

## Statini u primarnoj i sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti

### *Statins in Primary and Secondary Prevention of Coronary Heart Disease*

**Željko Reiner**

Klinika za unutrašnje bolesti

Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

**Sažetak** Iako je općeprihvaćena opravdanost davanja inhibitora HMG-CoA reduktaze (statina) radi smanjenja ukupnog i LDL-kolesterola u serumu bolesnika s koronarnom bolešću srca (KBS) i onih koji zbog hiperlipidemije imaju povećani rizik, donedavno nije bilo tako jasno treba li statine davati i osobama s manje izraženim rizikom. Rezultati novijih velikih kliničkih ispitivanja i gotovo dva desetljeća kliničkih iskustava sa statinima pokazuju da su oni vrlo djelotvorni u smanjenju rizika za KBS i u primarnoj i u sekundarnoj prevenciji, i to bez češćih i značajnijih neželjenih nuspojava. Korisni učinci statina nadmašuju one postignute u ranijim ispitivanjima s drugim antilipemicima i pojavljuju se prerano da bi se mogli pripisati samo snižavanju koncentracije lipida u serumu. Stoga se smatra da do toga ne dolazi samo zbog jačeg smanjenja lipida u serumu, već zbog tzv. pleiotropnih protuaterosklerotskih učinaka statina. Novija klinička ispitivanja jasno su pokazala da se davanjem statina ne postiže samo liječenje hiperlipidemije, već uistinu smanjenje pobola i pomora od KBS-a u osoba s povećanim rizikom. Međutim, u nekoliko je ispitivanja uočeno da mnogi bolesnici s KBS-om (a još više onih koji samo imaju velik rizik) ili uopće ne dobivaju statin, ili se u njih zbog preniske doze statina ne postižu ciljne, odnosno preporučene vrijednosti lipida. Budući da je hipodoziranje statina važan problem, osobito u nas, tomu valja posvetiti posebnu pozornost.

**Ključne riječi:** statini, hiperkolesterolemija, koronarna bolest, akutni infarkt miokarda

**Summary** Although treatment with HMG-CoA reductase inhibitors (statins) to reduce total and LDL-cholesterol is clearly indicated in patients with coronary heart disease (CHD) and those with increased risk due to hyperlipidemia, the requirements of patients with lower risk were until recently less straightforward. The results of recent large clinical trials with statins and almost two decades of clinical experience have shown that statins are effective and well tolerated in reducing CHD risk for both primary and secondary prevention. The beneficial effects of statins outweigh those seen in earlier trials with other hypolipemic drugs and occur too early in treatment to be due to lipid lowering mechanism alone. Therefore this happens presumably not only because of the greater reduction in lipids but because of their so-called "pleiotropic" antiatherogenic effects. Recent clinical trials have proved that lipid lowering therapy with statins is no longer just a matter of hyperlipidemia treatment but rather a way of lowering risk of CHD morbidity and mortality in a large number of individuals at high risk. However, the data from several studies have shown that many CHD patients (and even more individuals at high risk) either receive no treatment at all, or are not treated to recommended lipid goals. Since undertreatment is a big problem, particularly in Croatia, this issue should be strongly addressed.

**Key words:** statins, hypercholesterolemia, coronary heart disease, acute myocardial infarction

U Hrvatskoj prema zadnjim dostupnim epidemiološkim podacima 53,6% pučanstva umire od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti, a od njih boluje 556 817 osoba, tj. 12,7% našega pučanstva (1). Od tih su bolesti nedvojbeno najvažnije koronarna bolest srca, akutni infarkt miokarda i apoplektički inzult. Sve su one uzrokovane aterosklerozom. Najvažniji čimbenici rizika za aterosklerozu su dislipidemije, poglavito hiperkolesterolemija,

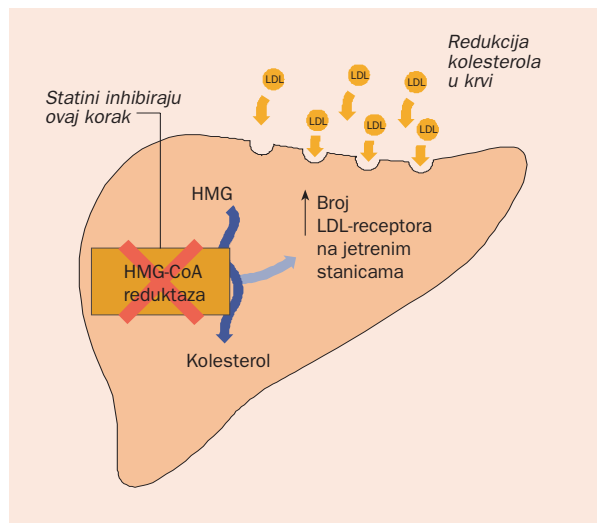
arterijska hipertenzija i pušenje te šećerna bolest i debljina. Upravo je zbog toga liječenje hiperkolesterolemije ključno i u primarnoj i u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti, a osobito koronarne bolesti i infarkta miokarda. U liječenju hiperkolesterolemije, ali i prevenciji koronarne bolesti srca te infarkta miokarda, otkriće lijekova iz skupine inhibitora HMG-CoA reduktaze koji se nazivaju još i "statini" značilo je pravu revoluciju.

Na našem tržištu postoje tzv. prirodni statini - lovastatin, pravastatin i simvastatin (Statex®, PLIVA) te tzv. sintetski statini - atorvastatin i fluvastatin čija je struktura različita od strukture prirodnih statina. Cerivastatin je svojedobno povučen s našega, kao i svih ostalih tržišta zbog neprihvatljivih nuspojava, a najnoviji statin rosuvastatin se na našem tržištu još nije pojavio.

## Način djelovanja

Statini su inhibitori HMG-CoA reduktaze, odnosno svoje učinke postižu kočenjem aktivnosti enzima HMG-CoA reduktaza koji je ključan za sintezu kolesterola u svim stanicama, a poglavito jetrenim (2) (slika 1). Zbog toga se smanjuje endogena sinteza kolesterola u jetrenim stanicama koje su glavni cilj statina pa se smanjuje i količina kolesterola u tim stanicama. To potiče negativnom povratnom spregom sintezu, odnosno aktivnost receptora za aterogene LDL-čestice na jetrenim stanicama zbog čega se za te receptore veže i u stanicama katabolizira više LDL-čestica bogatih kolesterolom. Time se smanji koncentracija LDL-kolesterola, ali i ukupnog kolesterola u krvi. U nekih bolesnika ovi lijekovi smanjuju i sintezu LDL-kolesterola.

Budući da statini, osim što značajno smanjuju ukupni i LDL-kolesterol, donekle smanjuju i trigliceride u krvi, čini se da oni osim učinka na LDL-receptore smanjuju i sintezu, odnosno izlučivanje VLDL-čestica iz jetre, a iz njih nastaju, bar djelomično, LDL-čestice. Naime, kočenjem endogene biosinteze kolesterola u hepatocitima smanjuje se i količina kolesterola koji, zajedno s trigliceridima i apoproteinom B, tvori VLDL-čestice. Neka istraživanja upućuju na to da do smanjenja triglicerida u krvi (za 10-15%) pod utjecajem statina možda dolazi i zbog povećanog uklanjanja VLDL i LDL-čestica iz krvi zbog povećane aktivnosti LDL-receptora. Točni mehanizam kojim statini uzrokuju povećanje zaštitnog HDL-kolesterola (prosječno za oko 5%) još nije razjašnjen.



Slika 1. Inhibicija HMG-CoA reduktaze statinima u jetri

## Dokazi o koristi u primarnoj i sekundarnoj prevenciji

Do danas su objavljeni rezultati nekoliko velikih randomiziranih dvostruko slijepih i kontroliranih kliničkih ispitivanja u kojima su se promatrali učinci statina na primarnu i sekundarnu prevenciju koronarne bolesti, a poglavito na smanjenje koronarne i ukupne smrtnosti. Njima je bilo obuhvaćeno više od 60.000 ispitanika.

Prvo od tih ispitivanja i, uz ona posljednja, možda najvažnije od svih do danas načinjenih ispitivanja sekundarne prevencije koronarne bolesti bilo je poznato **Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)** (3) koje je provedeno na 4.444 bolesnika obaju spolova dobi 35-70 godina s dokazanom koronarnom bolešću i koncentracijom ukupnog kolesterola u krvi između 5,5 i 8,0 mmol/l uz prosječnu koncentraciju LDL-kolesterola 4,9 mmol/l usprkos provođenju dijeta. Pola je ispitanika dobivalo simvastatin, a pola placebo. Ispitivanje je trajalo 5,4 godine. U bolesnika koji su dobivali simvastatin u dozi od 20, odnosno 40 mg, došlo je do smanjenja LDL-kolesterola za 35% i triglicerida za 10%, a zaštitni se HDL-kolesterol povećao za oko 8%. Ključno značenje ovog istraživanja bilo je u tome što se njime prvi put dokazalo da antilipemičko liječenje nekim statinom (konkretno simvastatinom) ne smanjuje samo značajno koronarnu smrtnost već i ukupnu smrtnost. Pri tome se rizik smrtnosti od koronarne bolesti srca smanjio za čak 42%, rizik nesmrtonosnog infarkta miokarda za 37%, a rizik ukupne smrti smanjio se za 30%. Potreba za dilatacijom koronarnih arterija i operacijama postavljanja prenosnica smanjila se za 37%. I rizik cerebrovaskularnih zbivanja smanjio se za 28%, a rizik intermitentnih klaudikacija za 38%. Posebno valja istaknuti da je korist davanja simvastatina bila osobito izražena u dijabetičara uključenih u ovo istraživanje. Naime, u njih se rizik velikih koronarnih zbivanja smanjio za čak 43%, koronarna smrtnost za čak 56%, a ukupna smrtnost za visokih 46%.

Rezultatima 4S studije nalikovali su i rezultati drugih dvaju velikih ispitivanja sekundarne prevencije koronarne bolesti u kojima su bolesnici dobivali pravastatin. Ta su dva ispitivanja bila **Cholesterol and Recurrent Events (CARE)** (4) i **Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID)** (5).

Do danas su osim ovih ispitivanja vezanih uz sekundarnu prevenciju provedena dva velika ispitivanja primarne prevencije koronarne bolesti sa statinima. To su **West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)** s pravastatinom (6) i **Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS)** s lovastatinom (7). Ovim je ispitivanjima pokazano da davanje statina i u primarnoj prevenciji dovodi do značajnog smanjenja kardiovaskularne smrtnosti, rizika nesmrtonosnih infarkta miokarda, kao i ukupne smrtnosti, a učinak je to bolji što je rizik bolesnika veći.

Na temelju ovih i niza manjih ispitivanja danas je općeprihvaćeno da i u primarnoj prevenciji u kojoj želimo spriječiti

nastajanje atheroma i u sekundarnoj, u kojoj ponajprije želimo postići stabilizaciju atheroma i spriječiti njegovo pucanje, postoje ciljane vrijednosti lipida u krvi koje moramo nastojati postići davanjem statina. To su u osoba s velikim rizikom: ukupni kolesterol ispod 5,0 mmol/l, LDL-kolesterol ispod 3 mmol/l, HDL-kolesterol veći od 1,0 mmol/l, a trigliceridi manji od 2,0 mmol/l (8).

Međutim, ovaj pristup prevenciji kardiovaskularnih bolesti temeljen na ciljnim vrijednostima lipida u krvi doveden je u pitanje nedavno objavljenim rezultatima do sada najvećeg ispitivanja načinjenog s nekim statinom jer je to ispitivanje otvorilo nove vidike prevencije kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti. Radi se o **Heart Protection Study (HPS)**. To je ispitivanje imalo dijelom karakter sekundarne prevencije, a dijelom primarne prevencije (9). U njega je bilo uključeno čak 20.536 ispitanika od kojih je 13.379 imalo koronarnu bolest srca, 3.280 cerebrovaskularnu bolest, a 6.748 perifernu vaskularnu bolest. Među ispitanicima 8.455 ih je imalo hipertenziju, no među njima 5.595 nije imalo koronarnu bolest, već samo hipertenziju kao izraženi čimbenik rizika. U ispitivanje su bila uključena i 5.963 dijabetičara obaju spolova od kojih 3.985 nije imalo koronarnu bolest. Stoga se u te dvije skupine ispitanika radilo o primarnoj prevenciji. Od ukupnog broja svih uključenih ispitanika polovica je dobivala 40 mg simvastatina na dan, dok je polovica dobivala placebo. Posebno je važno istaknuti da značajan broj ispitanika nije imao povišene vrijednosti kolesterola u krvi, već su im se vrijednosti ukupnog kolesterola kretale između 3,5 i 5,0 mmol/l.

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je davanjem 40 mg na dan simvastatina nakon 5 i pol godina došlo do smanjenja koronarne smrtnosti za 18%, smanjenja pojave nesmrtonosnog infarkta miokarda za 38%, odnosno velikih koronarnih zbivanja za 27% te potrebe za revaskularizacijom za 24%. Simvastatin u tom je ispitivanju smanjio i rizik moždanog udara za 25%, a ishemijskog moždanog udara za 30%. I rizik periferne vaskularne bolesti značajno se smanjio davanjem simvastatina. Ovo je istraživanje, međutim, osobito važno zbog toga što je njime pokazano da simvastatin izaziva povoljne učinke i u onih koji su imali vrijednosti ukupnog i LDL-kolesterola u granicama normale, ali im je rizik bio povećan, kao što su primjerice dijabetičari. Prema tome, nameće se zaključak da bismo statine trebali davati svima koji imaju značajno povećani rizik, dakle svima s dokazanom koronarnom bolešću, dijabetičarima itd., čak i ako nemaju povišeni kolesterol u krvi. Osim toga ovo je ispitivanje pokazalo i nedvojbenu korist od davanja statina osobama starije životne dobi i onima između 65. i 70. godine života te onima starijim od 70 godina. Dapače korist u starijih osoba bila je čak veća negoli u onih mladih od 65 godina.

Povoljni učinci statina na primarnu prevenciju koronarne bolesti u hipertoničara koji imaju tek umjereno povišeni (kolesterol < 6,5 mmol/l) ili čak "normalan" ukupni kolesterol u krvi potvrđeni su u nedavno objavljenom ispitivanju **Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)**

na 10 305 ispitanika (10). Valja naglasiti da je to ispitivanje, iako je trebalo trajati 5 godina, prekinuto već nakon 3,3 godine jer se zbog jasno dokazanog povoljnog učinka smatralo neetički uskratiti atorvastatin onima iz placebne skupine. Smanjenje rizika zbog davanja statina u ovom istraživanju nije ovisilo o početnoj koncentraciji kolesterola pa je tako uzimanje statina smanjilo rizik i onima koji su imali početni kolesterol ispod 5,0 mmol/l, što se smatra "normalnom" vrijednošću.

U novije je vrijeme uočeno da davanje statina odmah pri hospitalizaciji zbog akutnoga koronarnog sindroma značajno smanjuje smrtnost tih bolesnika (11). Stoga se danas smatra da bi svakom bolesniku primljenom u bolnicu zbog akutnoga koronarnog sindroma odmah trebalo dati statin, čak i ako nema jako povišenu koncentraciju kolesterola u krvi.

## *Zašto statini nisu samo antilipemici?*

Značajno smanjenje rizika koje je postignuto davanjem statina bolesnicima s povećanim rizikom koji nisu imali povećani ukupni i LDL-kolesterol u krvi te značajno smanjenje smrtnosti bolesnika koji su u akutnom koronarnom sindromu počeli dobivati statine objašnjava se ponajprije protuaterosklerotskim učincima statina koji nisu izravno vezani uz njihove antilipemičke učinke.

Naime, već je u ispitivanju 4S pokazano da statini osim snižavanja lipida u krvi imaju značajne učinke u smislu smanjenja koronarne i ukupne smrtnosti koji daleko nadmašuju njihove antilipemične učinke. Istraživanja su pokazala da su tomu razlog brojna pleiotropna svojstva statina. Naime, budući da mevalonat koji nastaje djelovanjem HMG-CoA reduktaze nije samo kemijski preteča kolesterola već i izoprenoida, kočenjem aktivnosti tog enzima statinima objašnjavaju se njihovi pleiotropni učinci. Izoprenoidi utječu na različite stanične funkcije. Primjerice prenilirane bjelančevine nastale iz farnezila ili geranil geranila imaju važnu ulogu u diferencijaciji i proliferaciji stanica, gradi citoskeleta, nastanku radikala i superoksida te endocitozi i egzocitozi.

Time se tumači zašto statini koče oksidaciju LDL-a (12), a oksidacija LDL-čestica je jedan od ključnih događaja pri započinjanju procesa aterogeneze. Statini koče i očitovanje "receptora čistača" na monocitima pa time i smanjenjem endocitoze LDL-čestica (13) vjerojatno sprečavaju ulaz LDL-a i pretrpavanje makrofaga kolesterolom odnosno nastajanje pjenastih stanica, što je važna karika u aterogenezi (14). Budući da se smatra da je poremećena funkcija endotela važna u početnim razdobljima aterogeneze, važna je spoznaja da statini popravljaju funkciju endotela (15), i to djelujući na otpuštanje NO i kočeći endotelin 1 (15, 16).

Svi statini osim pravastatina, koče migraciju i proliferaciju glatkih mišićnih stanica, a taj je proces od ključne važnosti za aterogenezu (17).

Većina akutnih koronarnih sindroma uključujući i infarkt miokarda nastaje zbog pucanja vezivne kape nepostojećih atheroma zbog čega na ateromu nastane ugrušak koji

djelomice ili potpuno začepi koronarnu arteriju (18). To se najčešće zbiva na postraničnim dijelovima nepostojanog ateroma gdje ima dosta upalnih stanica i osobito makrofaga pretrpanih lipidima jer oni fagocitozom razaraju ekstracelularni matriks, a luče i proteolitičke enzime, posebice kovinoproteinaze. Statini, poglavito simvastatin (Statex®, PLIVA) i fluvastatin, koče lučenje kovinoproteinaza (19) pa se time objašnjava njihovo djelovanje u smislu prevencije akutnih koronarnih sindroma.

Statini imaju i protuupalne učinke (20), a upala se smatra vrlo važnim čimbenikom koji utječe na pucanje kape nepostojanog ateroma jer upravo upalne stanice potiču lučenje kovinoproteaza iz makrofaga.

Statini također koče agregaciju trombocita (21), a ona nije važna samo u nastanku ugrušaka na ateromu već i u procesu aterogeneze. Naime, tvari iz trombocita nakupljenih na mjestu ozljede endotela, poglavito trombocitni čimbenik rasta (platelet derived growth factor, PDGF), potiču migraciju glatkih mišićnih stanica iz medije u intimu i njihovu proliferaciju na mjestu lezije. Za proces aterogeneze važna je i smanjena fibrinolitička aktivnost, a statini smanjuju trombogenezu i pojačavaju fibrinolizu (22). Osim toga, statini smanjuju zbog hiperkolesterolemije povećanu viskoznost plazme (23). Prema tome statini ne samo da sprečavaju aterogenezu već i stabiliziraju postojeće aterome smanjujući vjerojatnost njihova pucanja i stvaranja ugruška na njima.

## *Nuspojave i interakcije s drugim lijekovima*

Općenito uzevši, statini spadaju u lijekove s najmanje nuspojava (24). Kao i u većine drugih lijekova, mogu se javiti glavobolje, mučnine i gastrointestinalne smetnje pri početku uzimanja. Te tegobe najčešće nakon nekog vremena usprkos uzimanju lijeka prestanu. Oko 1% bolesnika koji uzimaju statine, poglavito oni na višim dozama, ima značajnije povećanu aktivnost serumskih transaminaza (više od trostruke gornje granice normale prigodom dvaju ili više kontrolnih određivanja) (25). U već spomenutoj Heart Protection Study porast aktivnosti serumskih transaminaza veći od četverostruke gornje granice normale, koji se smatra značajnim, imalo je od 10.269 ispitanika koji su primali 40 mg simvastatina na dan svega 43 (0,42%). Valja, međutim, reći i to da su u skupini onih koji su dobivali placebo 32 (0,31%) također imala takav porast aktivnosti serumskih transaminaza. Porast aktivnosti transaminaza uz davanje statina asimptomatski je i smatra se da je uzrokovan indukcijom enzima u hepatocitima, a ne hepatotoksičnim djelovanjem statina (9). Ipak, ako dođe do jakog povećanja aktivnosti ovih enzima u krvi, dakle većeg od četverostruke gornje granice normale, liječenje se najčešće prekida, a nakon normaliziranja aktivnosti enzima u krvi ponovno se počinje nižom dozom istoga statina ili nekim drugim statinom. Transaminaze valja provjeriti u svakog bolesnika nakon prvih 6 i 12 mjeseci uzimanja statina, a ako su normalne, kontroliraju se tek jedanput na godinu.

Osim reverzibilnog i asimptomatskog povećanja aktivnosti kreatin-kinaze u serumu, jedina ozbiljna nuspojava statina je mioopatija, odnosno miozitis. Očituje se bolima i slabošću mišića te više nego deseterostrukim povećanjem aktivnosti kreatin-kinaze u serumu. Ta se nuspojava, međutim, javlja uistinu rijetko, tj. u manje od 0,1% bolesnika (26). Primjerice u poznatom ispitivanju 4S je tijekom pet godina uzimanja simvastatina od 2.221 ispitanika samo jedan dobio mioopatiju, i to nakon četiri godine uzimanja 20 mg lijeka na dan (25). U tog bolesnika nije došlo ni do kakvih posljedica za bubrege, a znakovi mioopatije su nestali nakon prekida uzimanja simvastatina. I u već spomenutom do sada najvećem ispitivanju statina nazvanom Heart Protection Study od 10.269 bolesnika koji su uzimali 40 mg simvastatina na dan samo je pet bolesnika (0,05%) dobilo mioopatiju, a u pet je došlo do znakova rhabdomiolize (0,05%). Međutim, valja spomenuti da je mioopatiju dobio i jedan bolesnik (0,01%) od 10.267 bolesnika kontrolne skupine koji su dobivali placebo, a u toj su skupini znakove rhabdomiolize imala 3 bolesnika (0,03%) (9).

Mioopatija je češća i teža u bolesnika koji imaju zatajenje bubrege ili neku ozbiljnu akutnu bolest. Najteži oblici mioopatija i rhabdomioliza češće nastaju ako se statini daju istodobno s lijekovima koji koče katabolizam statina ovisan o citokromu P450 zbog čega dolazi do povećanja koncentracije statina u krvi. Pri tome nema razlike između simvastatina, lovastatina i pravastatina (27). Posebno valja istaknuti povećani rizik mioopatije pri istodobnom davanju statina i fibrata (lijekova namijenjenih ponajprije smanjenju povećane količine triglicerida u krvi), uključujući gemfibrozil. Stoga se istodobno davanje gemfibrozila i statina ne preporučuje ako to nije baš prijeko potrebno. Ta se kombinacija lijekova može propisati tek uz oprez i češće kontrole, i to samo ako se u bolesnika radi o jako izraženoj kombiniranoj hiperlipidemiji kod koje se izrazito povišene vrijednosti kolesterola u krvi mogu normalizirati davanjem statina, no trigliceridi su toliko povišeni da se striktnom dijetom i statinom ne mogu smanjiti do normalne granice.

Rizik mioopatije značajno raste i pri istodobnom davanju statina i imunosupresivnih lijekova, posebice ciklosporina (28). To je važno napomenuti jer bolesnici nakon transplantacije organa, posebno bubrege i srca, koji su i najbrojniji, često imaju hiperkolesterolemiju i povećani rizik ateroskleroze pa moraju uzimati statine. Istodobno je povećan i rizik citotoksičnih učinaka ciklosporina jer se zbog interakcije tih dvaju lijekova ne povećava samo koncentracija statina već i ciklosporina u krvi.

Valja biti oprezan i pri istodobnom davanju statina s makrolidnim antibioticima (eritromicin, klaritromicin), itra-konazolom i ketokonazolom, protuvirusnim lijekovima, primjerice ritonavinom, te donekle verapamilom (Isoplin®, PLIVA) i diltiazemom (Diltiazem, PLIVA). Ako je to prijeko potrebno, niže doze statina mogu se ipak davati i uz tu terapiju, no bolesnik treba biti pod strogim i čestim liječničkim nadzorom. Ipak, tijekom uzimanja makrolida preporučuje se privremeno prekinuti uzimanje statina. Ne preporučuje se ni istodobno davanje statina s ionskim izmjenjivačima kolestiraminom i kolestipolom,

odnosno pri istodobnom davanju tih lijekova valja voditi računa da se statin uzme dovoljno prije ili nakon uzimanja ionskih izmjenjivača kako ne bi došlo do smanjene apsorpcije odnosno bioraspoloživosti statina.

Jedini primjer klinički značajnog međudjelovanja statina s hranom je povećanje koncentracije nekih statina pri istodobnom konzumiranju soka od grejpa, jer to voće inhibira aktivnost citokroma P-450 (29). Stoga uz statine ne valja piti ovu vrst voćnog soka, pogotovo ne u većim količinama.

## Problemi u svakodnevnoj praksi

Iako svi navedeni podaci jasno upućuju na to da bi bar svaki bolesnik s dokazanom koronarnom bolešću ili izrazito velikim rizikom drugog podrijetla (dijabetes, hipertenzija) trebao dobiti statin, to se nažalost ne događa. Dapače, mnogim se bolesnicima, čak i ako im bude propisan statin, daje preniska doza pa oni s hiperlipidemijom ne postižu ciljne vrijednosti lipida, a kamoli da bi statine dobivali oni s ukupnim kolesterolom u serumu manjim od 5 mmol/l. Na to su prvo upozorili rezultati velikog ispitivanja EUROASPIRE provedenog u 9 europskih zemalja (30). Prema njima je od 1991. do 1995. godine svega 32% bolesnika koji su bili hospitalizirani zbog koronarne bolesti, akutnog infarkta miokarda ili zahvata poput operacije postavljanja prenosnica odnosno dilatacije koronarnih arterija, u tim zemljama (Hrvatska nije bila uključena) dobivalo antilipemike. Od njih je čak 49% imalo kolesterol veći od 5,5 mmol/l, dakle veći od ciljnih vrijednosti prema europskim smjernicama, odnosno doza antilipemika koju su dobivali očito je bila preniska (7). U nastavku tog istraživanja, nazvanom EUROASPIRE II, provedenom 1999. i 2000. godine u 15 europskih zemalja (ponovno bez Hrvatske), pri prijmu u

bolnicu 26% bolesnika je uzimalo antilipemike, pri izlasku iz bolnice 43%, a oko 1,4 godine nakon hospitalizacije 61% bolesnika je uzimalo antilipemike (31). Međutim, 1,4 godine nakon hospitalizacije čak je 58% bolesnika imalo ukupni kolesterol u serumu veći od ciljne vrijednosti, tj. veći od 5,0 mmol/l. Sve to govori da mnogi bolesnici koji bi, sukladno rezultatima ranije navedenih istraživanja obvezatno trebali dobivati statine, ne uzimaju te lijekove ili ih uzimaju u pre niskim dozama. U nas je pak, prema dostupnim podacima o potrošnji statina u 2001. godini (32) od 556 817 bolesnika s koronarnom bolešću, preboljelim infarktom miokarda ili moždanim udarom, verificiranom aterosklerozom i sl. (1), ako se uzme da je svatko tko je dobivao statin uzimao samo jednu definiranu dnevnu dozu, svega 49 158 bolesnika uzimalo neki od statina, tj. svega 8,83% od onih koji bi ih u sklopu sekundarne prevencije trebali uzimati. Jednako tako, zbog hipodoziranja, mnogi koji ih uzimaju ne postižu ciljne vrijednosti lipida u serumu, a time ni odgovarajuće smanjenje rizika. Teško je reći zbog čega se tako često, osobito u nas, zadržavaju od povišenja doze statina do one kojom bi se postigle ciljne vrijednosti lipida. Međutim, da se povišenja doze ne treba bojati, pokazali su, među ostalima, rezultati ispitivanja GOALLS u kojem su povišenjem doze simvastatina od 20 do 80 mg na dan već za 14 tjedana postignute u 94% bolesnika s hiperlipidemijom ciljne vrijednosti lipida, i to bez bitno veće učestalosti neželjenih nuspojava. Pri tome su ciljne vrijednosti većinom postignute sa svega 20 mg simvastatina na dan, no 14% bolesnika zahtijevalo je ipak postupno povišenje doze do maksimalno 80 mg na dan (33).

Može se zaključiti da je danas potpuno neupitna korist statina u primarnoj i sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti no da, usprkos tomu, mnogi bolesnici koji bi trebali dobiti statine ostaju bez njih ili uzimaju prenisku dozu. Valja se nadati da će se to ubrzo promijeniti nabolje.

## Literatura

1. Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis za 2001. godinu, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, 2002.
2. ISTVAN SE, DEISENHOFER J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science* 2001; 292:1160-4.
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease, the Scandinavian Survival Study. *Lancet* 1994; 344:1383-9.
4. SACKS FM, PFEFFER MA, MOYE LA et al. The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-9.
5. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Heart Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-57.
6. SHEPHERD J, COBBE SM, FORD I et al. For the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolaemia. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-7.
7. DOWNS JR, CLEARFIELD M, WEIS S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFACPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279:1615-22.
8. WOOD D, BACKER GD, FAERGEMAN O, GRAHAM I, MANCIA G, PYORALA K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second joint task force of European and other societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19:1434-503.
9. 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.
10. SEVER P.S, BJORN-DAHLOF, POULTER N.R, WEDEL H, BEEVERS G et al. Caulkield M, Collins R, Kjeldsen S.E, Kristinsson A, Mcinnes G.T, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003, 361: 1149-58.
  11. STENESTRANS U, WALLENTIN L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285:430-36.
  12. AVIRAM M, DANKNER G, COGAN U, HOCHGRAF E, BROOK JG. Lovastatin inhibits low-density lipoprotein oxidation and alters its fluidity and uptake by macrophages: in vitro and in vivo studies. *Metabolism* 1992; 43:229-35.
  13. BERNINI F, SCURATI N, BONFADINI G, FUMAGALLI R. HMG-CoA reductase inhibitors reduce acetyl LDL endocytosis in mouse peritoneal macrophages. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1995; 15:1352-8.
  14. HRBOTICKY N, DRAUDE G, HAPFELMEIER G, LORENZ R, WEBER PC. Lovastatin decreases the receptor-mediated degradation of acetylated and oxidized LDLs in human blood monocytes during early stage of differentiation into macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1267-75.
  15. HERNANDEZ-PERERA O, PEREZ-SALA D, NAVARRO-ANTOLIN J, SANCHEZ-PASCUALA R, HERNANDEZ G, DIAZ C et al. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin 1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998; 101:2711-9.
  16. KAESEMEYER WH, CALDWER RB, HUANG JZ, CALDWELL RW. Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthase independent of its cholesterol-lowering actions. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:234-41.
  17. RAITERI M, ARNABOLDI L, MCGEADY P, GELB MH, VERRI D, TAGLIABUE C et al. Pharmacological control of the mavalonate pathway: effect on arterial smooth muscle cell proliferation. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281:1144-53.
  18. REINER Ž, TEDESCHI-REINER E. Novije spoznaje o patofiziologiji ateroskleroze. *Liječ. Vjesn* 2001; 123:26-31.
  19. BELLOSTA S, VIA D, CANAVESI M, PFISTER P, FUMAGALLI R, PAOLETTI R et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:1671-8.
  20. CRISBY M, NORDIN-FREDRIKSSON G, SHAH PK, YANO J, ZHU J, NILLSON J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001; 103:926.
  21. OSAMAH H, MIRA R, SORINA S, SHLOMO K, MICHAEL A. Reduced platelet aggregation after fluvastatin therapy is associated with altered platelet lipid composition and drug binding to the platelets. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:77-83.
  22. ROSENSON RS, TANGENEY CC. Antiatherothrombotic properties of statins. Implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279:1643-50.
  23. PINTARIĆ I, ETEROVIĆ D, TOCILJ J, REINER Ž, LUŠIĆ I. Effect of simvastatin on micropulmonary red cell mass in patients with hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 2001; 154: 493-6.
  24. SHEPHERD J. Fibrates and statins in the treatment of hyperlipidaemia: an appraisal of their efficacy and safety. *Eur Heart J* 1995; 16:5-13.
  25. PEDERSEN TR, BERG K, COOK TJ et al. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1996; 14:156:2085-92.
  26. MITCHEL YB. The long-term tolerability profile of lovastatin and simvastatin. *Atherosclerosis* 1991;97 (Suppl); S33-S39.
  27. BLUM CB. Comparison of properties of four inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Am J Cardiol* 1994; 73:3D-11D.
  28. HOLDAAS H, HARTMANN A, STENSTROM J, DAHL KJ, BORGE M, PFISTER P. Effect of fluvastatin for safely lowering atherogenic lipids in renal transplant patients receiving cyclosporine. *Am J Cardiol* 1995; 76:102A-6A.
  29. LILJA JJ, KIVISTO KT, NEUVONEN PJ. Grapefruit juice-simvastatin interaction: effect on serum concentrations of simvastatin, simvastatin acid, and HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63:477-83.
  30. EUROASPIRE Study Group. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: Principal results. *Europ Heart J* 1997; 18: 1569-82.
  31. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. *Europ Heart J* 2001, 22: 554-72.
  32. FARMIS podaci za 2001. godinu; MIS Adriatic
  33. GARMENDIA F, BROWN A.S, REIBER I, ADAMS P.C. Attaining United States and European Guideline LDL-cholesterol levels with simvastatin in patients with coronary heart disease (the GOALLS Study). *Curr Med Res Opin* 2000; 16: 208-16.