

Statiinid ja ateroskleroos

Tiina Ristimäe¹, Anu Hedman² – ¹TÜ Kliinikumi südamekliinik, ²Ida-Tallinna Keskhaigla

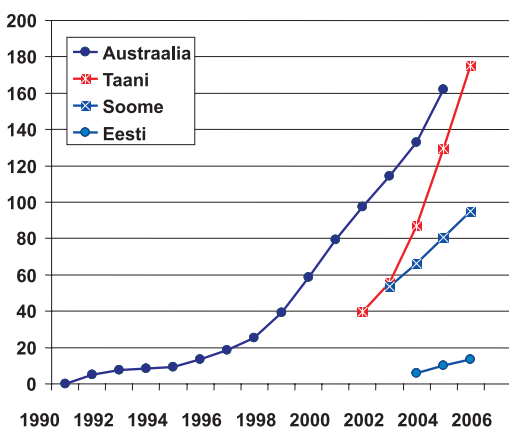
Et südame-veresoonkonna haigused (SVH) on juhtiv surmapõhjus USAs ja Euroopas, pööratakse modifitseeritavate riskitegurite (eeskätt arteriaalse hüpertensiooni ja düslipideemia) mõjutamisele palju tähelepanu. Kliiniliselt enim kasutatud ravimirühmaks lipiidide mõjutamisel on vaieldamatult 3-hüdroksü-3-metüülglutarüül-koensüüm A reduktaasi inhibiitorid ehk statiinid, mis võlgnevad oma ainulaadse koha düslipideemiate farmakoterapias peamiselt jõulisele LDL-kolesterooli sisaldust alandavale toimele. Statiinid vähendavad relatiivset riski SVH tekkes 24–37% ja nende prognoosi parandav toime ei sõltu uuritavate vanusest, soost, südame isheemiatõve või teiste kaasuvate haiguste olemasolust (1). Riigiti on statiinide kasutamine väga erinev. Kuigi Eestis on suremus SVHsse Euroopa suuremaid, kasutatakse meil statiine sekundaarses profülaktikas umbes 10 korda vähem kui Põhjamades (2, 3) (vt jn 1).

Statiinide suurte annuste kasutamine ehk nn agressiivne ravistrateegia

Kuigi LDL-kolesterooli optimaalne sihtväärtus on siiani vaidluste objekt (1), kehtib tema väärtuse

alandamisel põhimõte, et väiksemad väärtused on SVH-riski vähendamiseks soodsamad. Uuringutest selgub, et LDL-kolesterooli langetamine 1,5 mmol/l võrra vähendab SVH-riski umbes kolmandiku võrra, olenemata vanusest, soost, kaasuvatest haigustest või sellest, milline oli LDL-kolesterooli sisaldus enne uuringut (4). Kolesterooli väärtusi raviga alandades ei ole veel leitud sellist väärtust, millest allapoole minnes muutub ravi tervisele ohtlikuks. Uutes ravijuhendites on teadaoleva SVHga patsientide LDL-kolesterooli sihtväärtuseks <2,6 mmol/l (5). Prognostilisest aspektist lähtudes on ravijuhendites praegu LDL-kolesterooli sihtväärtuseks suure riskiga patsientide sekundaarses profülaktikas <1,8 mmol/l (5). Suure riskiga haigeteks peetakse neid SVH-patsiente, kellel lisaks esineb mitu riskitegurit (esmaajones diabeet), ohjeldamata riskitegurid, metaboolne sündroom mitme riskiteguri samaaegse esinemisega või äge koronaarsündroom.

Hiljuti lõppenud suured uurimused osutavad, et statiinide suurte dooside kasutamine on võrreldes keskmiste doosidega kardiovaskulaarsete tüsistuste ärahoidmiseks märkimisväärselt parem. Praeguseks on ilmunud kolm nn agressiivse ravi mahukat uurimust LDL-kolesterooli alandamiseks: a) "Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction" (PROVE IT-TIMI 22) (6); b) "Treating to New Targets" (TNT) (7) ja "Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering" (IDEAL) (8). Ülal nimetatud agressiivsema statiinravi skeemiga uurimuste tulemused kehtivad paljude eri patsientide puhul: südame isheemiatõvega, perifeersete arterite ja tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel. Arvatavasti on USAs 20–30 miljonit sellist haiget, kellel oleks prognoosi parandamiseks vajalik alandada LDL-kolesterooli agressiivselt. Uurimused PROVE IT-TIMI 22, TNT ja IDEAL



Joonis 1. Statiinikasutus eri maades (arvestuslikke päevadoose 1000 elaniku kohta aastas) (1, 3).

kinnitasid CTT-töörühma (*Cholesterol Treatment Trialists CTT Collaborators*) hiljuti avaldatud metaanalüüsi (9): 90 056 patsiendi andmete põhjal 14-s 5aastase jälgimisperioodiga randomiseeritud ravimiuurimuses ilmnes, et statiinidega ravitutel esines südameinfarkti, insulti ja vajadust südamelihaste revaskulariseerimiseks 1000-st isheemiatõvega patsiendist 48-l.

Paraku ei saavutata kuni 30–40%-l patsientidest statiinravi foonil kolesterooli sihtväärtusi ja selle üheks arvestatavaks põhjuseks on arstide soovimatus annust suurendada, eeskätt tingituna kõrvaltoimete kartusest (10). Statiinide ohutusprofiil on soodne: ohtlikema kõrvaltoime – rabdomüolüüsi – esinemissagedus on 3,4 juhtu 100 000 patsiendiaasta kohta, müopaatia tekib 11 juhul 100 000 patsiendiaasta kohta, maksapuudulikkus 1 juhul 1 000 000 patsiendiaasta kohta (11). Praktilise ravi korraldamises statiinidega on vaja teada, millised patsiendid on kõrvaltoimetest enim ohustatud. Mõnedel patsientidel tekivad kõrvaltoimed statiinidega kergemini (vanurid, neerupuudulikkusega patsiendid, mitmete haiguste põdejad, keda ravitakse mitme ravimiga). Mõnede ravimite ja statiinide kooskasutamisel on võimalik kõrvaltoimete teke. Statiinide ravimiuurimuses osalevad patsiendid on tavaliselt vähese kõrvaltoimete tekke riskiga ja seega ei saa absoluutse julgusega ravimiuuringute tulemusi ekstrapoleerida kõikidele haigetele. Ka tuleb medikamentoosse raviga koos alati rakendada dieeti ja füüsilise treeningu programme, et vähendada kolesterooli väärtuseid ja üldist kardiovaskulaarset riski.

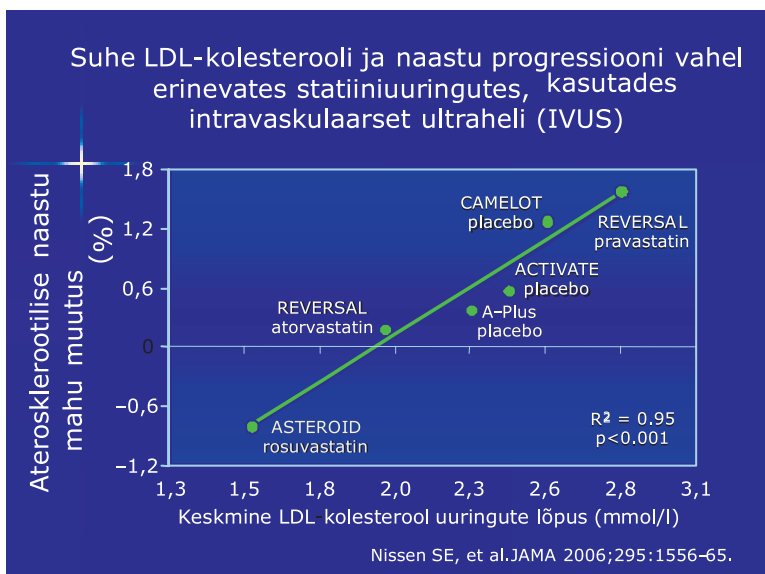
Statiinide toime aterosklerootilisele naastule

Statiinide kvantitatiivselt määratav efekt ei piirdu tsirkuleerivate lipiidide väärtuste mõjutamisega, vaid nad toimivad ka aterosklerootilise naastu morfoloogiale. Aterosklerootilise naastu mõjutamine statiinidega on andnud kliiniliselt väga olulisi tulemusi (11, 12). Erinevat piltidiagnostikat (kvantitatiivne koronaarangiograafia, unearterite hindamine ultraheliga, intravaskulaarne

ultraheli – IVUS) kasutades on leitud, et statiinid suurtes annustes võivad pidurdada ateroskleroosi arenemist pärgarterites või muudes arterites: näidatud on nii aterosklerootilise protsessi pidurdumist (4, 13–15) kui ka ateroomi mahu vähenemist (16). Kui asetada senini tehtud naastu arengut IVUSe abil vaatlevad statiiniuuringud ühele graafikule, on näha, et LDL-kolesterooli langetamine <2 mmol/l toob kaasa naastu regressiooni (vt jn 2) (17). Kuigi tulemused ei ole homogeensed, on statiinidega ravimisel näidatud pärgarterite valendiku diameetri suurenemist ja restenooside arvu vähenemist koronaarinterventsioonide järel. Siiski pole leitud seost statiinide lipiide modifitseeriva ja restenoose vähendava toime vahel (12). Ometi on statiinide toime vaskulaarsetele struktuuridele oma ulatuselt oluliselt tagasihoidlikum, võrreldes nende ülisoodsa toimega SVH-riskile (12).

Millised kolesteroolisisalduse vähenemisest sõltumatud mehhanismid on kaasatud statiinidega saadud ateroskleroosi regressioonis, vajab edaspidist uurimist. Pole selge, kas ateroskleroosi regressioonis võiks kõrvuti LDL-kolesterooli olulise vähenemisega olla oluline HDL-kolesterooli sisalduse märkimisväärne suurenemine (4, 10–12, 17). Erinevad uuringud on tõestanud, et koronaarhaiguste esinemissagedust ei mõjuta mitte koronaarstenooosi raskusaste, vaid aterosklerootilise naastu anatoomia.

Arteriseinte morfoloogiliste muutuste hindamisel tuleb arvestada, et ateroskleroosi progresseerumise või regressiooniga ei tarvitse kaasned aarterivalendiku muutused, ja selle põhjuseks peetakse arterite remodelleerumist (18). Arteri kompensatoorse laienemisega väljapoole võib isegi väljendunud ateroomi korral säilida arteri seesmine valendik ilma olulise koronaarverevoolu häireta (18). Tänapäevase kontseptsiooni kohaselt on statiinide antiaterosklerootilises toimes esmatähtis aterosklerootilise naastu stabiliseerimine ja naastu kompositsiooni modifitseerimine (18). Naastu stabiliseerimises osalevateks mehhanismideks peetakse statiinide erinevaid pleiotroopseid toimeid, nagu antioksidatiivne ja põletikuvastane toime (makrofaagide akumulatsiooni pärssimine,



Joonis 2. LDL-kolesterooli väärtuse ja ateroskleroosi naastu vaheline seos (17).

põletikumediaatorite ekspressiooni vähendamise) (12, 18).

Nüüd, kus teatakse, et ateroskleroosi areng on võimalik taandarendada, on käimas diskussioon selle üle, millised peaksid statiinidega ravimisel olema kolesterooli alandamise eesmärkväärtused.

Samuti tegeldakse aktiivselt erinevate meetoditega, mille abil saab hinnata ateroskleroetilise naastu stabiilsust. Ilmselt toob areng lipiide modifitseerivas ravis järgmisel aastakümnel uudiseid selle kohta, kuidas paremini ohjeldada ateroskleroosi ja tema tüsistusi ning kuidas teha nn mitteinvasiivset angioplastikat.

Tiina.Ristimae@kliinikum.ee

Kirjandus

1. Stroes E. Statins and LDL-cholesterol lowering: an overview. *Curr Med Res Opin* 2005;21 (Suppl 6): S9-16.
2. Mant A. Statins down under. *Br J Clin Pharmacol* 2006;10:1365-2125.
3. www.sam.ee Eesti Ravimstatistika aastaraamat 2003-2005.
4. Kang S, Yangfeng Wu, Xian Li. Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2004;177:433-42.
5. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720-32.
6. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
7. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1452-35.
8. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45.
9. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. 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: 1267-78.

10. Erhardt LR, Gotto A Jr. The evolution of European guidelines: changing the management of cholesterol levels. *Atherosclerosis* 2006;185:12–20.
11. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97:52C–60C.
12. Balk EM, Karas R, Jordan HS, Kuplenick B, Chew P, Lau J. Effects of statins on vascular structure and function: a systematic review. *Am J Med* 2004;117:775–90.
13. Nissen SE, Tuzcu EM, Brown BG, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;291:1071–80.
14. Jensen LO, Thayssen P, Pedersen KE, Stender S, Haghfelt T. Regression of coronary atherosclerosis by simvastatin: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 2004;110:265–70.
15. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation* 2004;110:1061–8.
16. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID Trial. *J Am Med Ass* 2006;295:1556–65.
17. Nissen et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *J Am Med Ass* 2006;295:1556–65.
18. Libby P, Sasiela W. Plaque stabilization: can we turn theory into evidence? *Am J Cardiol* 2006;98:26P–33P.