még nagyon kevesen szedtek sztatinot, így az előbb említett betegszelekció fel sem merülhetett, a myalgia tekintve pedig nem volt különbség az intervenció és a placebo csoportban.

A sztatin rendszeresen író orvosok tisztában van-

nak azzal, hogy a sztatinok jellemzően jól tolerálhatóak. Ugyanakkor, ha tünetek, jellemzően vázizom-tünetek (fájdalom, izomfeszülés, gyengeség, izomfáradtság stb.) jelennek meg a terápia megkezdését követő rövid időn belül, és nincs más magyarázat, érdemes 1-2 hét sztatin szünetet tartani, hogy kiderüljön, a tünetek megszűnnek-e. Ha így van, akkor mind az orvos mind a beteg a sztatinra gyanakszik.

Ha a tünetek aggasztóak, akkor CK mérés szükséges, elsődlegesen a myopathia/rhabdomyolysis kizárására, de azért is, mert ha normál tartományba tartó értéket kapunk, azzal a sztatinnal kapcsolatos aggodalmakat el lehet oszlatni.

Összefoglalva azt lehet mondani, hogy a sztatinok esetenként dóziszfüggő módon okoznak myopathiát, izomgyengeséget, kevesebb mint 0,1 százalékban rhabdomyolysist a maximális dózist szedő betegeknél. Sztatint szedő betegek a rutin klinikai gyakorlatban megélnék izompanaszokat, ami a gyógyszer szedésének abbahagyásához vezet, ez az egyik legfontosabb gátja a hosszú távú terápiának. A kettős vak RCT vizsgálatokban minimális különbség (1%) volt, ha volt egyáltalán, a placebo-t kapó és a kezelt betegek között ebben a tekintetben. Nagyon kevesen hagyták abba a kezelést vázizom-panaszok miatt. Amikor a különböző sztatin kezelés miatt panaszos betegek kettős vak körülmények között kaptak sztatinot, az intolerancia

töbnyire nem volt reprodukálható. Egyre inkább elfogadott az a megközelítés, hogy a betegek mellékhatásokkal kapcsolatos elképzelései, elvárásai határozzák meg végül a jelentkező tüneteket.

Diabetes mellitus

Sztatin kezelés – egyelőre nem ismert mechanizmussal – kismértékben növeli a diabetes mellitus kialakulásának esélyét. Az esélyhányados alacsony dózis mellett 1,1 míg magas dózis mellett 1,2 ötéves kezelési időszakot tekintve. Nagy vizsgálatokban a sztatin indukálta diabetes abszolút rizikója 0,2% évente. Cukorbeteg körében sztatin kezelés mellett a HbA1c emelkedése kismértékű, klinikailag nem éri el a szignifikáns mértéket. Ugyanakkor egyértelműen bizonyított, hogy a sztatin kezelés ebben a betegcsoportban jelentősen csökkenti a szív- és érrendszeri események számát. Nagyon fontos, hogy ennél a betegcsoportnál a sztatin nem szedésével a betegek a szívinfarktus, stroke vagy egyéb szív- érrendszeri okból bekövetkező halálozás kockázatának növekedését érik el.

Májat érintő hatások

A sztatinok dóziszfüggő módon, tünetmentes, a normál érték háromszorosát elérő transzamináz emelkedést okozhatnak a kezelt betegek nagyjából 1 százalékánál, de ez önmagában nem jelez májkárosodást. Sztatin hepatotoxicitás rendkívül ritkán, a betegek körülbelül 0,001 százalékánál fordul elő. Egyelőre nem vagyunk képesek előre jelezni, hogy kik lehetnek ennek érintettjei.

Idegrendszert érintő hatások

A rendelkezésre álló aggregált adatok, metaanalízisek alapján a sztatin primer prevencióban történő használata nem növelte a vérzéses stroke előfordulását. Sztatinok másodlagos prevencióban adva növelhetik a rizikót, de az abszolút kockázat nagyon alacsony, amelyet a szív- és érrendszeri események csökkenésére gyakorolt pozitív hatás messze meghalad. Egyéb központi idegrendszeri hatásokat (kognitív funkciók, neurodegeneratív betegségek, alvászavar stb.) nem találtak.

Néhány megfigyeléses vizsgálat felveti, hogy a sztatin használata (korábbi vagy jelenlegi) és az újonnan megjelenő perifériás neuropátia között lenne kapcsolat, azonban az eredmények nem konzisztensek, RCT-k pedig ezen a téren semmit nem mutattak.

Vesét érintő hatások

A rozuvasztatin maximális (40 mg) adagban adva átmeneti proteinuriát és mikroszkópos haematuria okozhat, de a sztatinok általában (beleértve a rozuvasztatint is) hosszabb távon nem okoznak és nem

rontják a proteinuriát, nem okoznak akut veseelégtelenséget és nem rontják a vesefunkciót.

Egyebek

A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján nem lehet összefüggést megállapítani a sztatin szedés és bármely daganat előfordulása között. A sztatinok nem okoznak cataractát, nem befolyásolják a különböző szteránvázis hormonok szintjét.

Összefoglalás

Az elmúlt több mint 30 évben végzett klinikai vizsgálatok sora azt mutatta, hogy a sztatinok kevés esetben okoznak súlyos mellékhatásokat. A myopathia – beleértve a rhabdomyolist – a kezelt betegek <1 százalékánál fordul elő. Nem súlyos izomproblémák előfordulnak a kezelés során, melyek befolyásolják a sztatin adherenciát, de összességében a betegek kevesebb mint 1 százalékánál függ ez össze magával a sztatin terápiával. Súlyos májkárosodás nagyon ritka, a betegek 0,001 százalékánál jeleztek ilyeneket. A sztatinok öt éves időtávon kis mértékben növelik az újonnan diagnosztizált diabetes mellitus előfordulását klinikai vizsgálatok tanúsága szerint. A klinikai vizsgálatok metaanalízise alapján az esélyhányados 1,1 alacsony dózis, míg 1,2 magasabb dózis esetén. A kockázat elsősorban azoknál kifejezett, akiknél a diabetes kialakulását növelő egyéb kockázatok is fennállnak. Átlagos populációban a sztatin indukálta, újonnan diagnosztizált diabetes mellitus abszolút rizikója 0,2 százalék évente (ez a becslés függ a populáció átlagos és az egyén kockázataitól is). Ugyan az adatok nem teljesen egybevágóak, a sztatinok vélhetően növelik a vérzéses stroke előfordulását azon betegeknél, akiknél korábban stroke előfordult.

Lényeges, hogy a vérzéses stroke és az újonnan diagnosztizált diabetes mellitus, illetve autoimmun nekrotizáló myositisek néhány esetének kivételével a sztatin okozta mellékhatások majdnem minden esetben visszafordíthatóak a gyógyszer elhagyásával. Ezzel szemben a szívizominfarktus vagy az ischaemiás stroke maradandó károkat okoz a szívizomzatban, illetve az agyszövetben, vagy éppen halálhoz vezet. Éppen ezért annál a betegcsoportnál, ahol az irányelvek a sztatinok alkalmazását előírják, a szív- és érrendszeri kockázatok sztatin terápiával elért csökkenése jóval meghaladja az esetleges biztonságossági problémákat.

IRODALOM

Newman, C.B., Preiss, D., Tobert, J.A., Jacobson, T.A., Page, R.L. 2nd, Goldstein, L.B., Chin, C., Tannock, L.R., Miller, M., Raghuvier, G., Duell, P.B., Brinton, E.A., Pollak, A., Braun, L.T., Welty, F.K.; on behalf of the American Heart

Association Clinical Lipidology, Lipoprotein, Metabolism and Thrombosis Committee, a Joint Committee of the Council on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39:e38–e81. doi: 10.1161/ATV.000000000000073.

VAJER P.: *Safety and adverse events of statins*

The following summary is based on Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association, 2018. The most important conclusions and messages are as follows: In developed countries statins are widely prescribed to reduce the risk of myocardial infarction, ischemic stroke, and other complications of atherosclerotic disease. The most effective statins produce a mean reduction in low-density lipoprotein cholesterol of 55% to 60% at the maximum dosage. Although all benefits of statin usage are well known there are serious problems with adherence. The relatively low rates in adherence are due to some misunderstandings, misleading communica-

tion and false information appearing in the media. There are some facts which should be known: the risk of statin-induced serious muscle injury, including rhabdomyolysis, is <0.1%, and the risk of serious hepatotoxicity is ≈0.001%; newly diagnosed diabetes mellitus is ≈0.2% per year of treatment. In secondary prevention statins possibly increase the risk of hemorrhagic stroke; but they lead to a greater reduction in the risk of atherothrombotic stroke and thus total stroke, as well as other cardiovascular events. We do not know any evidence that would show any relationship between statins and cancer, cognitive dysfunction, peripheral neuropathy. In some countries roughly 10% of patients stop taking a statin because of subjective complaints, most commonly muscle symptoms without raised creatine kinase. In contrast, in randomized clinical trials, the difference in the incidence of muscle symptoms without significantly raised creatine kinase in statin-treated compared with placebo-treated participants is <1%, and it is even smaller (0.1%) for patients who discontinued treatment because of such muscle symptoms. This suggests that muscle symptoms are usually not caused by pharmacological effects of the statin. Overall, in patients for whom statin treatment is recommended by current guidelines, the benefits greatly outweigh the risks.

Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet Budapest, Haller u. 29. – 1096

A dolgozathoz tartozó tesztkérdések az utolsó oldalon található

