

STATINOK, ANTIHIPERTENZÍV KEZELÉS ÉS STROKE

Balogh Zoltán dr.,
Sira Lívია dr.,
Paragh György dr.

DEOEC,
I. Belgyógyászati Klinika,
Debrecen



O L O H U

A cikk online változata
megtalálható a
[www.olo.hu weboldalon](http://www.olo.hu/weboldalon).

Az utóbbi évtizedben hazánkban a harmadik leggyakoribb haláloki tényező az agyi keringészavar (stroke) lett, amely igen nagy terhet ró mind a családtagokra, mind a népegészségügyre, valamint jelentős mértékben rontja a betegek életminőségét. Mindez a primer és szekunder prevenció jelentőségét emeli ki. A közleményben a szerzők a kardiovaszkuláris prevenció alapvető gyógyszercsoportjának, a statinoknak, valamint az antihipertenzív kezelésnek a várható életkilátásokra gyakorolt hatásait tekintik át.

Az Egyesült Államokban, Nyugat-Európában és hazánkban is a stroke a harmadik vezető haláloki, egyúttal a felnőttkori, szerzett rokkantság leggyakoribb oka, amely jelentős terhet ró mind a családtagokra, mind a népegészségügyre. Az idősödő társadalomban gyakoribbá válva jelentős mértékben rontja a betegek várható életkilátásait, rehabilitálhatóságát és életminőségét (1). Jelenleg 180-200 ezer stroke-on átesett beteg él hazánkban, évente 40-50 ezer kórházi felvételt igényelve. Míg a koronáriabetegség és szérum koleszterinszint közötti összefüggés, valamint a statinokkal elért legalább 50%-os LDL-C-szint csökkentés kedvező hatása egyértelműen bizonyított számos nagy tanulmány adatai alapján (4S, Heart Protection Study, TNT stb.), ezzel szemben a szérum koleszterinszint és a stroke közötti kapcsolat korántsem ilyen egyértelmű. Sem a Framingham-tanulmány, sem a 450.000 személy közel 16 éves követésével, 45 tanulmány alapján elvégzett *Prospective Studies Collaboration* metaanalízise nem tudott kimutatni egyértelmű összefüggést a koleszterinszint és a stroke mortalitása között, ezt egy további, még nagyobb esetszámú metaanalízis sem tudta alátámasztani. A lipidértékek és a stroke közötti egyértelmű összefüggés hiányát többen metodikai hibával magyarázzák, ugyanis ezen vizsgálatokban döntően középkorú kaukázusi (fehér) férfiak kardiovaszkuláris eseményei szerepeltek elsődle-

ges végpontként, míg a stroke események közül csak a halálos kimenetelűeket rögzítették. Mindez a stroke események jelentős alulbecsléséhez vezethettek. A koronáriabetegség szekunder prevenció 4S-vizsgálatában (napi 40 mg simvastatin vs. placebo) nemcsak a jelentős koronária-események nagyfokú (34%-os), és a mortalitás (30%-os) csökkenése volt igazolható a simvastatin ágon, hanem a másodlagos végpontként szereplő stroke/ TIA kockázata is 30%-kal csökkent az 5 éves vizsgálati időtartam alatt. Hasonló eredményeket észleltek a szívinfarktuson átesett, normál koleszterinszintű egyénekben pravastatinnal (vs. placebo) elvégzett CARE- és LIPID-vizsgálatban is. A kezdeti statin vizsgálatokat magas kardiovaszkuláris kockázatú betegekben végezték, azonban ezek a stroke vonatkozásában primer prevenciót jelentettek.

HEART PROTECTION STUDY

A Heart Protection Study-ban (HPS) a magas kardiovaszkuláris kockázatú egyének szekunder stroke prevenciójáról kaptunk kellő statisztikai erejű adatokat (2). A tanulmányban 3280, korábban cerebrovaszkuláris történésen átesett egyénben a napi 40 mg simvastatin adása – a kiindulási koleszterin és LDL-C-szinttől, valamint a közel 6.000, 40 évnél idősebb diabéteszes személyben a diabétesz típus-



sától, fennállási időtartamától, a glikémiás kontroll minőségétől függetlenül – az iszkémiás stroke gyakoriságát 25-28%-kal, szignifikáns mértékben csökkentette (1). Az ACCORD-, ADVANCE- és VADT-vizsgálatok az évek óta fennálló 2-es típusú diabéteszben nem igazolták a szoros normoglikémia előnyét a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást illetően (döntően a gyakoribb súlyos hypoglykaemiák és a testsúly növekedése, valamint előnytelen antidiabetikus kombinációk miatt). Megjegyzendő, hogy a monoterápiában nem hipoglikemizáló, éveken át tartós normoglikémiát fenntartó, de a testsúlyt növelő rosiglitazon és pioglitazon szignifikánsan csökkentette a stroke másodlagos prevenciójának területén az újabb epizódok kialakulását, valamint csökkentették a carotis intima-media vastagságot, mint köztes ateroszklerotikus eseményt. Ezzel szemben beárnyékolják kedvező hatásaikat a rosiglitazon kardiovaszkuláris mortalitást növelő adatai (2010. szeptemberében Európában emiatt felfüggesztették alkalmazását), valamint a pioglitazonnal kapcsolatban újabban felmerülő némileg gyakoribb hólyagrák esetek közlései.

SPARCL-STUDY

A SPARCL (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels) tanulmány alapvetően megváltoztatta a statinok szekunder stroke prevenciójában betöltött szerepét (3, 4). Ebben a vizsgálatban koronáriabetegségtől és pitvarfibrillációtól mentes, nem-kardioembóliás stroke-on vagy TIA-n 6 hónapon belül átesett 4700 személynek random módon nagy dózisu, napi 80 mg atorvastatin vagy placebót adva, az átlag 4,9 éves nyomonkövetés során azt igazolták, hogy az atorvastatin 16%-kal, szignifikáns mértékben csökkentette a fatális és nem-halálos stroke epizódok megismétlődésének esélyét ($p=0,03$). Leghatékonyabb, 31%-os rekurrens stroke megelőzést a legalább 50%-os mértékű LDL-C-szint csökkenés, illetve az 1,8 mmol/l alatti LDL-C-érték elérése esetén észlelték, ezzel szemben az 1,8-2,5 mmol/l közötti LDL-C-tartományban nem volt igazolható a stroke szekunder prevenciójának sikeressége. A halálos kimenetelű stroke gyakorisága is szignifikánsan, 43%-kal csökkent ($p=0,03$), azonban az állományvérzéssel járó stroke a SPARCL-tanulmány *post hoc analízise* szerint 68%-kal, szignifikáns mértékben gyakoribbá

vált ($p=0,02$). Ennek hátterében a statinok pleiotróp (lipidektől független) hatásai közül a vérlemezkék aktivációjának csökkenése (a platelet factor-4, β -thromboglobulin mérésével igazolt), valamint a véralvadási tényezők (t-PA és PAI-1) szerepe valószínűsíthető (5). *Fitzmaurice és munkatársai* előzetes és statin alkalmazás utáni adatai nem erősítették meg az intracerebrális (állomány) vérzés gyakoribbá válását. Az iszkémiás stroke szekunder prevenciójában azonban fel kell vállalni az állományvérzés esetleges gyakoribbá válásának elméleti veszélyét, a kockázat:haszon arány alapján. A SPARCL-vizsgálat adatai alapján megváltoztak a terápiás ajánlások: stroke vagy TIA esetén mielőbb statinkezelés javasolt a rekurrens stroke szekunder megelőzése érdekében, függetlenül a társuló koronáriabetegség vagy pitvarfibrilláció meglététől vagy hiányától; a nagy vaszkuláris rizikójú személyek erélyes statinkezelése mindenképpen indokolt (6). Mind humán, mind állatkísérletes adatok igazolták az iszkémiás stroke méretének csökkenését statin alkalmazásával (az agyi erekben az eNOS aktiválódása, illetve az iszkémiás szövetben a caspase-3 aktivitásának gátlása révén). Több kísérletben igazolható volt a statinoknak a károsodott agyállomány funkcióját javító (angiogenezist, szinaptogenezist és neurogenezist fokozó) hatása (5). A humán adatok részben ellentmondásosak az iszkémiás góc funkciójának megőrzését illetően. A MISTICS-tanulmányban igazolták, hogy napi 40 mg simvastatin (vs. placebo) elősegíti az iszkémiás stroke utáni neurológiai funkcionális javulást (a National Institute of Health and Stroke pontrendszere alapján), azonban a vizsgált gyulladásoz markereket nem javította.

CHOLESTEROL TREATMENT TRIALIST

A Cholesterol Treatment Trialist's metaanalízisében közel 90.000 beteg adatait feldolgozva azt találták, hogy 1 mmol/l-es LDL-C-szint csökkenés lineáris módon, átlagosan 21%-kal csökkentette az iszkémiás stroke kialakulásának esélyét (7). A HPS- és a PROVE-IT-tanulmányok szerint az igen magas kockázatú egyének számára elérendő LDL-C-célérték az 1,8 mmol/l alatti érték. Korábban lezajlott iszkémiás stroke vagy TIA után (ami „igen nagy vaszkuláris rizikócsoporthoz” jelent) koronáriabetegség hiányában is intenzív statin-



kezelés ajánlott a stroke epizódok szekunder megelőzése érdekében, ezzel legalább 50%-os (akár plakk-regressziót is lehetővé tevő) LDL-C-szint csökkentés, vagy 1,8 mmol/l alatti LDL-C-célérték elérése szükséges. Ezt a statin mellé adott ezetimib is segítheti, további 20-25%-os LDL-C-szint csökkentő hatása révén. Alacsony HDL-szintű, koronária-beteg férfiak primer stroke prevenciójára a VA-HIT-tanulmány alapján gemfibrozil, a Coronary Drug Project alapján korszerű nikotinsav-származék adása is szóba jöhet, de nincsenek egyértelmű eredmények. A JELIS-vizsgálatban eikozapentaénsav (EPA) hatását vizsgálták a szekunder stroke prevencióban, míg megjelent néhány közlés a folsav pótlás esetleges előnyéről is.

JUPITER-VIZSGÁLAT

A magas (≥ 2 mg/l) hs-(nagy érzékenységgű) CRP-szintű egyéneknél elvégzett primer prevenció JUPITER-vizsgálatban (rosuvastatinnal elért) 50%-os LDL-C-szint csökkenés mellett 48%-kal csökkent az összes stroke, 51%-kal, szignifikáns módon mérséklődött az iszkémiás stroke kialakulásának esélye. Napi 20 mg rosuvastatin hatására elért legalább 50%-os hsCRP-szint csökkenés a stroke relatív rizikóját jelentősen, 33%-ra csökkentette, mindez az intimában zajló alacsony fázisú gyulladásos reakciót mérséklő szerepre utal (4).

A statinok a lipidcsökkentő hatás mellett ún. pleiotróp hatásokkal is rendelkeznek, így számos közvetlen vazoprotektív és az endothel-diszfunkciót helyreállító hatásai vannak (az endotheliális nitric-oxid-szintáz – eNOS – aktiválása növeli az NO-szintet, míg az izoprenoidok – így a geranil-pirofoszfát és a farnesil-pirofoszfát – szintézisét gátolva javítják az NO biológiai hozzáférhetőségét, gátolják a vérlemezkék aktivitását és a lokális, érfali gyulladásos folyamatokat, a szuperoxid-termelődést, valamint serkentik az endotheliális progenitor sejteket). Az Rho-GTP-áz gátlásával a statinok fokozzák a tPA, míg gátolják a PAI-1 aktivitását, ezáltal kedvező hatásúak a hemosztázisra. Ez utóbbi hatás *elvileg* javíthatja a neurológiai tünetek kezdetétől számított 3-4,5 órán belül alkalmazott szisztémás tPA (tissue plasminogen activator) klinikai hatékonyságát, a lízis sikerességét, és talán az időablakot is tágíthatja kissé (5). Azonban ezt az *elvi felvetést* még további klinikai adatoknak kell majd alátámasztania.

A STATINTERÁPIA FELÜGGESZTÉSE

Az eddigi adatok egyöntetűen arra utalnak, hogy a korábbi tartós statinkezelés hirtelen megszakítása károsítja az erek működését, *rebound hatásként* az agyi és aortafali eNOS expressziója jelentősen csökken, a platelet factor-4, β -thromboglobulin szintek emelkedése a fokozott trombóziskészséget jelzik. Egy prospektív vizsgálatban a stroke kezdetét követően 24 órán belül napi 20 mg atorvastatint adtak, majd a 3. napon a betegek felénél (46 fő) ezt hirtelen megvonva a halálozás és a rokkantság egyértelmű növekedését eredményezte ($p < 0,05$), a statin megvonása 8,7-szeresére növelte a korai neurológiai károsodás esélyét, és szignifikáns mértékben az agyi infarktus méretét ($p < 0,001$). Ebben a fentiek mellett a tPA és a PAI-1 arányának kedvezőtlen eltoldása állhat, a statin korábbi közvetlen profibrinolitikus hatásának megszűnése. Műtétek, főleg nagy kardiovaszkuláris rizikójú betegek műtete, vagy artériás érműtétek (pl. CABG) esetén mindenképpen kerülendő lenne a statinok elhagyásának általánosan elterjedt gyakorlata, a fenti kedvezőtlen *rebound hatás* kivédése érdekében. Érdekes módon a statin elhagyása nagyobb mértékű halálozási rizikóval jár (HR: 2,86) mint a korábban szedett aspirin vagy a β -blokkoló elhagyása (5). Ezen adatok arra hívják fel a figyelmet, hogy az előzetes statinkezelés az akut iszkémiás stroke kialakulását követően is folytatandó. További érdekes adat, hogy a *szubarachnoidális vérzést (SAV)* kísérő vazospazmus (valamint a perivaszkuláris leukocita-migráció és az artéria basilaris vazospazmusa) nagy valószínűséggel mérsékelhető vagy kivédhető statin alkalmazásával. Egy vizsgálatban a SAV tüneteinek jelentkezését követően 72 órán belül elindított, majd 14 napon át alkalmazott napi 40 mg pravastatin a 6 hónapos követés során egyértelműen javította a klinikai kimenetelt. A transzkraniális Doppler-vizsgálattal igazolt cerebrovaszkuláris autoregulációs zavar időtartama egyértelműen csökkent pravastatin kezelést követően, érdemi mellékhatást pedig nem észleltek. Egy tanulmány angiográfiával is megerősítette a statin vazospazmust csökkentő, előnyös hatását, bár *Chou és munkatársai* egy pilot tanulmányban nem tudták ezt egyértelműen igazolni. A fentiek eldöntése érdekében jelenleg zajlik a betegek bevonása a simvastatinnal végzendő fázis III



(STASH – SimvaStatIn for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage) vizsgálatba, a tervek szerint 1600 beteget szeretnének bevonni, napi 40 mg simvastatin, valamint placebo csoportokba randomizálva a betegeket (5).

VÉRNYOMÁSCSÖKKENTŐ KEZELÉS

A hipertónia mind az iszkémiás, mind a vérzéses stroke legfontosabb rizikótényezője. Hipertóniában a néma stroke-ok gyakorisága is nő, ezek később vaszkuláris demenciához vezethetnek, vagy tüneteket okozó stroke/TIA kiváltói lehetnek. A stroke megelőzésében legfontosabb a hipertónia adekvát kezelése, elsősorban ACE-gátló, ARB, diuretikum vagy kalcium-antagonista alkalmazásával, a β -blokkolók e területen kevésbé hatékonyak (8). A kezelés többnyire kombinációt igényel, a célérték hipertóniában általában 110-140/90 Hgmm, diabetes mellitusban 110-130/80 Hgmm, egyúttal a már kialakult célszervkárosodásokat is figyelembe kell venni. Nincs egyértelmű ajánlás az akut stroke-ban elérendő ideális vérnyomást illetően, ui. akut stroke-ban napok alatt többnyire fokozatosan csökken a vérnyomás, a kezdetben magasabb érték pedig segíti az agyi perfúzió megmaradását. Akut iszkémiás stroke-ban csak ismételt 220/120 Hgmm fölötti értékek esetén indokolt a *fokozatos* vérnyomáscsökkentés, különösen időskorban és

károsodott agyi keringési autoreguláció esetén (jóllehet a vérnyomáscsökkentés üteme és mértéke vitatott). Általánosságban a vérnyomáscsökkentés mértéke az első 2 órában legfeljebb 20%-os, a következő 24 óra alatt kb. 15%-os legyen. Vérzéses stroke-ban még inkább vitatott a vérnyomáscsökkentés mértéke, akután csak kb. 20%-os csökkentés indokolt, a további vérzés megelőzése érdekében (9).

Egy 15.527 beteg adatait vizsgáló metaanalízis szerint TIA/iszkémiás stroke után 2-5 évig követve a betegeket az antihipertenzív kezelés 24%-kal csökkentette az újabb stroke epizód esélyét, 21%-kal az összes vaszkuláris eseményt. ACE-gátló és diuretikum kombináció egyértelműen hatékonyabb volt e kétfajta szer monoterápiájával szemben (43 vs. 7 vs. 32%-os rizikócsökkenés). A PROGRESS vizsgálatban a perindopril+indapamid kombináció 43%-kal csökkentette a stroke kialakulásának rizikóját (9).

Egyes adatok szerint az ARB kedvezőbb az ACE-gátlóknál a stroke szekunder prevencióját illetően. Mindenesetre a konyhasófogasztás csökkentése, zsírszegény, zöldségekben, gyümölcsökben gazdag étrend, a dohányzás mellőzése, a rendszeres testmozgással elért testsúlykontroll, valamint a diabétesz adekvát kezelése, illetve pitvarfibrilláló betegek anti-koagulálása egyaránt bizonyítottan fontos eszköz a stroke primer és szekunder prevenciójában (8, 10).

IRODALOM

1. Szegedi N. Szekunder stroke prevenció 2011. AHA/ASA irányelvek a metabolikus kockázat csökkentésére. *Metabolizmus* 2011; 9 (Suppl B): S13–S18.
2. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
3. Huisa BN, Stemer AB, Zivin JA. Atorvastatin in stroke: a review of SPARCL and subgroup analysis. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 229–236.
4. Lakhan SE, Bagchi S, Hofer M. Statins and clinical outcome of acute ischemic stroke: a systematic review. *Int Arch Med* 2010; 3: 22–28.
5. Prinz V, Endres M. The acute (cerebro)vascular effects of statins. *Anesth Analg* 2009; 109: 572–584.
6. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 227–276.
7. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
8. Paciaroni M, Bogousslavsky J. Primary and secondary prevention of ischemic stroke. *Eur Neurol* 2010; 63: 267–278.
9. Nagy J, Szapáry L, Kovács T, et al. A cerebrovasculáris betegségek korai felismerésének és prevenciójának gyakorlati kérdései a belgyógyászok számára is kiemelkedően fontosak. *Hypertonia és Nephrologia* 2010; 14: 83–90.
10. Csiba L. Újdonságok az ischaemiás stroke másodlagos prevenciójában a 2011-es amerikai ajánlás alapján. *LAM* 2011; 21: 539–544.