

Statinkezelés és a vázizomzavarok

ÁBEL TATJÁNA DR.¹ ■ FEHÉR JÁNOS DR.²

¹Állami Egészségügyi Központ, Szakrendelő Intézet, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

(Beérkezett: 2008. november 2.; elfogadva: 2008. december 17.)

Rövidítések

CK = kreatinínáz; FDA = Food and Drug Administration; HMG-CoA = 3-hidroxi-3-metilglutaril-koenzim A; HMG-CoA-reduktáz = 3-hidroxi-3-metilglutaril-koenzim A-reduktáz; NLA = National Lipid Association

A 3-hidroxi-3-metilglutaril-koenzim A-reduktáz (HMG-CoA-reduktáz) inhibitorok, vagyis statinok a dyslipidaemiás kezelés alapját jelentik. Az ebbe a csoportba tartozó gyógyszerekről – 1987-es megjelenésük óta – már számos nagy esetszámú, randomizált klinikai vizsgálat igazolta, hogy a vascularis halál, a nem fatális myocardialis infarctus és a stroke rizikóját, valamint az artériás revascularisatiós beavatkozások szükségességét szignifikánsan csökkentik. Az elmúlt két évtized óta receptre történő felírásuk már meghaladja az évi 100 000 milliót, amely mellett igen kevés mellékhatást észleltek [1]. Ezek közé tartozik a statinkezelés kapcsán jelentkező myalgia, myopathia és igen ritka esetben a rhabdomyolysis is.

A National Lipid Association (NLA) Statin Safety Assessment Task Force 2006-ban kiadott összefoglalójában a következőképpen definiálta e mellékhatásokat:

– Myalgia: izomfájdalom vagy -gyengeség, kreatinínáz- (CK-) emelkedéssel vagy a nélkül.

– Myopathia: izomfájdalom vagy -gyengeség, több mint 10-szeres CK-emelkedéssel.

– Rhabdomyolysis: több mint 10-szeres CK-emelkedés, amelyet szérumkreatinin-növekedés kísér, vagy amelynek során intravénás hidratálókezelés szükséges.

A rhabdomyolysist gyakran barna vizelet, myoglobinuria és egyéb eltérések is kísérhetik, mint például izompanaszok (körülbelül 50%-ban fordulnak elő), hyperkalaemia, hypocalcaemia, hyperphosphataemia, hyperurikaemia, metabolikus acidosis, veseelégtelenség és végül halál [2].

Az NLA 21 klinikai vizsgálat eredményeit összesítette, amelyben 180 000 betegéven át követték a statint, illetve placebót szedő betegeket [2]. Míg a myopathia előfordulása 5 beteg/100 000 betegév, addig a rhabdomyolysisé 1,6 beteg/100 000 betegév volt (placebóhoz korrigálva). Az FDA Adverse Events Reporting System adatai szerint a rhabdomyolysis incidenciája még ennél is kisebb volt: 0,70/100 000 betegév (95%-os CI: 0,62–0,79/100 000 betegév) [1].

A statinkezelés következtében kialakuló izomeltéréseknek számos kockázati tényezője ismert, amelyek közül a leggyakrabban előfordulókat az 1. táblázatban mutatjuk be.

1. táblázat | A statinkezelés következtében kialakuló izomeltérések kockázati tényezői

Endogén kockázati tényezők:	Exogén kockázati tényezők:
– Életkor (>70 év)	– Alkoholfogyasztás
– Vesebetegség	– Fokozott fizikai aktivitás
– Májbetegség	– Statin metabolizmusát (CYP450) befolyásoló gyógyszerek: például fibrátok, nikotinsav, cyclosporin, azol antimikotikumok, makrolid antibiotikumok, proteázinhibitorok, nefazadon, verapamil, amiodaron, warfarin
– Hypothyreosis	– Műtét, amely anyagsere-kisiklással jár
– Diabetes mellitus	– Grépfürdőszűz (>1 liter/nap)
– Hypertonia	
– Genetikai predispozíció	

2. táblázat | A különböző statinok hatásának egyes mutatói

	Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin	Fluvastatin	Atorvastatin	Rosuvastatin
CYP 450 metabolizmus	CYP3A4	nem a CYP rendszeren keresztül, hanem szulfatációval	CYP3A4	döntően a CYP2C9-en keresztül	CYP3A4	CYP2C9 < 10% CYP2C19
Biohasznosulás (%)	<5	18	<5	19–29	12	20
Abszorpció (%)	30	34	60–80	98	30	rapid
Felezési idő (óra)	2.9	1.3–2.8	2–3	0.5–2.3	15–30	20.8

A ma – Magyarországon is – forgalomban lévő statinok között nem találtak lényeges különbséget a vázizom-mellékhatások előfordulásának gyakoriságában [2, 3]. Ennek többek között az lehet az oka, hogy különböző tényezők befolyásolhatják kialakulásukat, mint például a statinok dózisa, a statinok szérumkoncentrációja, a citokróm (CYP) 450-en (különösen a CYP3A4-en) keresztüli statinmetabolizmus mértéke és a statinok felezési ideje. A statinok ezekben eltérnek egymástól (2. táblázat).

Az NLA 2006-ban megjelent összefoglalójában a következőket tartja szükségesnek figyelembe venni a statinkezelés alatti vázizomvédelemben [4]:

Szűrés

- A kiindulási CK-érték megmérése javasolt nagy mellékhatás-rizikóval rendelkező betegek körében (például vesebeteg, májbeteg, idős beteg, rizikót növelő gyógyszer vagy gyógyszerek szedése). Egyéb esetben nem szükséges a kezelés előtti CK-szint mérése.

- Panaszmentes beteg esetében nem szükséges a kezelés alatti CK ellenőrzése.

- Kezelés alatt ajánlott megmérni a CK szintjét, amennyiben a beteg izompanaszokat jelez.

- Ki kell zárni egyéb izomtünetekkel vagy CK-emelkedéssel járó betegségeket, illetve állapotokat (például hypothyreosis, trauma, görcsökkel járó betegség, infekció, erős fizikai aktivitás).

- Egyéb kockázati tényezőket, például egyes gyógyszerek szedését is figyelembe kell venni.

Teendők vázizomtünetek esetében

- Erős izompanaszok esetén – CK-emelkedéssel vagy a nélkül – a statinkezelés abbahagyása javasolt. Újabb statinkezelés csak a tünetmentesség után kezdhető el.

- Amennyiben az izompanaszok enyhék, vagy a beteg tünetmentes, és mérsékelt CK-szint-emelkedése van (<10-szerese a normális CK-szintnek), akkor a statinkezelés folytatható, akár dóziscsökkentés nélkül.

- Ha az izompanaszok enyhék, de a CK-emelkedés már kifejezett, a statinkezelés elhagyása javasolt.

- Ha a betegnek rhabdomyolysis van, a statinkezelés leállítása és hospitalizáció szükséges. A gyógyulást köve-

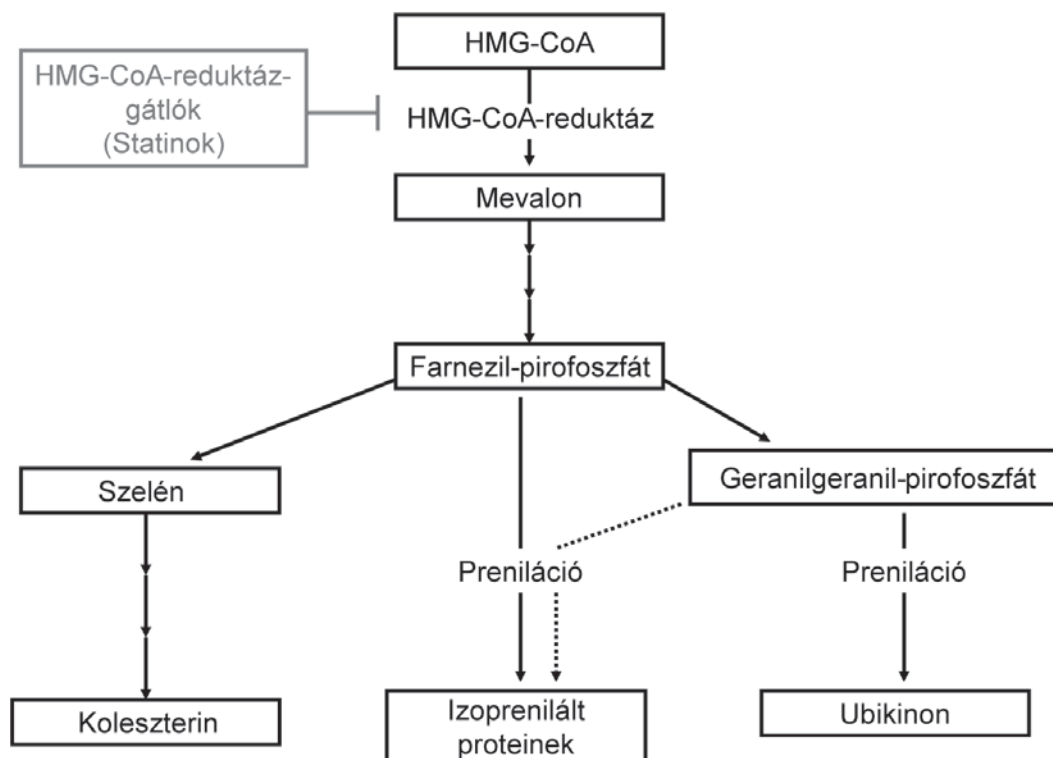
tően további statinkezelés csak a haszon/kockázat mérlegelésével kezdhető el újra.

A rhabdomyolysis pontos hatásmechanizmusa nem ismert, de feltételezhetően szerepet játszik kialakulásában a sarcolemmalis koleszterin csökkenése, a kicsi guanozintrifoszfát-kötő fehérjék alacsonyabb szintje, a myocellularis fitoszterolok emelkedése és a mitokondriális diszfunkció kialakulása is, amely valószínűleg az intramuscularis koenzim Q10 (CoQ10) szintjének csökkenése miatt következik be [5].

Az utóbbi években egyre nagyobb az érdeklődés a CoQ10-nek a myopathia megelőzésében, illetve kezelésében betöltött szerepével kapcsolatban. A CoQ10-et *Crane és munkatársai* fedezték fel 1957-ben [6]. A CoQ10 zsírban oldódó ubikinon, amely a sejtmembránok hidrofób részében helyezkedik el. Hozzávetőlegesen a fele exogén úton az étkezési zsírokkal jut be, míg a fennmaradó körülbelül 50% endogén úton a szervezetben szintetizálódik [5]. A CoQ10 a mitokondriumokban zajló oxidatív foszforiláció elektrontranszportjában vesz részt. Ennek következtében egyrészt a szabad gyökök által létrehozott oxidatív stresszt gátolja, másrészt aktiválja az antioxidáns aszkorbinsavat és tokoferolt. A statinok gátolják a farnesil-pirofoszfát és ezáltal – végső soron – a CoQ10 termelődését is (1. ábra). Ez a tény, valamint a CoQ10 mitokondriumban betöltött szerepe és a mitokondrium izomműködésben játszott kiemelkedő jelentősége vetette fel, hogy a statinok által létrehozott CoQ10-deficienciának szerepe lehet a myopathia statinkezelés közbeni kialakulásában [5, 7].

Az eddigi eredmények azt mutatják, hogy a statinok intramuscularis CoQ10-szintje dóziszfüggő, vagyis az alacsony adagban adott statinok – úgy tűnik – nem befolyásolják az izom CoQ10-koncentrációját [5]. Jelenleg sem tisztázott azonban, hogy az intramuscularis CoQ10-csökkenés statin indukálta myopathiához vezet-e, vagy fordítva, a statinmyopathia okoz mitokondriális CoQ10-szint-csökkenést.

Már több klinikai vizsgálat igazolta, hogy a CoQ10-terápia emeli a szérum CoQ10-szintjét statinkezeltek esetében [8]. Egymásnak ellentmondó eredmények jelentek meg viszont azzal kapcsolatban, hogy a CoQ10-kezelés megszünteti-e a myopathia tüneteit, vagy sem [5].



1. ábra | A koleszterin bioszintézise

Az előbbieken felsoroltak miatt az NLA – egyelőre – nem találta bizonyítottanak a CoQ10 adását myopathia megelőzésére, illetve a már kialakult tünetek csökkentésére sem [2]. További dupla vak-, nagy elemszámú, randomizált vizsgálatokat tart szükségesnek a kérdés végleges eldöntésére. Mindezek ellenére azonban azoknál a betegeknél – különösen a nagy vagy igen nagy cardiovascularis kockázatúaknál –, akiknek anamnézisében statinmyopathia szerepel, a CoQ10 adása – a statinkezelés fontossága miatt – mindenképpen megfontolandó [7].

Az Orvosi Hetilap jelen számában *Deme és mtsainak* „Maximális kezdő dózissal indított és heveny veseelégtelenséggel szövődött, simvastatin indukálta rhabdomyolysis: rizikófaktorok, patomechanizmus és kezelés egy eset kapcsán” című közleménye kiemelkedő jelentőségű, felhívja a figyelmet a statinkezelés esetleges buktatóira, jelen esetben az igen nagy cardiovascularis és rhabdomyolysis kockázatával rendelkező betegnél nem megfelelő dózisban indított simvastatinkezelés veseelégtelenséggel szövődött rhabdomyolysisére.

Magyarország morbiditási és mortalitási adatai cardiovascularis vonatkozásban még most is igen magasak, ezzel szemben a statinkezelés mértéke és a lipidcélértékek elérése sajnos elmarad a nemzetközi átlagtól [9]. Amennyiben viszont elérjük ezt a szintet, növekedhet a mellékhatás előfordulása is. Ezért ismételten hangsúlyozzuk *Deme és mtsai* figyelemfelkeltő munkájának jelentőségét.

Irodalom

- [1] Harper, C. R., Jacobson, T. A.: The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2007, 18, 401–408.
- [2] McKenney, J. M., Davidson, M. H., Jacobson, T. A. és mtsai: Final conclusion and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am. J. Cardiol.*, 2006, 97 (Suppl.), 89C–94C.
- [3] Bays, H.: Statin safety: an overview and assessment of the data – 2005. *Am. J. Cardiol.*, 2006, 97 (Suppl.), 6C–26C.
- [4] Thompson, P. D., Clarkson, P. M., Rosenson, R. S.: An assessment of statin safety by muscle experts. *Am. J. Cardiol.*, 2006, 97 (Suppl.), 69C–76C.
- [5] Marcoff, L., Thompson, P. D.: The role of Coenzyme Q10 in statin-associated myopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, 49, 2231–2237.
- [6] Crane, F. L., Hatefi, Y., Lester, R. L. és mtsai: Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. 1957. *Biochim Biophys. Acta*, 1989, 1000, 362–363.
- [7] Febér, J., Németh, E., Nagy, V. és mtsai: The preventive role of coenzyme Q10 and other antioxidants in injuries caused by oxidative stress. *Arch. Med. Sci.*, 2007, 3–4, 305–314.
- [8] Rákóczi K., Párdutz Á., Vécsei L.: A statinok csökkentik a plazma koenzim-Q10-szintjét a szervezetben. *Ideggyógy. Szle*, 2007, 60, 295–300.
- [9] Zámolyi K., Reiber I., Kalina Á.: A lipid terápia valósága – Reality 2004 versus 2007. *Cardiol. Hung.*, 2008, 38, 241–246.

(Ábel Tatjana dr.,
e-mail: drabelt@t-online.hu)