# A rozuvasztatin/acetilszalicilsav fix kombináció helye a mindennapi gyakorlatban

SIMONYI GÁBOR

A cardiovascularis betegségek hazánk vezető haláloki tényezői, ugyanakkor a megelőzhető és a kezelhető betegségeknél is jelentős arányban képviseltetik magukat. A cardiovascularis betegségek szekunder prevenciójában kiemelkedő szerepet játszanak a statinok és az acetilszalicilsav (ASA). Alkalmazási területeik szélesek, ugyanakkor a szekunder prevencióban számos közös cardiovascularis betegségben javasoltak. Az acetilszalicilsav-statin kombinációk közül ASA/rozuvasztatin kombináció mérsékelte legkifejezettebben – a többi statinhoz képest – a cardiovascularis betegségek kockázatát. Más vizsgálatok pedig a fix gyógyszer-kombinációk előnyeit emelték ki a cardiovascularis kockázatcsökkentésben.
Egy új, hazai fix kombináció, amely az ASA/rozuvasztatin fix kombinációját tartalmazza, kiemelkedő helyet vívhat ki magának a cardiovascularis betegségek szekunder prevenciójában.

**cardiovascularis prevenció, statin, acetilszalicilsav, fix kombináció, rozuvasztatin**

## THE PLACE OF ROSUVASTATIN/ACETYLSALICYLIC ACID FIXED COMBINATION IN THE DAILY PRACTICE

In Hungary, cardiovascular diseases are the leading cause of death; however, they have also a large share among preventable and treatable conditions. Statins and acetylsalicylic acid (ASA) play a prominent role in the secondary prevention of cardiovascular diseases. Their areas of application are wide, but at the same time, they are recommended for secondary prevention of many common cardiovascular diseases. Among acetylsalicylic acid and statin combinations, the ASA/rosuvastatin combination – if compared to other statins – reduced most significantly the risk of cardiovascular diseases. Other studies have highlighted the benefits of fixed drug combinations in cardiovascular risk reduction.
A new domestic fixed combination, containing that of ASA/rosuvastatin can claim a prominent position in the secondary prevention of cardiovascular diseases.

**cardiovascular prevention, statin, acetylsalicylic acid, fixed combination, rosuvastatin**

dr. SIMONYI Gábor (levelezési cím/correspondence): Dél-Budai Centrumkórház, Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere Központ/St. Imre Teaching Hospital, Center of Metabolism; H-1115 Budapest, Tétényi út 12–16. E-mail: bmbel3@gmail.com

Érkezett: 2023. november 18. Elfogadva: 2024. január 8.

https://doi.org/10.33616/lam.34.0061

Hazánkban évtizedek óta a cardiovascularis (CV) betegségek vezetik a morbiditási és a mortalitási statisztikákat, annak ellenére, hogy ebben az időszakban számos, jelentős lépés történt a CV betegségek megelőzése és kezelése területén. Gondoljunk csak például a statinterápia széles körű elterjedésére a primer és a szekunder prevencióban, illetve a coronariaintervenciók mindennapos gyakorlattá válására az érintett populációban.

Az elvesztett egészséges életévek – megelőzve a rosszindulatú daganatos betegségeket is – legnagyobb arányban (27,4%) a CV betegségek rovására írhatók. Ezen belül vezető helyen szerepel az ischaemiás szívbetegség, amely a CV betegségek miatt elvesztett életévek több mint a felére felelős *(1)*. A KSH adatai szerint a 2020-as standardizált halálozási ráta első helyén a keringésrendszer betegségei (I00–I99) állnak, 731,4/100 000 gyakorisággal, amely még a 2019-es adatnál (703,4/100 000) is magasabbnak bizonyult. 2020-ban 14 576-an haltak meg az ischaemiás szívbetegség különböző formáiban, amely önmagában a halálozás negyedéért felelős *(2)*. 2021-ben



Az alábbi dokumentumot magáncélra töltötték le az eLitMed.hu webportálról. A dokumentum felhasználása a szerzői jog szabályozása alá esik.

a háziorvosi szolgálathoz bejelentkezettek 14,19% arányban szenvedtek ischaemiás szívbetegségben *(3)*.

## A cardiovascularis betegségek szekunder prevenciója

### Acetilszalicilsav

Akut szívizominfarktust követően vagy más CV betegségekben már az 1970-es, 1980-as években igazolták az acetilszalicilsav (ASA) hasznosságát *(4)*. Akut coronariaszindrómában az ASA nélkülözhetetlen terápiás elem, egy kezdeti telítő dózist (150–300 mg per os) követően 75/100 mg/nap a fenntartó adag *(5)*. Cardiovascularis betegségekben az ESC legfrissebb, 2021-es prevenciós irányelvében kis dózisú ASA-t javasolnak (75–100 mg/nap) a legerősebb (IA) ajánlással. Az ASA ciklooxigenáz-1-gátló hatása konzisztens és megbízható adherens betegeknél *(6)*. Akut coronariaszindrómában az ASA-terápián felül 12 hónap időtartamig ajánlott egy P2Y12-gátló (prasugrel, ticagrelor vagy clopidogrel) adása, hacsak nem áll fenn valamilyen kontraindikáció vagy rendkívül magas vérzéses kockázat *(7)*. A legújabb akut coronariaszindróma (ACS) guideline a kettős thrombocytaaggregáció- (TAG-) gátlás után az ASA-t ajánlja (I. osztály) *(8)*. Krónikus coronariaszindrómában egy tervezett percutan coronaria-angioplasztika (PCI) után 75–100 mg/nap ASA javasolt stentelést követően (IA). Az ASA kiegészítésére a megfelelő telítés (vagyis 600 mg vagy >5 nap fenntartó dózis) után coronaariastentelést követően 6 hónapon át az alkalmazott stent típusától függetlenül clopidogrel javasolt, kivéve, ha életveszélyes vérzés kockázata vagy kialakulása miatt rövidebb időtartam (1–3 hónap) javasolt (IA) *(6, 7)*. Krónikus coronariaszindróma, szekunder prevencióban napi 75–100 mg ASA javasolt olyan betegekben, akik koraábban myocardialis infarktuson vagy revascularisatión estek át *(6, 7)*.

Tünetekkel járó alsó végtagi érbetegségben (PAD) az ASA csökkenti a major CV (nem halálos akut myocardialis infarktus és stroke + CV halál) események kockázatát *(9)*. Stroke-ban, vagy TIA-ban szenvedő betegek szekunder prevenciójára az ajánlások alacsony dózisú (100 mg/nap) ASA-kezelést javasolnak. Az ASA adása további előnyöket nyújthat ebben a betegcsoportban, mivel csökken a szívinfarktus és a hirtelen halál kockázata *(10, 11)*.

Az ASA primer prevencióban is adható, bár jóval szűkebb indikációs körben és evidenciával. ASA primer profilaxisra az alábbi esetekben mérlegelhető: diabetes mellitus és magas vagy nagyon magas CV kockázat esetén aszpirin alkalmazása megfontolható (II/b evidenciaszint) *(6, 7)*. A gyógyszer alkalmazási előiratában *(12)* az alábbi indikáció szerepel: „A készítmény cardiovascularis rizikófaktorok csökkentésére javallt 45 és 79 év közötti férfiak és 55 és 79 év közötti nők esetében, amikor a terápiás előny felülmúlja a gastrointestinalis haemorrhagia fokozott kockázatából eredő veszélyt."

### Rozuvasztatin

A 2019-es ESC/EAS közös lipid ajánlásban kiemelten szerepel, „az alacsonyabb a jobb" elv az LDL-koleszterin-szint esetében. A nagyon nagy cardiovascularis kockázattal járó esetekben a korábbi 1,8 mmol/l alatti LDL-koleszterin-célértéket 1,4 mmol/l alá csökkentették (a célérték kiegészült az LDL-koleszterin-szint 50%-os csökkentésének az igényével is), miközben a legnagyobb kockázatú betegek esetében már 1,0 mmol/l alatti LDL-koleszterin a célérték. A nagy cardiovascularis kockázatúakban az LDL-koleszterin-szint legalább 50%-os csökkenés szükséges a kiindulási értékhez képest, a 1,8 mmol/l alatti cél mellett.

A statinok, ezen belül a rozuvasztatin dózisdependens módon hatnak az atheroscleroticus cardiovascularis betegségekre. Minél nagyobb az abszolút LDL-koleszterin-szint-mérséklődés, annál kifejezettebb a cardiovascularis kockázatcsökkenés. A rozuvasztatin szintetikus statin, amely a koleszterinszintézis kulcsenzimét, a hidroxi-metil-glutaril-koenzim-A (HMG-CoA) reduktázt gátolja, de a többi statintól eltér abban, hogy egy poláris metil-szulfonamid csoportjának köszönhetően egyedi módon kötődik az enzimhez. Emiatt sokkal erősebb gátló hatást tud kifejteni, ezért nem véletlen, hogy nagy hatékonyságú statin. A rozuvasztatin hatásos és biztonságos a primer és a szekunder CV prevencióban *(13–15)*.

## Az ASA/statin együttes adásának hatása a cardiovascularis prevencióban

Mind az ASA, mind a statinok jelentős szerepet játszanak a CV prevencióban, ugyanakkor nem álltak rendelkezésünkre olyan vizsgálatok, amelyek ezek együttes adásának előnyeit elemezték volna. Ezt a hiány pótolta egy friss kutatás, amelyben az egyesült államokbeli NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys) 2011–2018 közötti adatait használták fel, 3778 személy adatait elemezve *(16)*. A vizs-



Az alábbi dokumentumot magáncélra töltötték le az eLitMed.hu webportálról. A dokumentum felhasználása a szerzői jog szabályozása alá esik.

*1. táblázat. A statin nélküli ASA és az ASA + statin kombinációk hatása az egyes cardiovascularis események kockázatára (14)*

| Szívbetegségek kezelése | Szívelégtelenség (95% CI) | Coronariabetegség (95% CI) | Angina pectoris (95% CI) | Akut szívizominfarktus (95% CI) | Stroke (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|
| ASA statin nélkül | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 |
| atorvasztatin és ASA együtt | 0,51 (0,34, 0,77)** | 0,28 (0.19, 0.39)*** | 0,37 (0.23, 0.59)*** | 0,37 (0,26, 0,54)*** | 0,90 (0,60, 1,35) |
| lovasztatin és ASA együtt | 0,91 (0,39, 2,13) | 0,50 (0.26, 0.96)* | 0,64 (0,26, 1,60) | 0,74 (0,368, 1,482) | 0,63 (0,33, 1,22) |
| pravasztatin és ASA együtt | 0,60 (0,36, 1,02) | 0,38 (0,24, 0,60)*** | 0,34 (0,19, 0,60)*** | 0,47 (0,297, 0,749)*** | 0,58 (0,36, 0,92)* |
| rosuvasztatin és ASA együtt | 0,47 (0,27, 0,84)* | 0,24 (0,15, 0,39)*** | 0,24 (0,13, 0,42)*** | 0.30 (0,189, 0,488)*** | 0,98 (0,54, 1,81) |
| szimvasztatin és ASA együtt | 0,65 (0,42, 0,99)* | 0,40 (0,28, 0,57)*** | 0,42 (0,26, 0,67)*** | 0,48 (0,334, 0,685)*** | 1,07 (0,71, 1,62) |

*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001

gálatban résztvevők szociodemográfiai adatainak és cardiovascularis kockázati tényezőinek figyelembevételével elvégzett elemzésben azt találták, hogy – az ASA önmagában történő alkalmazáshoz képest – az ASA/statin kombináció sokkal előnyösebb a cardiovascularis prevencióban. A szerzők igazolták, hogy a ASA-hoz képest az ASA/atorvasztatin 57%-kal (HR = 0,43, 95% CI 0,33–0,57, p < 0,001), az ASA lovasztatin 31%-kal (HR = 0,69, 95% CI 0,42–1,13, NS), az ASA/pravasztatin 56%-kal (HR = 0,44, 95% CI 0,31–0,62, p < 0,001), az ASA/rozuvasztatin 76%-kal (HR = 0,34, 95% CI 0,23–0,50, p < 0,001), míg az ASA/szimvasztatin 36%-kal (HR = 0,64 95% CI 0,49–0,84, p < 0,01) csökkentette a CV betegségek kialakulásának a kockázatát. A szerzők kiemelték, hogy – a többi statinhoz képest – az ASA/rozuvasztatin kombináció mérsékelte legkifejezettebben a CV betegségek kockázatát, amelybe beletartozott a coronariabetegség, a szívelégtelenség, az angina pectoris és az akut szívizominfarktus is *(1. táblázat)*.

## Fix kombinációk a terápiahűség javításában

A gyógyszerszedés adaherenciájának javítása nagyobb hatást gyakorol a betegség végkimenetelére, mintha egy másik terápiára térnénk át *(17)*. A hazai statinadherencia meglehetősen alacsony, az egyéves perzisztencia egy vizsgálatban 23,84%-nak bizonyult *(18)*. A nemzetközi irodalomban az ASA-adherenciát 72–92%-nak találták a primer és a szekunder prevencióban. Az ASA adherenciáról hazai adatok nem állnak rendelkezésre, de vélhetően ennél lényegesen kedvezőtlenebbek lehetnek *(19)*. A napi egyszer adható fix kombinációk (FDC) számos vizsgálat szerint növelik a betegadherenciát, és ez jelentősen javítja a CV betegségek prognózisát *(20)*. Egy nemrég publikált metaanalízisben *(21)*, amelyben három nagy randomizált, kontrollált vizsgálatot (TIPS-3, HOPE-3, és PolyIran) vontak be, és ahol fix gyógyszer-kombinációt/polypillt alkalmaztak, az ASA additív hatását tanulmányozták a különböző végpontok szempontjából. Az eredmények igazolták, hogy a fix gyógyszer-kombinációk (FDC) minden esetben kedvezőbbnek bizonyultak a CV végpontok kockázata vonatkozásában, amelyek azonban az ASA-t tartalmazó kombinációknál még kifejezettebbek voltak. E hatások függetlennek bizonyultak a lipid- és a vérnyomásértékektől, illetve nem függtek attól sem, hogy a betegek szenvedtek-e diabetesben vagy elhízásban, illetve attól sem, hogy dohányoztak-e. A metaanalízis eredményeit összegezve a szerzők megállapították, hogy az FDC kezelési stratégia jelentősen csökkenti – a különböző kardiometabolikus kockázati tényezőktől függetlenül – a különböző CV betegségek, így a szívizominfarktus, a cardiovascularis halál, a stroke, a revascularisatio szükségességét a primer prevencióban.

## Az ASA + rozuvasztatin FDC lehetséges helye, előnyei a mindennapos hazai gyakorlatban

Az ASA + rozuvasztatin FDC helyét az aktuális ajánlások, illetve az alkalmazási előiratokban szereplő indikációk határozzák meg. Az atheroscleroticus betegségek szekunder prevenciójában széles körben alkalmazható az ASA + rozuvasztatin fix kombináció, mivel mind a két készítménynél szerepelnek az ide vonatkozó indikációs területek.

### Közös alkalmazási területek

Az ischaemiás szívbetegség minden formája, különösen akut myocardialis infarktus vagy coronariarevascularisatio (PCI vagy bypassműtét) után, TIA, stroke után és tünetekkel járó perifériás érbetegségben. A legújabb ACS guideline *(8)*



Az alábbi dokumentumot magáncélra töltötték le az eLitMed.hu webportálról. A dokumentum felhasználása a szerzői jog szabályozása alá esik.

a kettős TAG-gátlás után egyértelműen ASA-t javasol (I. osztály), ezért a mindennapos gyakorlatban már az ACS kezdetétől indulhat az ASA + rozuvasztatin fix kombináció, és szükség esetén kiegészíthető akár a megfelelő dózisú rozuvasztatin/ezetimib fix kombinációval. Az ASA + rozuvasztatin fix kombináció alkalmazásának persze lehetnek korlátai is, mivel a lipidcélértékek elérése sokszor csak a legnagyobb dózisú statinnal lehetséges vagy ezetimibbel történő szabad vagy fix kombinációban érhető el. Ugyanakkor a terápia indítására ekkor is alkalmas lehet az ASA + rozuvasztatin fix kombináció.

## Összefoglalás

A CV betegségek hazánkban a vezető morbiditási és mortalitási tényezők. E betegségek szekunder prevenciójában alapvető szerepet játszanak az ASA és a statinok (utóbbiakon belül a nagy intenzitású rozuvasztatin). Igazolt, hogy az FDC-k alkalmazása javítja az adherenciát, ezért az ASA + rozuvasztatin fix kombinációt szedők együttműködése is várhatóan magasabb lesz a hatóanyagokat külön-külön alkalmazókhoz. A javuló adherencia jelentős egészségnyereséggel jár, amelynek kedvező nemzetgazdasági kihatásai sem elhanyagolhatók.

## Irodalom


1. *Vitrai J, Bakacs M, Varsányi P*. Hazai egészség-pillanatkép, 2017. *Egészségfejlesztés 2017;58(4):59-75. https://doi.org/10.24365/ef.v58i4.211*
2. *https://www.ksh.hu/stadat_files/nep/hu/nep0059.html, hozzáférés: 2023. 10.14.*
3. *https://www.ksh.hu/stadat_files/ege/hu/ege0024.html hozzáférés: 2022. 10.14.*
4. *Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group*. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J 2021;42(14):1289-367. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575*
5. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *Br Med J (Clin Res Ed) 1988;296:320-31. https://doi.org/10.1136/bmj.296.6618.320*
6. *Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group*. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J 2021;42(34):3227-337. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484*
7. *Herszényi L, Aradi D, Békássy Sz, et al*. Gasztroenterológiai-kardiológiai multidiszciplináris konszenzus a hatékony gasztroprotekció szükségességéről antitrombotikus kezelés alkalmazásakor: A Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Magyar Kardiológusok Társaságának közös állásfoglalása. *Cardiologia Hungarica 2023;53:150-9. https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2023.53.2.150*
8. *Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al, ESC Scientific Document Group*. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J 2023;44(38):3720-826. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191*
9. *Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al, ESC Scientific Document Group*. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteriesEndorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J 2018;39:763-816. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095*
10. *Peters RJ, et al*. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation 2003;108:1682-7. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000091201.39590.CB*
11. *Bartolucci AA, Tendera M, Howard G.* Meta-analysis of multiple primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol 2011;107(12):1796-801. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.02.325*
12. *https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=201638*
13. *Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al, ESC Scientific Document Group*. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J 2020;41:111-88. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455*
14. *Meor Anuar Shuhaili MFR, Samsudin IN, Stanslas J, et al*. Effects of different types of statins on lipid profile: A perspective on Asians. *Int J Endocrinol Metab 017;15(2):e43319.*
15. *Luvai A, Mbagaya W, Hall AS, et al.* Rosuvastatin: a review of the pharmacology and clinical effectiveness in cardiovascular disease. *Clin Med Insights Cardiol 2012;6:17-33. https://doi.org/10.4137/CMC.S4324*
16. *Liu T, Zuo R, Wang J, et al*. Cardiovascular disease preventive effects of aspirin combined with different statins in the United States general population. *Scientific Reports 2023;13:4585. https://doi.org/10.1038/s41598-023-31739-w*
17. *Simonyi G, Kollár R*. A beteg-együttműködés jelentősége a cardiovascularis terápiában. *Orvosi Hetilap 2013;154:883-8. https://doi.org/10.1556/OH.2013.29624*
18. *Simonyi G*. A statin- és a fibrátterápia perzisztenciája Magyarországon. *Metabolizmus 2016;14:100-3.*
19. *Duffy D, Kelly E, Trang A, et al*. Aspirin for cardioprotection and strategies to improve patient adherence. *Postgrad Med 2014;126:18-28. https://doi.org/10.3810/pgm.2014.01.2721*
20. *Webster R, Murphy A, Bygrave H, et al*. Implementing fixed dose combination medications for the prevention and control of cardiovascular diseases. *Glob Heart 2020;15(1):57. https://doi.org/10.5334/gh.860*
21. *Joseph P, Roshandel G, Gao P, et al, Polypill Trialists' Collaboration*. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet 2021;398:1133-46. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01827-4*




Az alábbi dokumentumot magáncélra töltötték le az eLitMed.hu webportálról. A dokumentum felhasználása a szerzői jog szabályozása alá esik.