

A SAMSON nyomán: statinintolerancia, nocebohatás, adherencia

Márk László¹, Reiber István², Bajnok László³, Paragh György⁴

¹Békés Megyei Központi Kórház Pándy Kálmán Tagkórház, Kardiológia Osztály, Gyula

²Fejér Megyei Szt. György Egyetemi Oktató Kórház, Székesfehérvár

³Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Endokrinológiai és Anyagcsere Tanszék, Pécs

⁴Debreceni Egyetem, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

Levelezési cím:

Dr. Márk László, Békés Megyei Központi Kórház Pándy Kálmán Tagkórház, Kardiológia Osztály
5700 Gyula, Semmelweis u. 1. E-mail: dr.mark.laszlo@gmail.com

Klinikai vizsgálatok sora igazolja a lipidcsökkentő kezelés kedvező hatását az ateroszklerózis folyamatára és a kardiovaszkuláris események gyakoriságára, ennek megfelelően a preventív kezelési irányelvekben kitüntetett szerepet kap az antilipémiás terápia. A legújabb európai dyslipidaemiaajánlásban a korábbinál alacsonyabb LDL-koleszterin-célértéket tűztek ki. A számos bizonyíték és a guideline-ok előírásai ellenére a lipidcsökkentés minősége, a célértékek elérése világszerte nem megfelelő. Mik lehetnek az inercia okai? A betegek részéről a mellékhatások jelentkezése egy együttműködést rontó tényező. A statinintoleranciát 10-15%-os gyakoriságúnak vélik. A statinok szedése kapcsán sok beteg panaszok izomfájdalomra, de ennek tényleges összefüggése a gyógyszerekkel lényegesen ritkább, mint ahogy a betegek tünete alapján látszik. Az elsősorban a mellékhatásokra tervezett STOMP-tanulmányban statinnaiv betegekben 80 mg atorvastatint szedőkön 9,4%, a placebo csoportban 4,6% volt a myalgia előfordulása. A klinikai végpontú HOPE-3-ban 10 mg rosuvastatint szedőkön 5,8%, a placeboágon 4,7% volt az izompanaszok gyakorisága. A közelmúltban bemutatott, nagyon jól tervezett, randomizált, kettős vak elrendezésű SAMSON-vizsgálat szerint a statinszedéskor előforduló panaszok 90%-a nem a gyógyszerhatás következménye. A betegek adherenciájának javítása folyamatos oktatással, elektronikus eszközök alkalmazásával, a kezelés egyszerűsítésével történhet. A jobb lipidcsökkentés eléréséhez a folyamat másik szereplőjének, az egészségügyi személyzetnek is optimalizálni kellene a hozzáállását.

Kulcsszavak: irányelvek, statin, ezetimib, célérték, adherencia

Tracing the SAMSON: statin intolerance, nocebo effect, adherence

Series of clinical studies proved the beneficial effect of lipid lowering therapy on the process of atherosclerosis and the frequency of the cardiovascular events, and according to these it plays an awarded role in the preventive treatment recommendations. In the most recent European dyslipidemia guidelines a lower LDL-cholesterol target has been established. Despite the many evidence and the guidelines' recommendations, the quality of lipid-lowering and also the goal attainment rate is inadequate. What are the reasons of the inertia? From the patients' side the appearance of the different side effects is a factor for decreasing their compliance. The statin intolerance is believed to occur in 10-15% of cases. Many patients complain of muscle pain when taking statins, but the actual relation with medications is significantly less common than it appears based on the patients' symptoms. The STOMP study was designed to examine the side effect, in the statin naive patients the occurrence of myalgia in the group taking 80 mg atorvastatin was 9.4%, in the placebo group 4.6%. In clinical endpoint HOPE-3 study, the incidence of muscle pain was 5.8% in case of patients taking 10 mg rosuvastatin and 4.7% for placebo group. According to a recently presented, very well-designed, randomized, double-blind SAMSON study, 90% of complaints that occur when taking statins are not due to a drug effect. Improving the patients' adherence might be achieved through continuous education, the use of electronic devices, and simplifying the treatment. To attain a better quality of lipid level reduction, the attitude of the medical staff related to therapy should also be optimized.

Keywords: guideline, statin, ezetimibe, lipid goals, adherence

A kézirat 2020. 12. 19-én érkezett a szerkesztőségbe, 2021. 02. 04-én került elfogadásra.

Az atheroszklerózis, egy korán, gyakran már gyermekkorban elkezdődő betegség. Nem invazív vizsgálatok azt igazolták, hogy szubklinikus formája középkorú férfiakon 71%-ban, nőkben 43%-ban fordul elő (1). Kialakulásának és progressziójának jól ismert rizikófaktorai vannak, amelyek közül az egyik legfontosabb a magas koleszterinszint. Ennek jelentőségét elviekben mindenki elfogadja, de a mögötte álló számos bizonyíték ellenére az irányelvek által előírt mértékű lipidcsökkentés az orvosi gyakorlat mostohagyermoike (2, 3, 4).

Lipidek és lipoproteinek szerepe az atheroszklerózisban

A koleszterin és a triglicerid (TG) a legfontosabb lipidek, ezek szállítása lipoproteinek formájában történik. Egy lipoprotein különböző mennyiségű koleszterinből és TG-ből, valamint egy apolipoprotein-B100 (apoB) molekulából áll. Amikor a májból a vérplazmába kerül, VLDL-nek (very low density lipoprotein) hívjuk, a vérben a lipoprotein-lipáz nevű enzim a TG-tartalmat, ami az energia szolgáltatásban kerül felhasználásra és tárolásra, gyors iramban és fokozatosan eltávolítja róla, és VLDL remnant részecskévé lesz. Nagyon lényeges annak megértése, hogy a VLDL-részecske, remnant részecske, LDL-részecske az ApoB100-nak a keringésben lévő különböző metabolikus állapotban lévő lipoproteinjei. A 70 nm-nél kisebb lipoprotein-partikulák átjutnak az endothelrétegen. Az érfalba került ApoB lipoprotein módosult, oxidált LDL formáját, annak koleszterinjét a makrofágok felveszik és elindul, illetve progrediál az atheroszklerózis (1, 5).

Az utóbbi időben, az irodalomban sok szó esik a lipoprotein (a)-ról [Lp(a)], amely az atheroszklerózis különálló, genetikailag meghatározott kockázati tényezője. Az Lp(a) lényegében egy olyan LDL, amelyen egy apolipoprotein (a) fehérjelánc is van. A szerepe az atheroszklerózisban az LDL-koleszterinjéhez (LDL-C) hasonló, de amíg ez utóbbi csökkentésének haszna a kardiovaszkuláris kockázat mérséklésében sokszorosán igazolt, az Lp(a) esetében még hiányoznak a nagy klinikai tanulmányok. Az Lp(a) szintjét a PCSK9-gátlók jelentősen tudják csökkenteni és előrehaladott klinikai vizsgálatok folynak az Lp(a) mRNS-en át ható antiszensz oligonukleotiddal, amelynek adása akár 80%-os csökkenést is eredményezhet (6). Az európai dyslipidaemia-irányelv szerint mindenkinek egyszer életében érdemes lenne az Lp(a) szintjét meghatározni (7). Ez különösen akkor lenne fontos, ha kiterjedt atheroszklerózis mögött nem áll magas LDL-C.

Lipidcsökkentés a kezelési ajánlásokban

A lipidcsökkentés jelenleg érvényes ajánlásait az Európai Kardiológusok Társasága és az Európai Athero-

sclerosis Társaság 2019 szeptemberében adta ki (1. táblázat). Erre a frissítésre, bár a korábbi irányelvek csak három évvel korábban jelentek meg, azért volt szükség, mert időközben sok olyan klinikai vizsgálati eredmény látott napvilágot, amelyek módosítást tettek szükségessé. Finomítottak a kockázatbesoroláson is, de a legjelentősebb változás az LDL-C célértékeinek leszállítása volt. Igen nagy kockázat esetén 1,4 mmol/l, nagy kockázatban 1,8 mmol/l lett a megkívánt szint, és emellett mindkét kategóriában elvárás az LDL-C kiinduláshoz képest legalább 50%-os csökkenése. Igen nagy kockázat esetén, ha 2 éven belüli recidív éresemény fordul elő, 1,0 mmol/l LDL-C elérését ajánlják (IIb/B). Közepes kockázat esetén 2,6, kis kockázatban 3,0 mmol/l az LDL-C célértéke (2. táblázat) (7).

A lipidcélértékek elérésének aránya nem megfelelő, a lehetőségekhez képest lényegesen kisebb mértékű úgy Magyarországon, mint Európában és az egész világon. A kérdéssel foglalkozó legújabb vizsgálatban, a Davinci-ben 2039 igen nagy kockázatú, ismert érbeteg vett részt, az 1,8 mmol/l célértéket 39%, 1,4 mmol/l-t 18% ért el. A betegek 9,3%-a kapott statin + ezetimib

1. TÁBLÁZAT. Az EAS/EAS 2019 lipidajánlás legfontosabb elvei és új koncepciói

A lipidcsökkentés elveinek betartásában egy lassan javuló trend van, de még nagyon hosszú az út, hogy a kezeléstről igazolt egészségi nyereséget maximálisan kihasználjuk.

Alapelvek

Az atheroszklerózis kialakulásának és progressziójának kulcsszereplője az LDL-molekula.

Mindegy, hogy mivel csökkentjük az LDL-koleszterint, a csökkenés mértéke számít, egységnyi csökkentésre hasonló mértékű kardiovaszkuláris eseménycsökkenés várható („minél alacsonyabb, annál jobb”).

A gyógyszeres kezelésben az első évben a nyereség fele annyi, mint a következő években és ezt követően azonos marad hosszú távon („minél hosszabb ideig tart, annál jobb”).

A genetikai vizsgálatok azt támasztják alá, hogy a veleszületetten alacsonyabb LDL-koleszterin várható nyeresége két és félszer nagyobb, mint a gyógyszeres, mert az születéstől hat („minél korábban, annál jobb”).

Nincs különbség a lipidcsökkentéssel elérhető nyereség tekintetében a betegek különböző állapotai között (életkor, nem, diabétesz, dohányzás vagy hipertónia fennállása, kiindulási koleszterinszint).

Minél nagyobb kockázatú a beteg, annál nagyobb az elérhető nyereség.

A betegadherencia javítása fontos feladat. A klinikai vizsgálatokban tapasztalt nyereség csak akkor valósul meg, ha a betegeknek előírás szerint felírjuk a gyógyszereket és be is szedik azokat.

Az új irányelvekben a három legfontosabb új koncepció

- kezdjük el a kezelést minél korábban,
- legyen a kezelés minél intenzívebb,
- ha nem értünk el célértéket, használjunk kombinációs terápiát.

2. TÁBLÁZAT. Az ESC/EAS 2019. évi lipidirányelveinek célértékei a különböző kockázati kategóriákban

| Kockázat | LDL-C-cél | Osztály | Szint |
|-----------------------------|--|------------|------------|
| Igen nagy + recidív esemény | <1,0 mmol/l | IIb | B |
| Igen nagy | <1,4 mmol/l + legalább 50%-os csökkentés | I | A-C |
| Nagy | <1,8 mmol/l + legalább 50%-os csökkentés | I | A |
| Közepes | <2,6 mmol/l | IIa | A |
| Kicsi | <3,0 mmol/l | IIb | A |

kombinációt, közülük 54% érte el az 1,8, és 21% az 1,4 mmol/l LDL-C-célértéket (8).

Felmerülhet az a kérdés, hogy van-e értelme az igen nagy kockázatú kategóriában a 1,8 mmol/l-t 1,4 mmol/l-re levinni (vagy minősített esetben 1,0-re), amikor a korábbi célértékek elérése is kívánivalót hagy maga után szerte Európában. Ha csupán a betegek harmada éri el az 1,8 mmol/l-t, miért szállítjuk azt lejjebb? Nem a gyakorlat határozza meg az irányelveket! Ha klinikai vizsgálati bizonyíték van rá, hogy az alacsonyabb LDL-C elérésével szignifikánsan javíthatók a betegek életkilátásai, ezek alkalmazását ajánlani kell.

Az európai előírások figyelembevételével 18 magyar orvosi társaság részvételével születtek meg 2020. november 27-én a VIII. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencián az új hazai ajánlások, amelyek teljes mértékben harmonizálnak az európaiakkal.

A lipidcsökkentés nemkívánatos hatásai: izomtünetek, statinintolerancia, diabetogén hatás

A statinok gyakran felírt gyógyszerek, adásuk a populáció több mint felének indokolt lenne. Előírás szerinti szedésük különösen fontos ismert érbetegekben. Általában jól tolerált gyógyszercsoport, de a betegek 10-15%-a intoleranciát jelez, ugyanakkor csak kevesebb mint egy százalék azon esetek száma, amikor komoly mellékhatás alakul ki, ami legtöbbször izompanasz (9).

Izompanaszok

A statinszedéshez köthető leggyakoribb nemkívánatos hatás az izomfájdalom (muscle symptoms, myalgia, statin-associated myalgia/myopathy = SAMS), aminek hátterében azt feltételezik, hogy a statinok csökkenthetik a mitokondriumok szintjén az energia felhasználását, módosíthatják az izomfehérjék lebontását (10). Az izomfájdalommal foglalkozó európai ajánlás szerint a statinintolerancia fennállása akkor valószínűsíthető, ha a fájdalom statinszedésre lép fel és a gyógyszer felfüggesztésére szűnik, a gyógyszer adására ismételtelen jelentkeznek, valamint három különböző statin kis adagjaival is kiváltható (10). A napjainkban általában adott atorvasztatin és rosuvasztatin kis dózisa, vagy heti egy vagy két alkalommal való adása is megkísérélhető, és szükség esetén ezetimibbel való kombinálás lehet szükséges,

vagy PCSK9-gátló adása. A bempedonsav egy olyan lipidcsökkentő gyógyszer, amely a koleszterinszintézis másik lépcsőjén hat, mint a statinok. A rövidesen forgalomba kerülő szer egy prodrug, csak a máj tudja aktivvá tenni, emiatt az izomtünetek jelentősen ritkábbak. Így statinintoleranciában is adható, kombinálható ezetimibbel, és részleges intolerancia esetén statinokkal is (11).

Statinintolerancia klinikai vizsgálatokban

A statin mellett fellépő izompanaszok a szer szedésével való tényleges összefüggése lényegesen ritkább, mint ahogy a betegek tüneteinek alapján látszik (10). A STOMP-tanulmányban (Effects of Statins on Muscle Performance) 420 statinnaiv beteg kapott 80 mg atorvasztatin vagy placebót, a myalgia előfordulása 9,4% volt a statin, 4,6% a placebocsoportban, és nem találtak különbséget izomerő és terhelhetőség tekintetében (12). Hangsúlyozandó, hogy itt korábban statint nem kapó betegeket vizsgáltak. A klinikai végpontú HOPE-3-vizsgálatban a 10 mg rosuvasztatin szedők 5,8%-ának, a placebót szedők 4,7%-ának volt izompanasza (13). A nagy betegszámú, statinhatást vizsgáló tanulmányoknak myalgia szempontjából az a hátránya, hogy azokat a betegeket eleve nem vonják be a vizsgálatokba, akiknél a korábbi statinszedés mellett panasz jelentkezett.

PCSK9-gátlókkal, igazolt statinintoleranciában (legalább két statint nem tudtak szedni, az egyiket a legkisebb ajánlott dózisban sem) végzett klinikai vizsgálatok is rámutattak arra, hogy nem minden izompanasz a statinkezeléstől származott.

Az ODYSSEY ALTERNATIVE-tanulmányban, a beválasztott betegeket még a bevonáskor 2:2:1 arányban alirocumab, ezetimib és 20 mg atorvasztatin-csoportba osztották kettős vak módszerrel. Ebben a vizsgálati szakaszban a 63 főből álló atorvasztatinágban (ahol az ismert intoleráns beteg nem tudta, hogy mit szed) 22%-ban kellett a vizsgálatot megszakítani izomfájdalmak miatt, az alirocumab esetében 16%, az ezetimibcsoportban 20% volt a megszakítási arány (14). Az ugyancsak statinintoleráns betegekben végzett GAUSS-3 (Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects) vizsgálat bevezető fázisában minden beteg kapott kettős vak körülmények között 20 mg atorvasztatin vagy placebót és az atorvasztatin az olyan betegek közel 60%-a tudta szedni, akik korábban, a rutin kezelési gyakorlatban legalább két statinra intoleránsnak bizonyultak (15).

Nocebohatás

A statinokkal szembeni negatív attitűd része a nocebohatás. Ezt a kifejezést 1961-ben vezették be a „placebo” párjaként (16). A nocebohatás nem a gyógyszerek hatásával vagy toxicitásával összefüggő objektívizálható mellékhatás, hanem pszichén keresztül ható agyi, testi vagy viselkedésbeli változás. Az ASCOT LLA-alapvizsgálatban 10 mg atorvastatin és placebo hatását hasonlították össze randomizált, kettős vak körülmények között. Ennek lezárta után a betegeknek felajánlották a statin szedését nyílt vizsgálat keretében (az orvosok is és betegek is tudták, hogy ki szed statint, és volt gyógyszer nem szedő csoport is). A nem kívánt hatásokat mind a kettős vak, mind a nyílt szakaszban rögzítették. Az izomfájdalmak gyakoriságában nem volt különbség a két csoport között a tanulmány kettős vak szakaszában (az atorvastatincsoportban 298 eset 2,03% évente, a placeboágon 283, 2,0% (OR: 1,03 [95% CI: 0,88–1,21]; p=0,72). Ugyanakkor a nyílt fázisban, a statin szedésének ismeretében, szignifikánsan többen panaszkodtak izommellékhatásra (évente 161, 1,26% a statint szedők között és 124, 1,00% a nem szedők között; OR: 1,41 [1,10–1,79]; p=0,006) (17). A vizsgálat ugyanazon a betegen, ugyanazon atorvastatinadaggal történt vak és nyílt elrendezésben, és jól szemlélteti a nocebohatást: amikor a betegek biztosan tudták, hogy statint szednek, gyakrabban voltak izompanaszaik.

A statinok nocebohatásának jó példája a SAMSON-tanulmány (18).

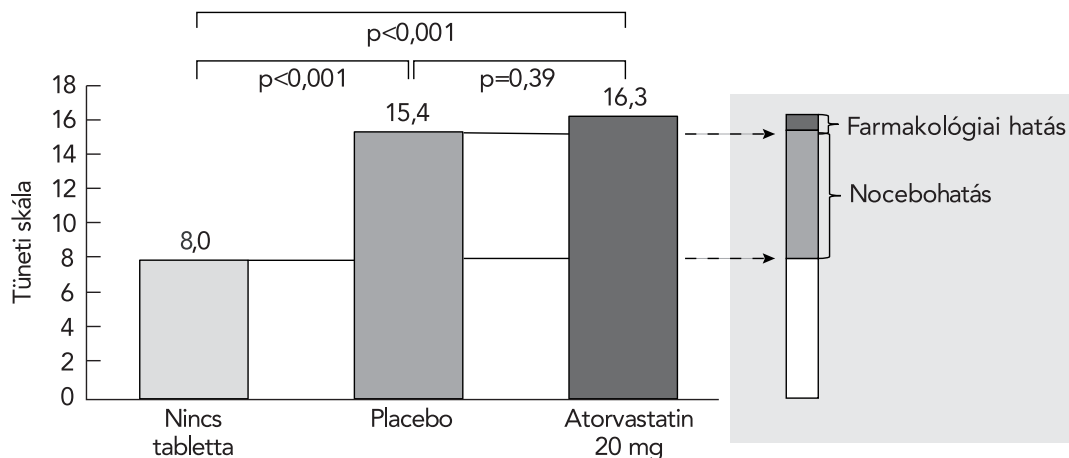
A statinintolerancia és a nocebohatás új klinikai vizsgálata: SAMSON

Az Egyesült Királyságban történt SAMSON- (Self-Assessment Method for Statin Side-effects Or Nocebo) vizsgálat 2020 őszen került bemutatásra az American Heart Association kongresszusán. A tanulmány kettős vak módszerrel 60 olyan betegen indult, akik korábban

mellékhatás miatt abbahagyták a statinszedést, 49 fő fejezte azt be. A betegek 12 hónapig voltak a vizsgálatban, havi váltásban szedtek placebót, vagy statint, vagy nem kaptak semmit. Naponta pontoszták a tüneteik intenzitását okostelefonon. A gyógyszermentes hónapokban a tüneti score 8,0 volt (95% CI: 4,7–11,3), 15,4 a placebohónapokban (95% CI: 12,1–18,7; p<0,001 a tablettamentes hónapokkal összehasonlítva), és 16,3 a statinhónapokban (95% CI: 13,0–19,6; p<0,001 a tablettamentes hónapokkal összehasonlítva). A placebo- és statinhónapok score közötti különbség nem volt szignifikáns (p=0,39). A gyógyszermentes és a placebo közötti különbség lényegében a nocebohatás (1. ábra). A szerzők azt a tanulságot vonták le, hogy a betegek statinszedéshez kapcsolódó panaszainak 90%-a nem a gyógyszerhatás következménye. Amikor a vizsgálat lezárta után megbeszélték a betegekkel saját eredményeiket, azok 50%-a sikeresen újra elkezdte szedni a statint (18).

Diabetogén hatás

A statinok árnyoldala, hogy növelik az új keletű diabetes gyakoriságát. Minden kezelési irányelv leszögezi, hogy a statinterápia kedvező hatása a kardiovaszkuláris eseményekre és az ateroszklerózis folyamatára messze felülmúlja a diabetes fellépésének kockázatát. Vizsgálati adatok szerint 255 beteg közül 4 éves statinkezelés során egynél alakult ki diabetes mellitus (7). Egy új keletű cukorbetegség kardiovaszkuláris kockázata nem mérhető össze azzal a nyereséggel, hogy 255 betegben 4 év alatt statinadással megelőzhető 5,4 koszorúér-eredetű halál vagy szívinfarktus. A diabetogén hatás dóziszfüggő és a cukorbetegség egyéb kockázati tényezőinek fennállása befolyásolhatja (különös tekintettel a túlsúlyra és az inzulinrezisztenciára). A statinok adását az új ajánlások szerint diabetes mellitusban is el kell kezdeni, mert a statinok kardiovaszkuláris rizikócsökkentő hatása jóval kifejezettebb, mint a



1. ÁBRA. A tünetek intenzitásának átlagos pontértékei a különböző kezelések alatt a SAMSON-vizsgálatban

diabetogén hatása. Ezért a 2019-es diabéteszajánlás a nagyon nagy rizikó kategóriába sorolt diabéteszes betegeknél 1,4 mmol/l, a nagy rizikó kategóriába soroltaknál pedig 1,8 mmol/l LDL-C-célérték elérését írja elő, és a kiindulási LDL-C legalább 50%-os csökkenését. Első választandó lipidcsökkentő szerként a rendelkezésre álló randomizált kontrollált, prospektív, multicentrikus statinokkal végzett vizsgálatok alapján a statint javasolja (19).

A lipidcsökkentés minősége javításának lehetőségei

A lipidcsökkentéssel kapcsolatos adherencia és perzisztencia nagyon gyenge világszerte. *Toth PP. és munkatársai* retrospektív amerikai adatbázis-elemzéssel vizsgálták 46 ezer diabéteszes és/vagy érbetegségben szenvedő 45 év feletti beteg statinperzisztenciáját. Ez igen gyengének bizonyult: 47% volt egy évnél és 19% öt évnél (2).

A betegek együttműködésének hatása a klinikai eseményekre

Rodriguez és munkatársai 2019-ben közölt vizsgálatukban 350 ezer, ismert amerikai érbeteg több mint két-éves követésével a statinszedési adherencia és a halálozás összefüggését tanulmányozták. Az adherencia alapján négy csoportba osztották a betegeket. A rossz (akik 50% alatti) és a jó (90%, vagy annál is jobb) adherenciájú csoport halálozása között már két év alatt 30% halálozási különbség volt. Kevésbé voltak együttműködők a nők, valamint a fiatal és az idős betegek (20).

Chamberlain és munkatársai 1854, nagy kardiovaszkuláris eseményen átesett beteg 5,9 éves követésével azt állapították meg, hogy szemben az 1,8 mmol/l célértéket elérőkkel, azokban, akik LDL-C-szintje 2,6 mmol/l felett volt, szignifikánsan, 31%-kal magasabb volt az újabb esemény vagy halál előfordulása (21).

Az irányelveknek megfelelő terápiához való közeledésben egy kritikus pont a betegek együttműködésének javítása. Ezt egy amerikai gyógyszerészi összefoglaló szerint elő tudja segíteni a folyamatos oktatás, a pontos szedésre buzdító információk eljuttatása, a gyógyszerek bevitelére emlékeztető elektronikus eszközök, applikációk, valamint a kezelés egyszerűsítése és hosszabb időszakra szóló dobozolás (22). Az, hogy kik azok a betegek, akik a terápia alatt, de főleg annak indításakor több odafigyelést igényelnek, a beteg ismeretében a családorvos által meghatározható (23). Egy beteg-együttműködéssel foglalkozó metaanalízis szerint a nonadherenciára hajlamosít a női nem, a 45 év alatti és 75 év feletti életkor, sok gyógyszer szedése, alacsony szociális és gazdasági helyzet, egészségügyi ismeretek hiánya, alacsony iskolázottság, tünetmentes-

ség (primer prevenció kezelés), depresszió vagy demencia fennállása (4).

Klinikai vizsgálat az orvosok statin felírásának javítására

Egy másik javítási lehetőség, hogy a betegek ellenőrző vizsgálatai során a gondozó orvosok vagy a kardiológusok felírják azokat a lipidcsökkentőket, amik az irányelvek szerint javasoltak. Ez utóbbit próbálták javítani *Adusumali és munkatársai*. A 82 kardiológus és több mint 11 ezer beteg randomizált, 6 hónapos vizsgálatával 2019. május és 2020. január között az elektronikus egészségügyi adatok felhasználásával az orvosok statin felírási gyakorlatát elemezték. A kardiológusokat három csoportba osztották: az egyikben az orvos a laboreredmény alapján olyan figyelmeztető elektronikus jelzést kapott, amelyre aktívan kellett valamilyen lépést tennie a számítógépén, a másodikban csak egy passzív figyelmeztetést kapott, amelyre nem volt kötelező lépnie, a harmadikban az eredmény érkezésekor nem kapott külön elektronikus értesítést. A három csoportban statin felírás tekintetében nem volt szignifikáns különbség. Az ismert érbetegségben az aktív értesítést kapó orvosok 3,8%-kal, szignifikánsan gyakrabban írtak fel statint, mint a passzív értesítést kapó és a kontrollcsoport orvosai (24). Tény, hogy nagyon erős a statinszeptikusok tábora, és az orvosok lipidcsökkentőben vetett bizalma is kívánnivalót hagy maga után. Elkeserítő, hogy a kardiológusoknak küldött figyelmeztető sem okozott átütő javulást a statin felírásban. Mi kell ahhoz, hogy a kardiológusok kedvezően álljanak ehhez a problémához? Több és alaposabb evidencia? Erősebb ajánlási szint a guideline-okban? Megmosolyogtató *Maddox* szerkesztőségi kommentárja, amelyben az elektronikus jelzések dizájnjának módosításától várna javulást (25).

Az, hogy az ismert érbetegségben is csak ilyen minimális eredménye volt a statinadásra vonatkozó elektronikus figyelmeztetésnek, azt veheti fel, hogy ha jobb kezelési lipidértékeket akarunk, akkor alapjaiban kellene a lipidcsökkentést módosítani. A tablettás lipidcsökkentés (statin és ezetimib) alkalmazásától ennyit várhatunk, ez a maximum, ami napjainkban a mai orvosi és beteg-hozzáállás mellett remélhető? Természetesen, nem adjuk fel a jobb minőségű lipidcsökkentésért folytatott harcot, de ha lesz is javulás, csak lassú és kismértékű. Gyors és átütő változás a PCSK9-gátlók alkalmazásától lenne várható, ott is a ritkán adandó változattól. A fél évente kapott inclisiran hozhatja azt a forradalmi újdonságot a lipidcsökkentésben, amikor a betegek többsége eléri, vagy meghaladja az LDL-koleszterinszint csökkenésében az 50%-ot. Addig is törekednünk kellene a statin- és az ezetimib-irányelvek szerinti ideálisabb alkalmazására, és ebben a számítástechnikai eszközöknek és módszereknek jelentős helyet találhatunk.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

- Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2020; 41: 2313–2330. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>
- Toth PP, Granowitz C, Hull M, Anderson A, Philip S. Long-term statin persistence is poor among high-risk patients with dyslipidemia a real-world administrative claims analysis. *Lipids Health Dis* 2019; 18: 175. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1099-z>
- Márk L. A statinok védelmében. *LAM* 2016; 26: 341–349.
- Mann DM, Woodward M, Muntner P, et al. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 1410–1421. <https://doi.org/10.1345/aph.1P150>.
- Ference BA, Kastelein JJP, Catapano AL. Lipids and lipoproteins in 2020. *JAMA* 2020; 324: 595–596. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5685>. PMID: 32717042
- Pirillo A, Catapano AL. The cardiovascular benefit of Lp(a) reduction: not there yet. *Eur Heart J* 2020; 41: 4256–4258. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa842>. PMID: 33167005
- 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: 111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2020. Aug 28. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047>
- Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci* 2015; 11: 1–23. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.49807>
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel statement on assessment, aetiology and management. *Eur Heart J* 2015; 36: 1012–22. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043>
- Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 27: 593–603. <https://doi.org/10.1177/2047487319864671>
- Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation* 2013; 127: 96–103. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136101>
- Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al; HOPE-3 Investigators. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; April 2. 2016 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600176>
- Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al; ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015; 9: 758–769. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.08.006>.
- Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al; GAUSS-3 Investigators. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 1580–1590. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3608>.
- Kennedy WP. The nocebo reaction. *Med World* 1961; 95: 203–205. PMID: 13752532.
- Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, et al, on behalf of the ASCOT Investigators. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet* 2017; 389: 2473–2481. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31075-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31075-9)
- Wood FA, Howard JP, Finegold JA, et al. N-of-1 Trial of a statin, placebo, or no treatment to assess side effects. *N Engl J Med* 2020; 383: 2182–2184. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2031173>
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
- Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, Virani SS, Lin S, Heidenreich PA. Association of Statin Adherence With Mortality in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol* 2019; 4: 206–213. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.4936>
- Chamberlain AM, Cohen SS, Weston SA, et al. Relation of cardiovascular events and deaths to Low-Density Lipoprotein cholesterol level among statin-treated patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2019; 123: 1739–1744. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.02.043>
- Kim J, Combs K, Downs J et al. Medication adherence: the elephant in the room. *US Pharm*. 2018; 43(1): 30–34.
- Hanyecz V, Dani Gy, Márk L. A statinadherencia vizsgálata méhkeréki betegek körében. *LAM* 2015; 25: 425–430.
- Adusumalli S, Westover JE, Jacoby DS, et al. Effect of Passive Choice and Active Choice Interventions in the Electronic Health Record to Cardiologists on Statin Prescribing: A Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2021; 6: 40–48. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4730>.
- Maddox TM. Clinical decision support in statin prescription-what we can learn from a negative outcome. *JAMA Cardiol* 2021; 6: 48–49. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4756>