

# Статините в първичната и вторичната превенция – защо дозата има значение?

Доц. Елина Трендафилова

Национална кардиологична болница

Дислипидемията е основен рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания. Сърдечно-съдовата смъртност е в пряка връзка с нивата на общия и LDL-холестерола във всяка възрастова група, вкл. и при възрастни пациенти над 80 години. От друга страна, множество проучвания доказваха, че намалението на общия холестерол, и главно на LDL-холестерола (LDL-C), води до намаление на сърдечно-съдовите събития и смъртността<sup>1</sup>.

Статините са добре проучени медикаменти с доказан кардиопротективен ефект. Мета-анализ на 26 рандомизирани проучвания със 169 138 болни, проследени около 5 години показва, че за намаляване на LDL-C с 1 mmol/L със статин се постига значителна и сигнификантна редукция на общата смъртност (с 10%), съдовата смъртност (с 14%) и коронарната смъртност (с 14%), достоверно е понижена и честотата на коронарните събития (24–26%), инсулта (15–26%) и реваскуларизацията (24–34%), като благоприятните ефекти са по-изразени при високите дози статини<sup>2</sup>. Полезните ефекти са налице още през първата година и се увеличават във времето<sup>2</sup>.

Тези доказани ефекти на статините ги определят като кардиопротективни медикаменти с множество индикации в кардиологията – вторична превенция при налично сърдечно-съдово заболяване, при остър коронарен синдром, първична превенция при пациенти с висок сърдечно-съдов риск<sup>1</sup>. Практическата полза от статините в кардиологията е добре известна – ако лекуваме 1000 пациенти със статин за една година, ще редуцираме броя на големите сърдечно-съдови събития (инфаркт, инсулт, коронарна реваскуларизация, смъртност) с 48 и 25, съответно при вторична и първична превенция<sup>3</sup>.

Намалението на сърдечно-съдовия риск не зависи от изходните стойности на липидите, а е пропорционално на понижението на LDL-холестерола – колкото по-ниски стойности на LDL-C достигнем, толкова по-голям е кардиопротективният ефект на статините, представен като намаление на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност. Необходимо е да достигнем таржетните стойности на LDL-C или редукция на изходния с над 30–40%, за да реализираме кардиопротекция. Вероятно значение имат и т.нар. плейотропни свойства на статините, но се счита, че основната роля се пада на липидопонижаващия им ефект. Добре проучените и доказани кардиопротективни свойства на статините ги определят като клас I индикация за лечение на дислипидемииите в Европейските препоръки от 2011 г., а останалите класове липидопонижаващи медикаменти са в клас II индикации<sup>4</sup>.

Статините имат и множество доказани индикации извън кардиологията – при пациенти със захарен диабет, мозъчно-съдова болест, хронично бъбречно заболяване, при болни, подлежащи на сърдечни и несърдечни операции и т.н.<sup>1, 4</sup>

Статините са добре проучени медикаменти с доказан кардиопротективен ефект както при пациенти с вече налична изява на атеросклероза (вторична превенция), така и при болни само с рискови фактори (първична превенция). В множество изследвания за вторична превенция<sup>5-7</sup> се доказва, че статините намаляват общата, сърдечно-съдовата и коронарната смъртност, редуцират честотата на изява на големите коронарни събития (инфаркт, нестабилна ангина пекторис, реваскуларизация), на инсултите, на клаудикацио интермитенс без да

повлияват не-съдовата смъртност.

По отношение на ефектите им в първичната превенция няколко мета-анализа<sup>8, 9</sup> доказаха намаляване на сърдечно-съдовите събития, но не и на смъртността в общата популация. При пациенти с висок и много висок сърдечно-съдов риск обаче статините имат кардиопротективен ефект<sup>10, 11</sup>.

### При кого се прилагат статини?

В последното Европейско ръководство за лечение на дислипидемията<sup>4</sup> се препоръчва за определяне на глобалния сърдечно-съдов риск да се използва SCORE системата, като се дефинират няколко нива на риск.

#### 1. Много висок:

- Пациенти с доказано сърдечно-съдово заболяване – предишен миокарден инфаркт (МИ), остър коронарен синдром, след коронарна реваскуларизация и други артериални процедури, с исхемичен инсулт, с периферна артериална болест (ПАБ)

- Пациенти с диабет тип 2, диабет тип 1 с таргетно органно засягане (микроалбуминурия)

- Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) (гломерулна филтрация <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)

- Болни със SCORE оценка ≥10%.

#### 2. Висок:

- значими рискови фактори, като фамилна дислипидемия, тежка хипертония

- SCORE ≥5 и ≤10%.

#### 3. Умерен:

- SCORE ≥1 и ≤5% (много пациенти на средна възраст са в тази рискова група)

- Пациенти, при които рискът се моделира допълнително от фамилна анамнеза, абдоминално затлъстяване, HDL-C, високи триглицериди, hs-CRP, Lp(a), аров, фибриноген и др. допълнителни рискови фактори.

#### 4. Нисък риск – SCORE до 1%.

Ръководството определя понижението на LDL-C като основна цел в лечението на дислипидемията (клас I, ниво на доказателственост A) със следните прицелни стойности според риска:

- При много висок риск – LDL-C <1.8 mmol/L и/или постигане на поне 50% редукция на LDL-C, когато прицелната стойност не може да бъде достигната (клас I, A).

- При висок риск – LDL-C <2.5 mmol/L (клас IIa, B)

- При умерен риск – LDL-C <3.0 mmol/L (клас IIa, C).

### Кога се започва лечение със статини – имат ли значение изходните стойности на LDL-C за определяне на дозата и избора на конкретен медикамент?

При вторична превенция лечението със статини е клас I индикация в редица европейски ръководства независимо от изходните стойности на липидите<sup>12-15</sup>. Има доказателства, че високите дози статини имат по-голяма полза по отношение на по-бързо постигане на таргетните стойности и редукция на сърдечно-съдовия риск при пациентите с остър коронарен синдром<sup>16-18</sup>. Проучвания и мета-анализ доказаха по-изразен кардиопротективен ефект от високите дози статини и при пациенти със стабилна форма на коронарна болест<sup>19, 20</sup>.

При първична превенция значение имат нивото на сърдечно-съдов риск и изходните стойности на LDL-C.

Независимо дали се касае за първична или вторична превенция, статините реализират кардиопротективния си ефект, само ако се постигнат таргетните стойности на терапията – редукцията на риска е правопропорционална на постигнатите стойности на LDL-C<sup>2, 4, 21</sup>. Потентността на статините е различна и кардиопротективният ефект на намаление на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност не зависи от вида използван статин, а от неговата сила да постигне таргетните стойности на LDL-C (фиг. 1).

### Какво е необходимо да съобразим при започване на лечение със статини?

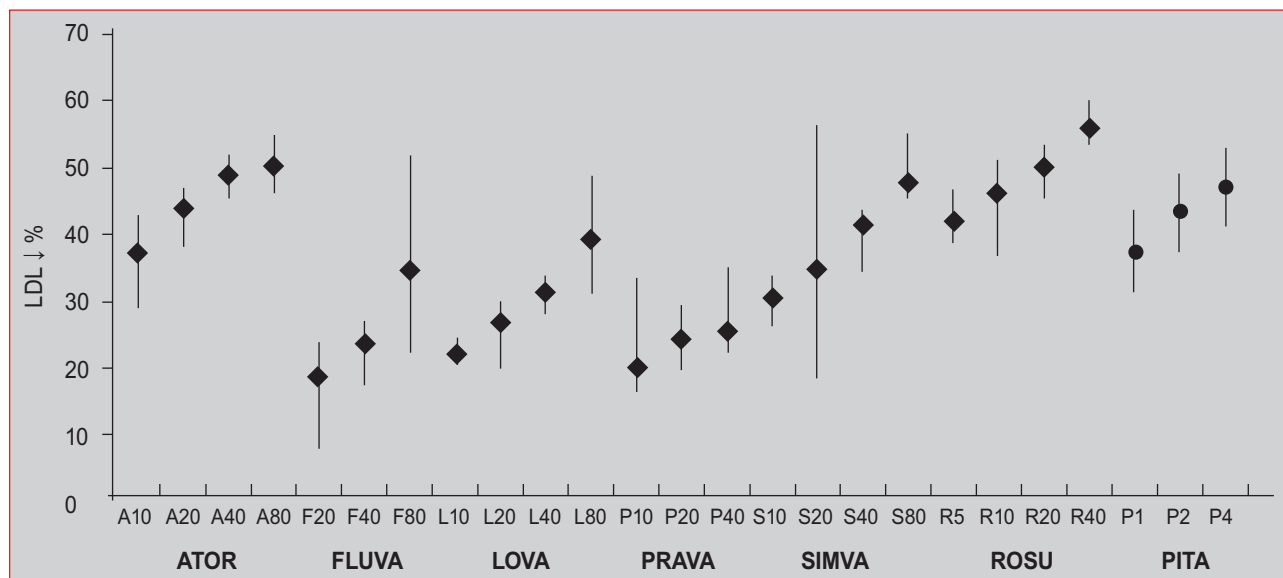
- Да се оцени общият СС риск

- Да се включи пациентът във вземането на решение за адекватен контрол на риска

- Да се определя таргетната стойност на LDL-C в зависимост от нивото на риска

Изходен LDL-C		Процентна редукция за достигане на таргетните стойности на LDL-C		
mmol/L	mg/dL	<1.8 mmol/L (-70 mg/dL)	<2.5 mmol/L (-100 mg/dL)	<3 mmol/L (-115 mg/dL)
>6.2	>240	>70	>60	>55
5.2–6.2	200–240	65–70	50–60	40–55
4.4–5.2	170–200	60–65	40–50	30–45
3.9–4.4	150–170	55–60	35–40	25–30
3.4–3.9	130–150	45–55	25–35	10–25
2.9–3.4	110–130	35–45	10–25	<10
2.3–2.9	90–110	22–35	<10	–
1.7–2.3	70–90	<22	–	–

Табл.1. Необходима процентна редукция на LDL-C за постигане на прицелните нива според изходните стойности



**Фиг. 1.** Възможна редукция на LDL-C от различни статини в различни дози

- Да се калкулира % на редукция на изходния LDL-C за постигане на целта (табл. 1)
- Да се избере статин и доза, които могат да отговорят на тези изисквания
- При необходимост да се титрира дозата
- Да се обмисли комбинирано лечение при непостигане на зададените цели.

Европейското ръководство за лечение на дислипидемията<sup>4</sup> препоръчва лечението да започне със статин до най-високата препоръчана или толерирана доза за постигане на прицелните нива – клас I, ниво на доказателственост А. Проучвания доказват, че първата доза статин постига най-голямата редукция на LDL-C, а удвояването на дозата след това води до допълнително понижаване на LDL-C с около 6%<sup>3,22</sup>.

*Странични ефекти на статините – трябва ли да се страхуваме от високите дози статини?*

Страничните ефекти на статините са преэкспонирани, в реалната практика съществува необоснован страх от приложението на адекватни дози. Най-тежкият им страничен ефект – рабдомиолизата, е рядък: засяга около 1 на 1000 лекувани болни, миалгия се среща в около 5–10% от лекуваните. Мета-анализ, сравняващ високи с обичайни дози статини, показва, че повишена честота на рабдомиолиза има само при лечение с максимални дози симвастатин 80 mg<sup>2</sup>, поради което тази доза вече не се използва.

Повишението на трансаминазите се среща в около 0.5–2% от лекуваните, обикновено е асимптомно, не е свързано със структурни промени в черния дроб, преходно е при намаляване на дозата или смяна на статина и показва дозозависима корелация<sup>23</sup>. В същото време очакваната полза по

отношение на редукция на сърдечно-съдовия риск и смъртност е значима и надвишава евентуалния риск. Нещо повече, хиперхолестеролемията нерядко води до неалкохолен стеатозен хепатит (НАСХ) и при тези пациенти изходно са повишени трансаминазите, което неправилно се счита като противопоказание за лечение със статини.

Субанализ от проучването GREASE (1600 коронарно болни, лекувани с аторвастатин или плацебо) върху 277 болни с НАСХ и повишени изходно трансаминази <3х горната граница на нормата, лекувани с аторвастатин, срещу 210 подобни болни, лекувани с плацебо, проследява промените в трансаминазите, липидите и сърдечно-съдовите рекурентни събития в продължение на три години<sup>24</sup>. В групата, лекувана със статин, се наблюдава редукция на LDL-C с 55% (при пациентите без статин няма промяна), което води до значимо по-малко сърдечно-съдови събития (10 срещу 30%), като редукцията на сърдечно-съдовия риск е дори по-изразена при болните с НАСХ, отколкото в общата група пациенти с изходно нормални трансаминази.

Трансаминазите при проследяването намаляват сигнификантно съответно с 35 и 47% за AST и ALT, докато в групата без статин се наблюдава прогресивно увеличаване на трансаминазите. Тези и други данни дадоха основание на група водещи хепатолози (Liver Expert Panel) да публикуват становище относно рисковете и ползата от лечението със статин<sup>25</sup>, в което се казва: „Обезпокоени сме, че изолираното повишение на трансаминазите може да накара лекарите да спрат лечението със статини неправилно при пациенти, които са с повишен сърдечно-съдов риск. Обезпокоени сме, че честото мониториране на трансаминазите може да накара пациентите да прекратят терапията си, освен това мониторирането има висока цена“.

Честотата на новопоявил се захарен диабет при лечение със статин е по-висока с около 9% и е налице при всички статини. Съпоставката на ефективност и странични ефекти е в полза на статините при високорисковите пациенти. В мета-анализ Sattar и сътр. доказаха, че ако лекуваме със статин 255 болни с висок сърдечно-съдов риск в продължение на 4 години, за всяко намаление на LDL-C с 1 mmol/L ще има 5.4 съдови събития по-малко и само един случай на новопоявил се захарен диабет<sup>26</sup>. При лечение на нискорискови болни обаче балансът може да не е в полза на статините<sup>4, 26</sup>.

### **Прекъсване на терапията със статини**

Прекъсване на терапията със статини се налага при изяви странични ефекти – рабдомиолиза, повишаване на трансминазите над три пъти над горната граница на нормата, тежка миалгия, която не може да бъде обяснена с други причини. Проучване показва, че при повече от 70% от болните, при които се е наложило прекратяване на терапията със статини, може да се възстанови лечението с увеличаващи се дози през по-големи интервали от време<sup>27</sup>.

Повечето болни обаче прекъсват лечението си, въпреки липсата на странични ефекти, и това води до неблагоприятни последици – повишена сърдечно-съдова смъртност<sup>28</sup>.

### **Как да подобрим съпричастността на пациентите към терапията със статин?**

Предикторите за съпричастност са общият брой приемани таблетки, времето на приемане на терапията, брой приеми дневно, терапия с една таблетка. Европейското ръководство за лечение на дислипидемите<sup>4</sup> препоръчва да се опрости, ако е възможно, дозовия режим чрез редуциране на дневните дози и придружаващите медикаменти, да се дават ясни писмени и устни инструкции и т.н. Лечението с фиксирана комбинация в една таблетка води до подобрена съпричастност към терапията и това е независимо от възрастта на пациента<sup>29</sup>, броя на придружаващите сърдечно-съдови заболявания<sup>30</sup> и броя на придружаващите медикаменти<sup>31</sup>.

Едновременното започване на антихипертензивна и липидопонижаваща терапия подобрява с 34% съпричастността на пациента<sup>29</sup>. Фиксирани-

те комбинации в една таблетка сигнификантно намаляват разходите за амбулаторно лечение и медикаменти<sup>32</sup>. Съпричастността и постоянството към терапията са пренебрегван рисков фактор. Ретроспективен анализ на 11 532 болни с диабет показва, че пациентите, които не са съпричастни към терапията (дните с лечение са под 80%), имат с 58% по-висок риск от хоспитализации (HR1.58; CI 1.38–1.81; p<0.001) и с 81% по-висока смъртност (HR 1.81; CI 1.46–2.23; p<0.001) спрямо тези, които са съпричастни към терапията си<sup>33</sup>.

### **Как се справяме с лечението на дислипидемите в България?**

СЕРПHEUS е многоцентрово неинтервенционално проучване при пациенти, които получават липидопонижаващо фармакологично лечение в продължение на минимум три месеца и са без промяна в доза и медикамент през последните шест седмици, обхваща 2500 болни от България, лекувани от 250 специалисти по кардиология през 2010 г. Над 97% от пациентите са получавали липидопонижаваща терапия със статин. При болните с много висок риск таргетните стойности от 1.8 mmol/L за LDL-C са постигнати само при 9.41%, а сред болните с висок риск – при 35%. Въпреки ниския процент пациенти, достигнали таргетните стойности на LDL-C, след първата прекрипция на липидопонижаващ медикамент повечето болни (54.01%) продължават да приемат същия медикамент в същата доза, като 47% са изследвали нивата на серумните липиди в последните шест месеца – налице е изразена терапевтична инерция<sup>34, 35</sup>. Предиктори за постигане на таргетните стойности на LDL-C са мъжкия пол, наличието на сърдечно-съдово заболяване и познаването на прицелните стойности на терапията<sup>34, 35</sup>.

### **Заклучение**

Статините имат мощен кардиопротективен ефект и доказани показания не само в кардиологията, препоръчани са като утвърдена индикация в редица европейски ръководни правила. За намаляване на глобалния сърдечно-съдов риск е необходимо постигане на таргетните стойности на LDL-C, което изисква приложение на адекватни дози и добра съпричастност чрез опростяване на терапията, като се използват фиксирани комбинации и дългодействащи медикаменти с еднократен прием.

#### **Книзони**

1. Rosengren A. et al. ESC Textbook of Cardiovascular Medicine 10.1093/med/9780199566990.003.012.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376:1670-1681.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.