

# Фактори, определящи успеха на терапията със статини

д-р Асен Гугев, к.м.н.

Главен асистент, Медицински факултет - София

**“В лечението на атеросклерозата статините направиха това, което направи пеницилинът в лечението на инфекциите”**

**W. Roberts**

Главен редактор  
на *American Journal of Cardiology*, 1997

Понижаването на холестерола със статини се утвърди като един от най-ефективните начини за намаляване на коронарния риск. **Лечението със статини е показано практически при почти всички пациенти с клинични прояви на ИБС, пациенти с други клинични прояви на атеросклероза, както и при асимптомни пациенти с висок абсолютен кардиоваскуларен риск.** Най-важните фактори, определящи успеха на лечението със статини са:

- а) лечение на всички пациенти, при които има индикация за лечение със статини
- б) осигуряване на редовен прием за продължителен период, т.е. осигуряване на максимален комплайнс
- в) постигане и поддържане на прицелните нива на общия и LDL-холестерол
- г) фармакоикономическа ефективност.

В настоящата статия е даден отговор на най-често възникващите в практиката въпроси при лечението със статини.

## Кои пациенти трябва да бъдат лекувани със статини?

Инхибиторите на хидроксиметилглутарил КоА редуктазата, известни още като статини, се утвърдиха като един от най-ефективните медикаменти за намаляване на кардиоваскуларния риск. Резултатите от големи рандомизирани проучвания със статини доказаха тяхната ефективност при широк спектър от пациенти. **Най-общо, пациентите, показани за лечение със статини са тези, при които след спазване на диета концентрацията на общия холестерол (ОХ) е над 5.0 ммол/л и/или концентрацията на LDL-холестерола е над 3.0 ммол/л и попадат в една от следните рискови групи:**

1. Пациенти с клинични прояви на ИБС (преживян

МИ и/или ангина пекторис). При тези пациенти ползата от лечението със статини е най-голяма и доказана убедително от три големи проучвания за вторична профилактика-4S, CARE, LIPID (1,2,3). Трябва да се отбележи, че в тези проучвания са включени достатъчен брой жени и възрастни пациенти (до 75г.).

2. Пациентите след коронарна хирургия и тези след ангиопластика са подвид на предната група и механичното коригиране на коронарния кръвоток (коронарна хирургия или ангиопластика) не отменя нуждата от коригиране на хиперхолестеролемията. В проучването PostCABG (4) е доказано, че агресивното намаляване на холестерола (LDL-х < 2.0 ммол/л.) при болни с байпас хирургия намалява риска от оклузия на венозните графтове.
3. Асимптомни пациенти с висок коронарен риск (над 2% годишно), ако след адекватна диета нивото на общия холестерол е > 5.0 ммол/л. и на LDL-х > 3.0 ммол/л. Коректното определяне на абсолютният коронарен риск стои в основата на идентифицирането на тази група.
4. Пациенти с други клинични форми на атеросклероза – прекаран инсулт и преходни нарушения на мозъчното кръвообращение, произхождащи от големите екстра и интракраниални съдове, периферносъдова болест, асимптомен шум на а. carotis и др. Тези състояния се описват като еквиваленти на ИБС и при тях коронарният риск практически е равен на тези с преживян МИ. (5). Освен това, вече е доказано, че статините намаляват риска от исхемичен инсулт.
5. Пациентите със захарен диабет представляват високо рискова група, при която намаляването на холестерола, заедно с агресивното коригиране на другите рискови фактори, е доказало своята ефективност (6). Това важи както за диабетиците с преживян МИ, така и за тези без инфаркт. Трябва да се отбележи, че наличието на диабет премахва протективното действие на естрогените и жените с диабет имат риск, равен на мъжете диабетици.
6. Пациенти с изразена фамилна анамнеза, особено

но тези с физикални белези за хиперхолестеролемиа (ксантоми, ксантелазми и аркус корнее). При тези пациенти са налице много високи нива на холестерола и тяхната корекция трябва да започне колкото се може по-рано.

7. Пациенти с изолирана хиперхолестеролемиа с ниво на холестерола над 7.8 ммол дори и при липса на други рискови фактори.

Трябва да се обърне внимание още веднъж, че решението за започване на терапията със статини се определя не толкова от нивото на холестерола, а най-вече от клиничната картина и глобалния кардиоваскуларен риск. Определянето на коронарния риск е разгледано подробно в брой 1 на списание "Наука Кардиология". Практически това става най-бързо и най-лесно с Таблицата за определяне на коронарния риск.

## Колко дълго трябва да продължи лечението със статини?

Лечението със статини има за цел да коригира метаболитните причини за атеросклерозата. По аналогия на лечението на диабета и артериалната хипертония, лечението със статини трябва да бъде постоянно. Честа грешка е прекъсването на лечението след нормализиране на стойностите на холестерола. Прекратяването на приема на статини води бързо до възстановяване на изходните стойностите на холестерола. Лечението със статини е само част от цялостната корекция на коронарния риск и включва лечение и с други медикаменти, доказали намаляване на риска, в зависимост от клиничната ситуация - аспирин, бета-блокери, инхибитори на АКЕ и дългодействащи Са-антагонисти. Несистемното лечение с тези кардиопротективни медикаменти е една от най-честите грешки в ежедневната практика и голямо предизвикателство към здравеопазването не само у нас.

## Какви трябва да бъдат прицелните нива при лечението на хиперхолестеролемиата?

Както при лечението на хипертонията и захарния диабет, така и при корекцията на дислипидемията трябва да се стремим към определени прицелни нива. Приетите през 1998г. общи Европейски препоръки за преванция на ИБС в клиничната практика (7) утвърждават следните стойности за прицелни нива при лечението на хиперхолестеролемиата:

Общ холестерол <5.0 ммол/л и  
LDL-холестерол < 3.0 ммол/л

Тези прицелни нива се препоръчват и от работната група за сърдечно-съдови заболявания към НЗОК. Стойностите важат както за пър-

вична профилактика, така и за вторична, за мъже и жени, диабетици и пациенти без диабет. Мотивът за това е, че акцента на превенцията на ИБС пада в първичната помощ и общопрактикуващите лекари трябва да бъдат максимално улеснени в ежедневната си практика. **Стойностите 5 и 3 се помнят лесно и тяхното постигане и дълготрайно поддържане е основната цел на антилипемичната терапия. Това е едно от най-важните условия за успех на антилипемичната терапия.**

За триглицеридите (ТГ) и HDL-х не съществуват отделни прицелни нива. Препоръчва се ТГ да бъдат < 2.0 и HDL-х > 1.0 ммол/л.

В последните години е налице тенденция за все по-ниски прицелни нива за ОХ и особено за LDL-холестерола. Така например, втората версия на Американската Национална образователна програма за холестерола препоръчва нива на LDL при пациенти с ИБС 2.6 ммол/л. Очаква се третата ревизия на NCEP да препоръча още по-ниски нива на LDL-х, особено при болните с ИБС.

## Каква е ролята на диетата?

Спазването на диетата, бедна на наситени мазнини и богата на комплексни въглехидрати и растителни продукти е неизменна част от лечението на дислипидемията. Трябва да се отбележи обаче, че дори и при добре мотивираните пациенти диетата реално може да намали ОХ с не повече от 10-15 %. При голяма част от пациентите необходимото намаление на холестерола за постигането на прицелните нива е много по-голямо и започването на лечението със статини не бива да се забавя необосновано, особено при пациентите с клинично изявена ИБС.

## Кой е основният предиктор на успеха на терапията със статини?

На този въпрос все още няма окончателен отговор. Наличните досега данни дават основание да се приеме, че постигнатото ниво на LDL-холестерола е най-добрият предиктор за намаляване на риска от последващи коронарни събития. В момента тази хипотеза се проверява в редица проучвания, най-голямото от които е Treat to New Targets, което ще отговори на въпроса дали агресивното намаляване на LDL-х с аторвастатин под 2.0 ммол/л ще намали допълнително коронарния риск.

Трябва да се отбележи, че тези стойности на LDL-х се срещат в популациите, където атеросклерозата е практически непозната. Друг много силен аргумент е, че в ангиографските проучвания постигането на тези нива е свързано с регресия на атеросклерозата.

## Има ли разлика между отделните представители на статините?

В момента в клиничната практика се използват следните представители на статините – ловастатин, правастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин и церивастатин. В напреднал стадий на клинични изпитания и очакващи регистрация в близко време са розувастатин и NK-104.

С почти всички статини има завършени проучвания, доказващи намаляване на коронарния риск при широк кръг пациенти. Наличните досега данни дават основание да се счита, че в основата на този успех стои принципът за намаляването на холестерола, а не специфично свойство на един или друг статин, независимо от съществените разлики в техните фармакокинетични и физикохимични свойства.

Трябва да се има предвид, че ползата от лечение със статини е доказана убедително в плацебо-контролирани проучвания и че след тяхното публикуване, провеждане на проучвания с плацебо-група с новите статини, е недопустимо от етична гледна точка. Това ще изложи на неоправдан риск пациентите от плацебо групата.

Основният показател, който има клинично значение при избора на статин, е степента на намаляване на ОХ и LDL-х и цената, която трябва да плати пациентът, респективно здравното осигуряване за това. Както може да се очаква, различните статини в различни дози имат различен ефект върху тези показатели. Тази разлика се отчита от т.н. сравнителни проучвания. Едно такова проучване, което сравнява холестерол-понижаващия ефект на статините, е CURVES (фиг.1) (8). От него се вижда, че от сега използваните статини аторвастатинът има най-изразен холестерол понижаваш ефект. В други проучвания е доказано, че най-голям брой пациенти са постигнали прицелните стойности на ОХ и LDL-х при лечение с аторвастатин в сравнение с другите статини, като това става и най-бързо(9).

Всички статини притежават благоприятен

ефект върху протективния HDL-холестерол. В най-често използваните дози (при над 85% от пациентите) той се увеличава с 5-8% , независимо от използвания медикамент (10).

Ефектът на статините, по отношение на триглицеридите, се определя от изходните им нива. Средно статините намаляват ТГ с 10-15%, като при аторвастатина този ефект е по-силно изразен, в сравнение с другите статини, което го прави подходящ за лечение на смесена дислипидемия.

## С каква доза трябва да започнем лечението?

Едно полезно практическо правило, известно като правилото на 5 и 7, е предложено от Dr W. Roberts.(табл.1 ) (11) . На нея са представени средното намаление в проценти на ОХ и LDL-с на най-често използваните статини. Изхождайки, че прицелните нива на ОХ и на LDL-х са съответно 5 и 3 ммол/л, лесно може да се определи необходимата ни доза от медикамента, който сме избрали. Удвояването на дозата води средно до допълнително намаление на ОХ с 5 % и със 7% на LDL-х.

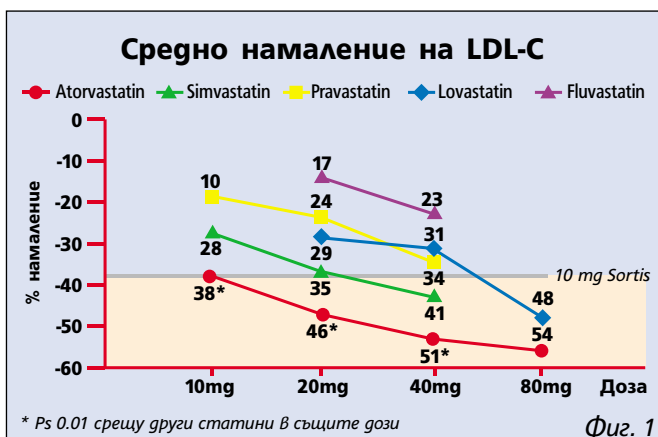
Сравнение на ефикасността на 5-те налични в момента статини						
Статин (доза в mg.)					Нива на холестерола	
Аторвастатин (Sortis)	Simvastatin (Zocor)	Lovastatin (Mevacor)	Pravastatin (Pravachol)	Fluvastatin (Lescol)	ОХ	LDL-х
5*	10	20	20	40	22%	27%
10	20	40	40	80	27%	34%
20	40	80			32%	41%
40	80 <sup>1</sup>				37%	48%
80	160 <sup>1</sup>				42%	55%

<sup>1</sup> Подложена молба за одобрение на тази доза във FDA  
LE>3 x IU = повишение на чернодробните ензими над 3 пъти горната референтна стойност.  
\* Дозата от 5 мг аторвастатин не е регистрирана. Тя е дадена само за илюстрация.

Табл. 1

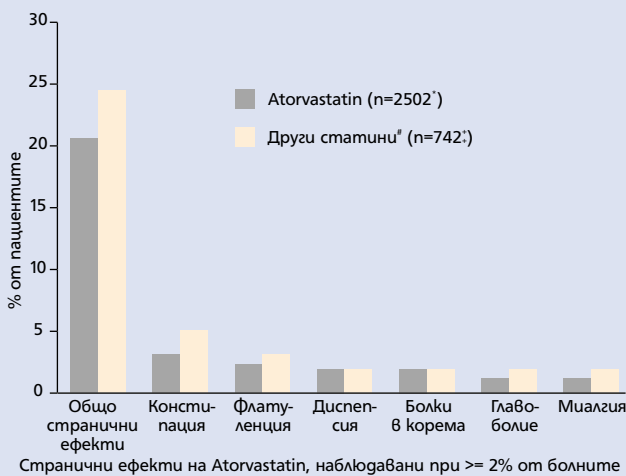
## Какви са страничните действия на терапията със статини?

Трябва да се отбележи, че статините са не само много ефективни, но и много сигурни медикаменти. Терапията със статини е свързана с по-малко странични действия, отколкото лечението с други, утвърдени в практиката медикаменти, например антиаритмици или диуретици. Най-честите странични действия са прояви от страна на гастроинтестиналния тракт - диспепсия, флатуленция, запек, метеоризъм, както и главоболие. Профилът на страничните действия на отделните представители на статините е практически еднакъв (табл. 2). Опасенията, че статините с дълъг полуживот, респективно изразен холестеролпонижаващ ефект (аторвастатин, розувастатин), ще имат по-голяма често-



та на страничните действия, не се оправдаха. На фиг. 2 е представено сравнение за честотата на страничните действия на аторвастатина с всички останали статини взети заедно. Тези странични действия се срещат при около 2 до 3% от пациентите, имат преходен характер и не налагат спиране на лечението. При около 0.5 до 1% от пациентите се наблюдава повишаване на трансаминазите до три пъти над нормата, което изисква намаляване на дозата или спиране на лечението. Много рядко могат да се наблюдават случаи на миозит и рабдомиолиза (пог 0.1%). Спирането на лечението води до отзвучаване на тези странични действия. Те се срещат по-често при комбинирано лечение с еритромицин, циметидин, циклоспорин, гемфиброзил и други медикаменти. Още веднъж трябва да се отбележи че, тези странични действия настъпват по-често при използване на високи дози, но не зависят от вида на използвания статин.

### Профил на страничните ефекти на Atorvastatin



Странични ефекти на Atorvastatin, наблюдавани при  $\geq 2\%$  от болните

\* Включва 93 болни, които са получили плацебо за 10 седмици и след това Atorvastatin за 36 седмици

# Simvastatin, Lovastatin и Pravastatin

++ Включва 67 болни, които са получили плацебо за 16 седмици и след това Lovastatin за 36 седмици

Black DM et al. Arch intern med 19; 168, 577-564

Фиг. 2

### Кои показатели и колко често трябва да следим?

Ефектът върху липидните показатели ОХ, ТГ, LDL-х HDL-х трябва да бъде проверен след 1 месец. Ако таргетните нива не са постигнати, е оправдано увеличаване на дозата и нов контрол след 1 месец. Ако таргетните нива са постигнати, нова контрола е необходима след три месеца и след това през 6 месеца. По същия график трябва да се проверяват трансаминазите и креатинкиназата. По-чести контроли осъществяват излишно лечението.

Трябва да се има предвид, че в първите два месеца след инфаркт или операция стойностите на холестерола са понижени с около 15-20%.

### Какво е бъдещето на антилипемичната терапия?

Въпреки, че със статини има много публикувани убедителни проучвания, те все още са обект на интензивни изследователски програми. Очаква се на годишната сесия на American Heart Association да бъдат представени резултатите от проучването MIRACL (приложение на аторвастатин в остри коронарни синдроми (ОКС)). Наличните данни за ползата на статините в ОКС са много окуражителни. Както бе отбелязано, по-ниските прицелни нива на LDL са друг въпрос, който е в процес на изясняване. Хипотезата, че по-ниските нива на LDL-х намаляват допълнително коронарния риск, известна като "Lower is better" печели все повече привърженици. Това се потвърждава косвено от факта, че се регистрират по-високи дози и ретардни форми на сега използваните статини (симвастатин 80 мг и SR форма на 80 мг флувастатин). Следващото поколение статини, розувастатин и НК-104, се характеризират с дълъг полуживот и изразен холестерол понижаван ефект.

В последните месеци бяха публикувани данни за позитивния ефект на статините върху риска от остеопороза./12,13/ Има данни също така, че статините намаляват честотата на метастазите при авансирани карциноми./14,15/

Заедно с утвърдения им ефект при намаляването на кардиоваскуларния риск, тези нови индикации на статините, макар и в експериментален стадий, дават основание да се предскаже светло бъдеще за статините.

### Библиография

1. Pedersen T et al. Lancet 1994; 344:1383-9
2. Sacks FM et al. N Engl J Med 1995; 335:1001-9
3. The LIPID study group. N Engl J Med 1998; 342:
4. The Post CABG Investigators. N Engl J Med 1997; 336:153-162
5. Smith S et al. Circulation 2000; 101: 111-6
6. Pyorala K et al. Diabetes Care 1997; 20: 614-620
7. Wood et al. Eurp Heart J 1998; 19: 1434-1503
8. Jones P et al. Am J Cardiol 1998; 81: 582-7
9. Black D et al. Arch Intern.Med 1998;158:577-584
10. Vaughan C et al. JACC 2000; 35: 1-10
11. Roberts W. Am J Cardiol 1997; 80: 106-7
12. Meier C.et al. JAMA 2000;283:3205-3210
13. Wang P.et al. JAMA 2000;283:3211-3216
14. Lamez et al.Am Join Oncol 1998;215:579-83
15. Bellosto S et al.Ann Med 2000;32;164-172