

Laboratorinė medicina.
2011, t. 13, Nr. 1(49), p. 3–10.

Saugumas ir efektyvumas koreguojant dislipidemiją klinikinėje praktikoje

Egidija Rinkūnienė^{1,2}
Sandra Kutkienė¹
Zita Aušrelė Kučinskienė^{3,4}
Žaneta Petrulionienė^{1,2}
Vilma Dženkevičiūtė^{1,2}

Santrauka

Dislipidemijos gydymas statiniais mažina ne tik cholesterolio koncentraciją, bet ir ligonių mirtingumą, kardiovaskulinių įvykių dažnį, stabdo aterosklerozės progresavimą. Nors statinų efektyvumas ir saugumas aiškiai įrodytas, tačiau kai kurie gydytojai vis dar abejoja šių vaistų skyrimo tikslingumu ir baiminasi nepageidaujamų reiškinių.

Tyrimo tikslas. Įvertinti dislipidemijos gydymo ir stebėsenos efektyvumą ir saugumą, vertinant kraujo lipidų, kepenų fermentų, kreatinofosfokinazės (KFK) koncentracijų kitimą.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Vilniaus universiteto ligoninės (VUL) Santariškių klinikų Kardiologijos ir angiologijos centre buvo atliktas retrospektyvus tyrimas. Tiriamųjų grupę sudarė 547 pacientai, iš jų 376 vyrai ir 171 moteris, kurie 1997–2005 metais paguldyti į ligoninę dėl koronarinės širdies ligos (KŠL). Tiriamųjų amžiaus vidurkis $59,4 \pm 10,44$ metų. Tirtas kraujo lipidų, alanino aminotransferazės (ALT), aspartato aminotransferazės (AST) ir KFK koncentracijos kitimas.

Rezultatai. Dislipidemijos diagnostikai taikyti du kriterijai. Hospitalizacijos metu dislipidemija I nustatyta 94,1 %, o dislipidemija II – 97,1 % pacientų. Daugiausia lipidus mažinančių vaistų buvo vartojama tris mėnesius po hospitalizacijos (90,8 %), vėliau jų vartojimas mažėjo. Dislipidemijos paplitimas mažėjo taip pat tik tris pirmus mėnesius po hospitalizacijos, vėliau jos dažnis vėl didėjo. Lipidus mažinantis gydymas buvo saugus. Tik 1,7 % ligonių nustatytas ALT ir 0,6 % – AST koncentracijos padidėjimas. Tyrimo metu KFK koncentracija reikšmingai nepadidėjo.

Išvados. Mūsų tyrimo duomenimis, dislipidemijos gydymas yra nepakankamas tiek dėl finansinių pacientų problemų, tiek dėl gydytojų baimės sulaukti nepageidaujamų reiškinių. Statinai ligoniams, sergantiems KŠL, turėtų būti skiriami dažniau, didesnėmis dozėmis ir šie ligoniai turi būti stebimi. Dislipidemijos gydymas buvo saugus. Mūsų duomenys dar kartą patvirtina nepakankamą dislipidemijos gydymą ir stebėseną Lietuvoje.

Reikšminiai žodžiai: dislipidemijos gydymas, saugumas, efektyvumas.

ĮVADAS

Aterosklerozė – tai liga, kuriai būdingos susidaranti ir nuolat didėjančios aterosklerozinės plokštelės arterijų sienelėse. Liga vystosi slapta per dau-

gelį metų, o kai pasireiškia kliniškai, dažnai jau būna labai išsigalėjusi. Neretai miokardo infarktas ar mirtis gali ištikti staiga ir būti pirma aterosklerozės apraiška. Vienas svarbiausių širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veik-

¹Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Kardiologijos ir angiologijos centras

Center of Cardiology and Angiology, Vilnius University Hospital “Santariškių Clinics”

El. paštas egidija.rinkuniene@santa.lt

²Vilniaus universiteto Širdies ir kraujagyslių ligų klinika,

Vilnius University, Department of Cardiovascular Medicine

³Vilniaus universiteto Fiziologijos, biochemijos ir laboratorinės medicinos katedra

Vilnius University, Department of Physiology, Biochemistry and Laboratory Medicine

⁴Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Laboratorinės diagnostikos centras

Center of Laboratory Diagnostics, Vilnius University Hospital “Santariškių Clinics”

nių yra dislipidemija. Per pastaruosius du dešimtmečius atsirado įvairių vaistų aterosklerozei gydyti. Epideemiologiniais tyrimais įrodytas ryšys tarp koronarinės širdies ligos (KŠL) rizikos ir padidėjusios cholesterolio koncentracijos kraujyje. Bendrojo cholesterolio koncentraciją plazmoje sumažinus 10 %, KŠL dažnis po penkerių metų sumažėja 25 %, o mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio sumažėjimas 1 mmol/l KŠL atveju dažnį sumažina 20 % [1]. Svarbu tai, kad dėl dislipidemijos ypač žalingi pasidaro visi kiti rizikos veiksniai: hipertenzija, rūkymas, nutukimas, netgi amžius ir lytis [2].

Gydant dislipidemiją veiksmingiausi pasirodė esą statinai, kurie lipidų koncentraciją kraujyje mažina slopindami hidroksimetilglutaril-kofermento A (HMG-KoA) reduktazę, kuri dalyvauja cholesterolio biosintezėje iš acetato kepenyse. Atlikta nemažai statinų įtakos bendram mirtingumui, širdies ir kraujagyslių komplikacijų dažniui bei jų šalutinio poveikio tyrimų. 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) tyrimas vertino statinų (simvastatino) poveikį sergantiems KŠL ligoniams, kuriems nustatyta dislipidemija. Tyrime dalyvavo 4444 pacientai, jų stebėjimo laikotarpio vidurkis buvo 5,4 metų. Vartojant simvastatino, bendrojo cholesterolio koncentracija sumažėjo 25 %, MTL cholesterolio – 35 %. Taip pat sumažėjo sunkių širdies ir kraujagyslių ligų komplikacijų, vainikinių arterijų patologijos nulemtas mirštamumas ir bendras mirtingumas, rečiau prireikė revaskuliarizacijos procedūrų. Šis tyrimas aiškiai parodė, kad statinai yra saugi ir veiksminga antrinės prevencijos priemonė sergant KŠL, kai cholesterolio koncentracija padidėjusi. CARE (*Cholesterol and Recurrent Events*) tyrime dalyvavo persirgę miokardo infarktu (MI) pacientai, kurių bendrojo cholesterolio koncentracija nebuvo labai didelė ($5,4 \pm 0,4$ mmol/l). Iš viso tirti 4159 pacientai, kurių stebėjimo vidurkis – 5 metai. Per šį laikotarpį, vartojant pravastatino, bendrojo cholesterolio kiekis sumažėjo 20 %, MTL cholesterolio – 28 %. Nors mirštamumas nuo vainikinių arterijų patologijos ir dėl kitų priežasčių reikšmingiau nepakito, nustatytas mažesnis kartotinių MI, insultų ir revaskuliarizacijos procedūrų skaičius. Taigi antrinė prevencija statiniais yra naudinga ir tuomet, kai cholesterolio koncentracija nėra labai padidėjusi.

LIPID (*Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease*) tyrimo tikslas buvo įvertinti statinų vartojimo antrinei prevencijai

reikšmę. Tyrime dalyvavo 9014 asmenų, sirgusių nestabilia krūtinės angina ar MI, kurių cholesterolio koncentracija serume buvo įvairi (4,0–7,0 mmol/l). Stebėjimo laikotarpio vidurkis – 6,1 metų. Skiriant pravastatino, revaskuliarizacijos procedūrų sumažėjo 20 %, insulto atvejų – 19 %. Mirštamumas nuo vainikinių arterijų patologijos buvo 24 %, bendras mirtingumas – 22 % mažesnis. Pogrupių analizė parodė, kad gydymo nauda didžiausia esant didesnei cholesterolio koncentracijai. Pastaruoju metu įrodyta ir intensyvaus, palyginti su standartiniu, gydymo statiniais nauda.

Nors statinai mažina ne tik dislipidemijos, bet ir širdies ir kraujagyslių ligų komplikacijų dažnį bei mirtingumą, vainikinių arterijų šuntavimo ir angioplastikos poreikį, o skiriami didžiausiomis dozėmis stabdo vainikinių arterijų aterosklerozės progresavimą ar skatina jos regresavimą [1], daugeliui gydytojų susirūpinimą kelia su statinų vartojimu susiję galimi nepageidaujami reiškiniai, dėl to jie kartais sudvejoja šių vaistų skyrimo tikslumu.

Kaip ir visi kiti vaistai, statinai gali sukelti nepageidaujamų poveikių, kurių reikšmingiausi yra kepenų fermentų padidėjimas ir miopatijos. Šių poveikių dažnį lemia statinų dozių dydis, gretutinės ligos, ligonio amžius [3]. Kadangi statinai skiriami ilgą laiką, ypatingą dėmesį reikia atkreipti į galimas reakcijas su kitais vaistais (ciklosporinu, makrolidais, vaistais nuo grybelių, kalcio antagonistais, proteazių inhibitoriais, varfarinu, digoksinu, nikotino rūgštimi, fibratais ir kt.), nes daugelis ligonių bus gydomi ne tik statiniais, bet ir kitais farmakologiniais preparatais nuo gretutinių ligų [2].

Remiantis atliktų tyrimų duomenimis (naudojantis MEDLINE duomenų baze, buvo surinkti statinų tyrimų duomenys nuo 1966 iki 2005 metų; 74 102 tiriamieji, įtraukti į 35 tyrimus, buvo stebimi 1–65 mėnesius), gydymas statiniais (išskyrus cerivastatiną) yra susijęs tik su nedidele aminotransferazių padidėjimo rizika, tačiau neturi statistiškai reikšmingos įtakos mialgijų atsiradimui, kreatinkinazės aktyvumo padaugėjimui, rabdmiolizės pasireiškimui ar gydymo nutraukimui dėl bet kokio kito nepageidaujamo poveikio, palyginti su placebo grupe [7].

Remiantis kitų klinikinių tyrimų duomenimis, kepenų fermentų – alano amino transferazės (ALT) ir aspartato amino transferazės (AST) – koncentracijos padidėjimas gydant statiniais nustatytas 0,4–1,9 % ligonių,

tačiau dažnai jis nesiskyrė nuo placebo vartojančių pacientų šių nepageidaujamų poveikių dažnio. Morfologiniai kepenų pažeidimas gydant statiniais ypač retas, o ALT ir AST koncentracijos dažniausiai normalizuojasi savaime arba sumažinus statino dozę [3].

Atliktų tyrimų duomenimis, ligoniams, kuriems buvo nustatytas pradinis kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, ir pradėjusiems vartoti statinus atsiradęs lengvas, vidutinis ar ryškus kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas reikšmingai nesiskyrė, palyginti su pacientais, kuriems kepenų fermentų aktyvumas buvo padidėjęs, tačiau neįvartojo statinų. Todėl manoma, kad kepenų fermentų padidėjimas vartojant statinus nesiejamas su padidėjusia hepatotoksiškumo grėsme [8].

Tačiau tyrimų autoriai nurodo, kad iš tikrųjų nepageidaujamų reakcijų dažnis, matyt, yra gerokai didesnis, nei pateikia klinikiniai tyrimai, dėl to, kad pacientai, dalyvaujantys tyrimuose, turi atitikti tam tikrus kriterijus, tyrimuose nedalyvauja tie, kurie netoleruoja statinų [5, 9, 10].

Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas be jokių simptomų būdingas 0,5–5 % visų statiniais gydomų pacientų ir jo dažnis priklauso nuo statino dozės [16]. Remiantis tyrimais, kurių metu buvo vartojamos didelės statinų dozės, nustatytas didesnis miopatijų, kepenų fermentų padidėjimo dažnis, palyginti su tyrimais, kai buvo vartojamos įprastos lipidus mažinančių medikamentų dozės [9, 10]. Tačiau naujausios gairės rekomenduoja intensyvią / agresyvią lipidus mažinančių vaistų terapiją siekiant mažinti MTL cholesterolio koncentraciją tiems, kurie serga koronarine širdies liga. Įvertinus šešių tyrimų, kuriuose ligoniai buvo intensyviai gydomi statiniais, duomenis nustatyta, kad kepenų fermentų (AST ir ALT daugiau nei tris kartus) aktyvumo padidėjimas buvo statistiškai reikšmingai dažnesnis taikant intensyvią statinų terapiją, palyginti su gydymu įprastomis dozėmis. Tačiau gydymo nutraukimo atveju intensyvios terapijos grupėje nebuvo statistiškai reikšmingai daugiau nei 2,5 % mažesnio intensyvumo terapijos grupėje (7,8 % vs. 5,3 %) [18].

Be to, farmakogenetinio tyrimo STRENGTH duomenimis, moteriškoji lytis ir 12-oje chromosomoje esantis geno variantas SLCO1B1*5 yra veiksniai, lemiantys padidėjusį statinų metabolitų lygį bei koreliuojantys su statinų sukeliama nepageidaujama raumenų ir kaulų sistemos reiškiniais [11].

1 lentelė. Dislipidemijos diagnozei taikytos lipidų koncentracijos reikšmės
Table 1. Lipids levels for diagnosis of dyslipidemia

	Dislipidemija I	Dislipidemija II
Bendrasis cholesterolis	> 5 mmol/l	> 4,5 mmol/l
DTL cholesterolis	< 1 mmol/l	< 1 mmol/l
MTL cholesterolis	> 3 mmol/l	> 2,5 mmol/l
TG	> 1,7 mmol/l	> 1,7 mmol/l

DTL – didelio tankio lipoproteinai; MTL – mažo tankio lipoproteinai, TG – triacilgliceroliai.

TYRIMO TIKSLAS

Mūsų tyrimo tikslas buvo nustatyti dislipidemijos kontrolės efektyvumą ir saugumą, vertinant dislipidemijos, kepenų fermentų (ALT ir AST) ir kreatinofosfokinazės (KFK) rodiklių pokyčius.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Tiriamieji

Vilniaus universiteto ligoninės Santaikių klinikų (VUL SK) Kardiologijos ir angiologijos centro Prevencinės kardiologijos poskyryje buvo atliktas retrospektyvus tyrimas. Tiriamųjų grupę sudarė 547 ligoniai, 1997–2005 metais paguldyti į ligoninę dėl KŠL (stabiliosios ar nestabiliosios krūtinės anginos, kai koronarografijos būdu rasta vainikinių arterijų > 50 % stenozė, bei miokardo infarkto) ir vėliau stebėti VUL SK Prevencinės kardiologijos poskyryje. Analizuotos ligonių ambulatorinės kortelės bei stacionarinio gydymo išrašai. Ligoniai dispanserizuoti ir stebėti VUL SK Prevencinės kardiologijos skyriuje po 3, 6, 12, 24, 36 mėnesius. Tačiau ne visi tyrimai buvo atliekami reguliariai, todėl duomenų analizėje pateikiamas faktinis stebėjimų skaičius, iš kurių skaičiuotos suvestinės charakteristikos. Jei ligonis dėl KŠL (stabiliosios ar nestabiliosios krūtinės anginos, miokardo infarkto) paguldytas į ligoninę pirmą kartą, vertinta, kad tai yra pirmasis kardiovaskulinis įvykis. Jei prieš tai pacientas jau buvo gydytas ligoninėje nuo KŠL, vertinta kaip pakartotinis įvykis. Arterinė hipertenzija nustatyta, kai ligonio medicininuose dokumentuose (ligos istorijoje ar ambulatorinėje kortelėje) užfiksuota arterinės hipertenzijos diagnozė. Rūkymo ir cukrinio diabeto paplitimas vertintas pagal įrašus ligos istorijoje ir ambulatorinėje kortelėje. Dislipidemija diagnozuota tuomet, kai bent vienas lipidogramos rodiklis neatitiko nustatytų normos reikšmių. Dislipidemijos diagnozei

taikyti du skirtingi cholesterolio normų ribinių verčių rinkiniai, kuriuos rekomenduoja Europos širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos gairės (1 lentelė) [1]. Dislipidemija, diagnozuota naudojant pirmą ribinių verčių rinkinį, tekste žymima „dislipidemija I“; dislipidemija, diagnozuota naudojantis antruoju rinkiniu, – „dislipidemija II“. Kepenų fermentų ALT ir AST normoms taikyta slenkstinė vertė 35 U/l (t. y. fermento koncentracija < 35 U/l laikyta norma), kepenų fermentų padidėjimas šio tyrimo metu nustatytas, jei fermentų koncentracijos viršijo normos ribas tris ar daugiau kartų. Kreatinofosfokinazės (KFK) norminės reikšmės diferencijuotos pagal lytį: vyrams norma, jei < 195 mkmol/l, moterims – jei < 175 mkmol/l. KFK padidėjimas nustatytas, jei šio fermento koncentracija dešimt ar daugiau kartų viršijo normos ribą.

Statistinė analizė

Duomenys apdoroti naudojant statistinį paketą SPSS (versija 16.0 for Windows). Aprašomoji statistika pateikta vidurkių – standartinių nuokrypių arba dažnių lentelių pavidalo. Lyginant

kategorinius kintamuosius, taikytas chi kvadrato (χ^2) testas, tikėtinumų santykio testas arba z testas; lyginant kiekybinius dviejų grupių kintamuosius, naudotas t-testas, nes visais atvejais tenkinta normalumo prielaida. Reikšmingumo lygmuo fiksuotas ir laikomas lygiu 0,05.

REZULTATAI

Pradinė ligonių charakteristika

Iš viso ištirti 547 ligoniai, paguldyti į ligoninę dėl širdies kraujagyslių ligų (miokardo infarkto, nestabilios krūtinės anginos, stabilios krūtinės anginos, kai koronarografijos metu nustatyta > 50 % stenozė). Pradinės ligonių charakteristikos pateikiamos 2 ir 3 lentelėse. 376 (68,7 %) ligoniai buvo vyrai, 171 (31,3 %) – moterys. Ligonių amžiaus vidurkis – 59,40 ± 10,44 metų. Dislipidemija I nustatyta 515 (94,1 %) pacientų, o dislipidemija II – 531 (97,1 %) pacientui. Tiroje populiacijoje pradinės cholesterolio koncentracijos buvo tokios: bendrojo cholesterolio koncentracija – 6,32 ± 1,78 mmol/l, MTL cholesterolio koncentracija – 4,11 ± 1,29 mmol/l, triacilglicerolių (TG) koncentracija – 1,97 ± 2,28 mmol/l, didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio koncentracija – 1,30 ± 0,57 mmol/l.

Hospitalizacijos metu reikšmingai padidėjusi ALT koncentracija nustatyta 1 (0,2 %) ligoniui, tačiau tiek AST, tiek KFK reikšmingai padidėjusių koncentracijų neregistruota nė vienam ligoniui.

2 lentelė. Pradinė ligonių charakteristika (kiekybiniai rodikliai)
Table 2. Baseline patient characteristics (quantitative characteristics)

	Vidurkis (SN) N = 547	Mediana [25 % kvant.; 75 % kvant.]
Amžius įvykio metu	59,40 (10,44)	60,00 [52,00; 68,00]
SKS (mmHg)	148,39 (27,80)	140,00 [130,00; 160,00]
DKS (mmHg)	89,06 (13,69)	90,00 [80,00; 100,00]
KMI	29,52 (5,02)	29,06 [26,23; 32,15]
Gliukozės kiekis	6,65 (2,77)	5,90 [5,40; 6,89]
Bendrasis cholesterolis	6,32 (1,78)	6,19 [5,32; 7,13]
DTL cholesterolis	1,30 (0,57)	1,23 [1,04; 1,49]
MTL cholesterolis	4,11 (1,29)	3,99 [3,32; 4,81]
TG	1,97 (2,28)	1,61 [1,13; 2,23]
AST	23,78 (8,03)	22,00 [19,00; 27,00]
ALT	26,75 (13,68)	23,00 [17,00; 33,00]
KFK	97,10 (51,71)	84,00 [61,00; 116,00]

DKS – diastolinis kraujo spaudimas; SKS – sistolinis kraujo spaudimas; KMI – kūno masės indeksas, DTL – didelio tankio lipoproteinai; MTL – mažo tankio lipoproteinai, TG – triacilgliceroliai, ALT – alanino aminotransferazė, AST – aspartato aminotransferazė; KFK – kreatinofosfokinazė.

3 lentelė. Pradinė ligonių charakteristika (kokybiniai rodikliai)
Table 3. Baseline patient characteristics (qualitative characteristics)

	Skaičius N = 547	Dalis %
Vyrai	376	68,7 %
Moterys	171	31,3 %
Serga CD	76	13,9 %
Rūkymas	114	20,8 %
Serga AH	227	41,5 %
Dislipidemija I	515	94,1 %
Dislipidemija II	531	97,1 %
Persirgtas insultas	14	2,6 %
NKA	138	25,2 %
MI	356	65,1 %
Stabilioji KA	53	9,7 %
PKI	415	75,9 %
AoKJO, atliktas prieš pagrindinį įvykį	20	3,7 %
AoKJO, atliktas po pagrindinio įvykio	19	3,5 %

CD – cukrinis diabetas; AH – arterinė hipertenzija, NKA – nestabilioji krūtinės angina; MI – miokardo infarktas; KA – krūtinės angina; PKI – perkutaninė koronarinė intervencija; AoKJO – aortokoronarinių jungčių operacija.

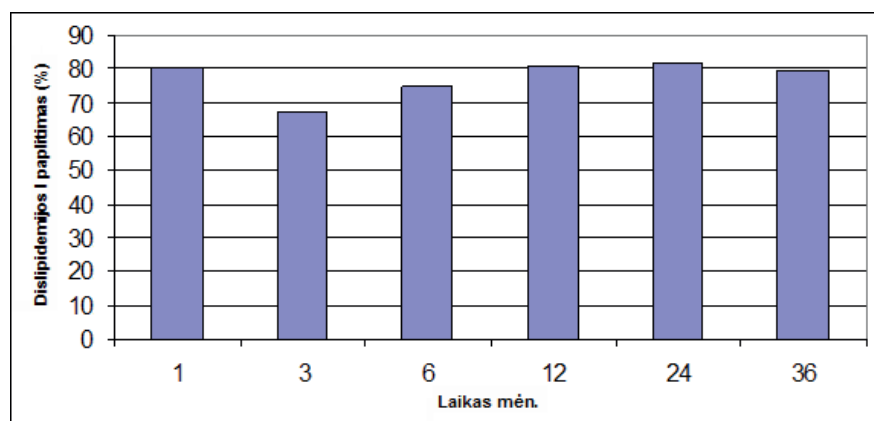
4 lentelė. Dislipidemijos gydymas
Table 4. Dyslipidemia treatment

	Išrašant iš stacionaro n (%)	Po 3 mėnesių n (%)	Po 12 mėnesių n (%)	Po 24 mėnesių n (%)
Nevartojo	117 (22,9)	27 (9,2)	69 (17,5)	51 (16,7)
Simvastatinas	185 (36,2)	113 (38,4)	146 (37,0)	131 (42,8)
Atorvastatinas	153 (29,9)	98 (33,3)	118 (29,9)	78 (25,5)
Pravastatinas	27 (5,3)	18 (6,1)	8 (2,0)	8 (2,6)
Rozuvastatinas	0	0	1 (0,3)	4 (1,3)
Fluvastatinas	11 (2,2)	23 (7,8)	11 (2,8)	4 (1,3)
Lovastatinas	0	0	2 (0,5)	0
Fibratai	11 (2,2)	7 (2,4)	9 (2,3)	5 (1,6)
Omega-3	7 (1,4)	8 (2,7)	30 (7,6)	24 (7,8)
Fibrato ir statino derinys	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)
Iš viso	511 (100)	294 (100)	395 (100)	306 (100)

Dislipidemijos gydymo ir stebėsenos efektyvumas

Išrašant iš ligoninės 77,1 % pacientų skirtas gydymas, kad sumažėtų lipidų kiekis. Lipidus mažinančių vaistų skyrimas pateikiamas 4 lentelėje. Didžiausias lipidus mažinančių vaistų vartojimas nustatytas praėjus trims mėnesiams po hospitalizacijos, o vėliau lipidus mažinančių vaistų vartojimas tendencingai mažėjo. Praėjus trims mėnesiams po hospitalizacijos lipidus mažinančių vaistų vartojimo 90,8 % (267) pacientų, iš jų 85,6 % (252) vartojo statinų, o praėjus 12 mėnesių lipidus mažinančių vaistų vartojimas sumažėjo iki 82,5 % (326), iš jų statinai sudarė 70,52 % (286); dažniau ligoniams skirta fibrato ar omega-3 riebalų rūgščių preparatų. Tačiau praėjus 24 mėn. po hospitali-

zacijos lipidus mažinančių vaistų vartojimas vėl padidėjo iki 83,3 %, o statinų – iki 73,5 %.



1 pav. Dislipidemijos I kitimas

Fig. 1. The prevalence of dyslipidemia I

Procentas pateikiamas nuo skaičiaus pacientų, kuriems matuotas rodiklis tuo laiko momentu

Ligoniai buvo gydomi 4 lentelėje išvardytais vaistais: simvastatino vidutinė paros dozė buvo $19,3 \pm 5,6$ mg; atorvastatino – $18,6 \pm 0,49$ mg; pravastatino – $24,8 \pm 0,94$ mg; fluvastatino – $61,8 \pm 26$ mg. Rozuvastatinas išrašant iš stacionaro nebuvo skirtas nė vienam ligoniui, tačiau stebėjimo laikotarpiu ligoniai buvo pradėti gydyti $12,5 \pm 5$ mg vidutine rozuvastatino doze. Lovastatinas išrašant iš ligoninės nepaskirtas niekam, tyrimo laikotarpiu gydymas juo taikytas tik epizodiškai keliems ligoniams $30 \pm 14,1$ mg vidutine doze.

Tyrimo metu nustatytas bendrojo cholesterolio, MTL cholesterolio bei TG koncentracijų sumažėjimas, palyginti su pradinėmis koncentracijomis, registruotomis hospitalizacijos metu (5 lentelė). Tačiau, nepaisant skiriamo lipidų kiekį mažinančio gydymo, dislipidemija mažėjo tik tris pirmus mėnesius po hospitalizacijos, vėliau dislipidemijos dažnis didėjo (1 ir 2 pav.).

Dislipidemijos kontrolės saugumas vertinant kepenų fermentų (AST, ALT) bei KFK koncentracijų pokyčius

Per visą tyrimą nebuvo nustatyta nė vieno reikšmingo (> 10 kartų virš viršutinės normos ribos) KFK koncentracijos padidėjimo atvejo. Taip pat nebuvo registruota 3 ar 5 kartus padidėjusi KFK koncentracija.

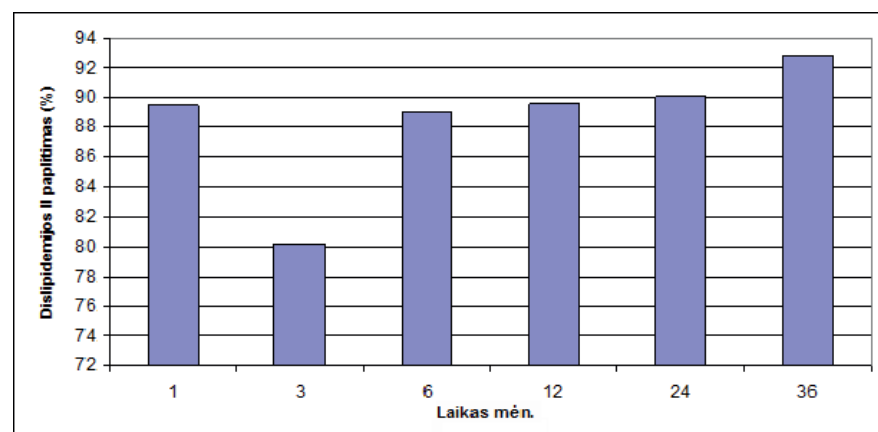
Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas nustatytas tik nedidelei daliai ligonių: ALT reikšmingas padidėjimas (> 3 kartus virš viršutinės normos ribos) – 9 (1,7 %), o AST – 3 (0,6 %) ligoniams.

5 lentelė. Lipidų koncentracijos kraujo serume pokyčiai
Table 5. Dynamic changes of plasma lipids

	Laikas (mėnesiai)	Skaičius	Dalis %*
Bendrojo cholesterolio konc. > 5 mmol/l	1	139	39,7 %
	3	118	39,6 %
	6	193	51,9 %
	12	263	62,5 %
	24	239	66,2 %
	36	166	62,9 %
Bendrojo cholesterolio konc. > 4,5 mmol/l	1	199	56,9 %
	3	161	54,0 %
	6	267	71,8 %
	12	323	76,7 %
	24	288	79,8 %
	36	208	78,8 %
DTL cholesterolio konc. < 1 mmol/l	1	130	38,0 %
	3	67	23,6 %
	6	71	19,9 %
	12	82	20,5 %
	24	60	17,8 %
	36	40	15,5 %
MTL cholesterolio konc. > 3 mmol/l	1	151	44,2 %
	3	115	40,5 %
	6	191	53,2 %
	12	260	64,8 %
	24	230	67,3 %
	36	154	59,7 %
MTL cholesterolio konc. > 2,5 mmol/l	1	226	66,1 %
	3	179	63,0 %
	6	275	76,6 %
	12	321	80,0 %
	24	284	83,0 %
	36	213	82,6 %
TG konc. > 1,7 mmol/l	1	144	41,7 %
	3	84	29,2 %
	6	120	33,1 %
	12	138	33,9 %
	24	109	31,7 %
	36	95	36,3 %

*Procentas pateikiamas nuo skaičiaus pacientų, kuriems matuotas rodiklis tuo laiko momentu

DTL – didelio tankio lipoproteinai; MTL – mažo tankio lipoproteinai, TG – triacilgliceroliai



2 pav. Dislipidemijos II kitimas

Fig. 2. The prevalence of dyslipidemia II

Procentas pateikiamas nuo skaičiaus pacientų, kuriems matuotas rodiklis tuo laiko momentu

REZULTATŲ APITARIMAS

Dislipidemija yra vienas svarbiausių širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių. Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) nurodo, kad cholesterolio koncentracijos kraujyje padidėjimas yra viena iš dešimties svarbiausių pasaulio gyventojų mirties priežasčių. Dislipidemijos gydymo nauda yra aiškiai įrodyta daugelyje tyrimų ir nekelia abejonių. Vakarų Europos šalyse statinų suvartojimas nuolat auga, o štai Lietuvoje statinų vartojimas labai ribotas. Tai gali būti viena iš priežasčių, kodėl Vakarų Europos šalyse mirštamumas nuo širdies ir kraujagyslių ligų mažėja, o Lietuvoje didėja [19].

2006–2007 metais vykdytas EUROASPIRE III registras parodė, kad Lietuvoje (tyrime dalyvavo VUL Santariškių klinikos ir Vilniaus miesto universitetinė ligoninė) išrašant iš ligoninės gydymas statiniais skiriamas tik 38,1 % ligonių. Dažniausiai jie skiriami Suomijoje (95,3 %) ir Lenkijoje (93,9 %). Statinų skyrimo dažnio vidurkis Europos šalyse buvo 79,4 %. Statinų vartojo 73,5 % mūsų tirtų ligonių (lipidus mažinančių vaistų skyrimo dažnis buvo 77,1 %).

EUROASPIRE III duomenimis, lipidus mažinančių vaistų Europos šalyse vartojo 79,8 % ligonių, Lietuvoje – tik 41,6 % (statinų vartojo atitinkamai 78,1 % ir 36,1 % pacientų). Mūsų tyrimo duomenimis, antilipidinių vaistų vartojo 90,8 % ligonių praėjus trims mėnesiams po hospitalizacijos ir 83,3 % – praėjus 24 mėnesiams (po trijų mėnesių statinų vartojo 85,6 %, po 24 mėn. – 73,5 % ligonių). Vidutinė bendrojo cholesterolio koncentracija EUROASPIRE III tiriamiesiems buvo 4,69 mmol/l Europoje ir 5,64 mmol/l Lietuvoje (didžiausia lyginant su kitomis Europos šalimis). Mūsų tyrimo duomenimis, bendrojo cholesterolio koncentracija svyravo nuo 4,79 mmol/l (po 1 mėn.) iki 5,66 mmol/l (po 24 mėn.). EUROASPIRE III apklausa rodo, kad Lietuvoje bendrojo cholesterolio tikslinė koncentracija < 5 mmol/l gydant pasiekama 42,8 % ligonių, mūsų duomenimis, tai sudaro nuo 60,3 % (po 1 mėn.) iki 33,8 % (po 24 mėn.) ligonių. Paradoksalu, tačiau po 36 stebėjimo mėnesių šis procentas vėl išaugo ir sudarė 37,1 %, tai buvo siejama su pagerėjusia statinų kompensavimo sistema. Siekiant tikslinės bendrojo cholesterolio koncentracijos < 4,5 mmol/l rezultatai yra dar prasčiau: EUROASPIRE III registro duomenimis, Lietuvoje tai sudaro 27,3 %, o mūsų duomenimis – 43,1 % (po

6 lentelė. Kepenų fermentų (ALT ir AST) bei KFK reikšmės gydymo metu
Table 6. Liver enzymes and creatin phosphokinase concentration during treatment

		Skaičius	Dalis %
ALT	35,00	437	79,9 %
	(35,00–105,00]	109	19,9 %
	>105,00	1	0,2 %
AST	35,00	509	93,1 %
	(35,00–105,00]	38	6,9 %
	>105,00	0	0,0 %
ALT max	35,00	331	60,7 %
	(35,00–105,00]	205	37,6 %
	>105,00	9	1,7 %
AST max	35,00	445	81,8 %
	(35,00–105,00]	96	17,6 %
	>105,00	3	0,6 %
KFK	10 normų	547	100,0 %
	>10 normų	0	0,0 %
KFK max	10 normų	547	100,0 %
	>10 normų	0	0,0 %

ALT – alanino aminotransferazė, AST – aspartato aminotransferazė; KFK – kreatinfosfofokinazė.

1 mėn.) ir 20,2 % (po 24 mėn.) ligonių. Apklausos metu vidutinė MTL cholesterolio koncentracija Europoje buvo 2,77 mmol/l, Lietuvoje – 3,68 mmol/l (EUROASPIRE III duomenys). Mūsų tyrimo metu MTL cholesterolio koncentracija svyravo nuo 2,94 mmol/l (po 1 mėn.) iki 3,59 mmol/l (po 24 mėn.). Remiantis EUROASPIRE III duomenimis, Lietuvoje MTL cholesterolio tikslinė koncentracija < 3 mmol/l gydymo metu pasiekta 41,8 % ligonių, o < 2,5 mmol/l – 23,4 % pacientų. Išanalizavus mūsų duomenis paaiškėjo, kad MTL cholesterolio koncentracija < 3 ir < 2,5 mmol/l pasiekta atitinkamai 55,8 % ir 33,9 % pacientų po 1 mėn., tačiau vėliau situacija smarkiai blogėjo, o tai tik patvirtina vis dar nepakankamą dislipidemijos kontrolę. Po 24 mėnesių rezultatai buvo tokie: < 3 mmol/l – 32,7 %, o < 2,5 mmol/l – 17 % pacientų, po 36 mėn. – atitinkamai 40,3 % ir 17,4 % pacientų.

Randomizuotų klinikinių statinų vartojimo tyrimų duomenimis, miopatijų dažnis buvo 1,5–3 % ir jis nesiskyrė nuo placebo grupės. *Kashani* ir bendraautorių atliktos metaanalizės duomenimis, rbdmiolizės, kuriai būdingas KFK koncentracijos padidėjimas daugiau nei dešimt kartų, dažnis buvo 0,2 % vartojant bet kurią statiną, palyginti su 0,1 %, kai statinai nebuvo vartojami [12]. Mūsų tiriamiesiems nenustatytas nė vienas KFK padidėjimo atvejis.

Kai kuriuos ligonius, kad būtų pasiekti gydymo tikslai, reikia gydyti

skirtingų lipidus mažinančių vaistų deriniais. Mūsų tyrimo metu statino ir fibrato derinys buvo skirtas 0,3 % ligonių ir šalutinių reakcijų nepasireiškė. Skiriant statinų bei fibratų derinį, šiek tiek padidėja miopatijos ir atsitiktinės rbdmiolizės tikimybė. Todėl ligoniai turėtų būti atidžiai parenkami ir supažindinami su grėsmingais simptomais. Tačiau šie šalutiniai poveikiai yra labai reti ir neturėtų būti priežastis neskirti gydymo vaistų deriniais pacientams, kuriems jo tikrai reikia [1]. Pastebėta, kad pacientams, kuriems nustatoma didelė MTL cholesterolio koncentracija ir besimptomis KFK padidėjimas (iki 10 kartų virš viršutinės normos ribos), dažniausiai gydymas statiniais nepradedamas arba nutraukiamas dėl būklių, keliančių didelį gydytojų susirūpinimą, t. y. miozito ir rbdmiolizės. Tačiau atlikti tyrimai rodo, kad nepaisant didelės pradinės kreatinokinazės koncentracijos (48 pacientams KFK padidėjusi 1–5 kartus, 1 pacientui 5–10 kartų viršijo viršutinę normos ribą) nė vienas pacientui per visą tyrimą KFK nepadidėjo daugiau kaip dešimt kartų virš viršutinės normos ribos, tyrimo metu KFK koncentracija buvo stabili ar net sumažėjo, nenustatyta statinų nutraukimo ar dozės sumažinimo atveju dėl mialgijos ar miozito, taip pat nebuvo registruota nė vieno rbdmiolizės atvejo. Todėl didelė KFK koncentracija, būtent nuo 1 iki 5 kartų didesnė nei viršutinė normos riba, neturėtų būti kliūtis pradėti arba tęsti gydymą sta-

tiniais siekiant sumažinti MTL cholesterolio koncentraciją [12]. Svarbu atsižvelgti į tai, kad KFK koncentracija priklauso nuo amžiaus, lyties, rasės, raumenų masės, fizinio aktyvumo. *Brewster* ir bendraautorių duomenimis, 13 % baltodžių europiečių, 23 % Pietų Azijos gyventojų ir 49 % juodaodžių normaliai turi didesnę KFK koncentraciją nei įprastinės normos ribos. Todėl, jei pradinė KFK koncentracija padidėjusi, labai svarbu tinkamai įvertinti aplinkybes skiriant gydymą statiniais ir siekiant sumažinti MTL cholesterolio koncentraciją bei širdies ir kraujagyslių ligų riziką, nes net nuosaikus fizinis krūvis gali iškreiptai padidinti KFK koncentraciją [15]. Be to, EXCEL tyrimo duomenimis, KFK koncentracija buvo padidėjusi > 30 % pacientų, kuriems buvo nustatyta dislipidemija, tačiau jie nevarėjo jokių lipidus mažinančių vaistų (placebo grupė) [13]. Mūsų tyrimo KFK koncentracijos reikšmingo padidėjimo nei pradžioje, nei per visą gydymą nenustatyta.

Beveik 50 % pacientų, kuriems diagnozuota hipercholesterolemija, turi ir gretutinę patologiją, t. y. nealkoholinį steatohepatitą, dėl kurio padidėja aminotransferazių koncentracija [14, 17]. Nepaisant teigiamo statinų poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai, dažniausiai, nustačius padidėjusią kepenų fermentų koncentraciją, statinų neskiriama. Tačiau remiantis naujausiomis rekomendacijomis šiai ligonių grupei statinų reikėtų skirti. Vertinant aminotransferazių pokyčius svarbu nepamiršti, kad populiacijoje aminotransferazių koncentracijos svyruoja savaime, ir tai ypač būdinga nealkoholiniu steatohepatitu sergantiems ligoniams [17]. Mes, kaip ir daugelis kitų tyrėjų, nustatėme aminotransferazių koncentracijų pokyčius tam tikrais laikotarpiais, siekdami įvertinti reikšmingą, t. y. daugiau kaip tris kartus viršijančią, viršutinę normos ribą, šių fermentų koncentracijos padidėjimą. Tačiau ar tikslinga įprastai tirti kepenų fermentų pokyčius per tam tikrą laiką? Atliktų tyrimų duomenimis, nėra būtinybės stebėti kepenų funkcijos rodiklių skiriant ilgalaikį gydymą statiniais, kadangi statinų sukeltas negrįžtamas kepenų pažeidimas pasitaiko itin retai ir yra išskirtinis (idiosinkrazinis). Todėl įprastinis kepenų fermentų tyrimas gali turėti priešingą poveikį, t. y. nustačius izoliuotai padidėjusią aminotransferazių koncentraciją gydytojas gali neskirti statinų ar nutraukti jų vartojimą, taip padidindamas ligonio širdies ir kraujagyslių ligų riziką [17]. Atliktų tyrimų duomenimis, 92 % gy-

dytojų tiria kepenų fermentų koncentracijas prieš skirdami statinus. Jei pradinė kepenų fermentų koncentracija padidėjusi, 97 % gydytojų statinų skyrimą atideda, iš jų 75 % atlieka kitus tyrimus, siekdami išsiaiškinti sutrikusios kepenų funkcijos priežastį (siunčia konsultuoti hepatologams), 25 % skiria kitų lipidus mažinančių vaistų. Jei pradinės kepenų fermentų koncentracijos yra be pakitimų, 41 % gydytojų toliau reguliariai stebi kepenų fermentų pokyčius. Jei nustatomas lengvas kepenų fermentų padidėjimas, nesukeliantis jokių požymių, gydymą statiniais nutraukia 86 % gydytojų, o jei kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas lydimas padidėjusios bilirubino koncentracijos, šių vaistų neskiria 94 % gydytojų [14]. Taigi, stebėti aminotrasferazių koncentraciją, siekiant nustatyti nepageidaujamą statinų poveikį, nėra produktyvu, todėl būtų tikslinga tirti kepenų fermentų pokyčius, siekiant išsiaiškinti gretutines ligas. Jei statinų vartojančiam ligoniui padidėja aminotrasferazių koncentracija, gydytojas neturėtų iškart įtarti galimo nepageidaujamo statinų poveikio, o plačiau pažvelgti į šiuos pokyčius, siekdamas išsiaiškinti kitas šio padidėjimo priežastis, tokias kaip virusinis hepatitas, alkoholio vartojimas, kitų vaistų poveikis (pvz., nesteroidinių vaistų nuo uždegimo) [17].

IŠVADOS

Hidroksimetilglutaril-kofermento A (HMG-KoA) reduktazės inhibitorių

sukūrimas, gydymo šiais vaistais efektyvumo ir saugumo įrodymai iš esmės pakeitė dislipidemijos gydymo sampratą. Tačiau daugeliui gydytojų susirūpinimą kelia su statinų vartojimu susiję galimi nepageidaujami poveikiai ir dėl to atsiskakoma skirti lipidus mažinančių vaistų net tada, kai jie yra būtini. Mūsų atlikto dislipidemijos gydymo ir stebėsenos efektyvumo ir saugumo tyrimo duomenimis, dislipidemijos gydymas yra saugus, tačiau vis dar nepakankamas. Lipidus mažinančių vaistų vartojimas išlieka per mažas, matyt, tiek dėl pacientų finansinių išteklių, tiek dėl per didelio gydytojų budrumo siekiant išvengti nepageidaujamo statinų poveikio, dažnai nepasiekiamos tikslinės bendrojo ir MTL cholesterolio reikšmės. Daugiausia lipidus mažinančių vaistų buvo vartojama tris mėnesius po hospitalizacijos (90,8 %), vėliau jų vartojimas mažėjo. Dislipidemijos paplitimas mažėjo taip pat tik pirmus tris mėnesius po hospitalizacijos, vėliau jis vėl didėjo. Gydymas lipidų kiekį mažinančiais vaistais buvo saugus. Tik 1,7 % ligonių nustatytas ALT ir 0,6 % – AST padidėjimas, tačiau KFK koncentracija reikšmingai nepadidėjo. Mūsų tyrimo duomenys tik dar kartą patvirtina, kad KŠL sergantys ligoniai dažniau turėtų būti gydomi statiniais ir didesnėmis jų dozėmis, kad būtų pasiektos tikslinės MTL cholesterolio reikšmės. Tik taip galima sumažinti sergamumą širdies kraujagyslių ligomis ir mirtinumą nuo šių ligų. ◆

Gauta: 2010 12 06
Priimta spaudai: 2011 03 29

LITERATŪRA

- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Department of Cardiology 2007; 194(1): 1–45.
- Petrušionienė Ž. Mažinkime širdies ligų riziką. Vilnius, 2005; p. 5–106.
- Šlapikas R. Gydymo antilipidinėmis vaistais nauda ir saugumas: ar visi statinai vienodi? Gydymo menas 2007; 5: 20–2.
- Pfeffer MA, Keech A, Sacks FM, Cobbe SM, Tonkin A, Byington RP, et al. Safety and tolerability of Pravastatin in long-term clinical trials. Circulation 2002; 105: 2341.
- Stein EA, Ballantyne CM, Gimplewicz C, Seper C, Ghani S. Abstract 4193: A randomized, double-blind, double-dummy, comparison of efficacy and tolerability of fluvastatin XL alone, ezetimibe alone and the combination, in patients with a history of muscle related side effects with other statins. Circulation 2006; 114: II–905.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyralä K, Keil U. EUROSPIRE III: a survey on lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. European Journal of Cardiovascular prevention and rehabilitation 2009; 16: 121–37.
- Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Dennis T, et al. Risks associated with statin therapy. A systematic overview of randomized clinical trials. American Heart Association, Dec. 11, 2006.
- Chalasan N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patient with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. Gastroenterology 2004; 126: 1287–92.
- Rzouq F, Volk ML, Hatoum HH, Talluri SK, Mummadi RR, Sood GK. Hepatotoxicity fears contribute to underutilization of statin medications

Summary

SAFETY AND EFFECTIVENESS OF CORRECTING DYSLIPIDAEMIA IN CLINICAL PRACTICE

Egidija Rinkūnienė,
Sandra Kutkienė,
Zita Aušrelė Kučinskienė,
Žaneta Petrušionienė,
Vilma Dženkevičiūtė

Statins not only decrease hypercholesterolemia, but also reduce the frequency of cardiovascular events, mortality, need for coronary arteries' shunting and coronary angioplastics, impede the progress of atherosclerosis. However, adverse side effects, related to statin consuming, cause concern, which results in physicians' occasional doubts about the expedience of prescribing this medicine.

Objective. To evaluate the effectiveness and safety of control of dyslipidemia through the assessment of dynamic changes of lipids, liver enzymes and creatinphosphokinase (CPK).

Material and methods. Research was performed retrospectively analyzing the data of 547 patients (376 male and 171 female), hospitalized in Vilnius University Hospital "Santariskiu Clinics" in the time period from 1997 to 2005, due to cardiovascular events. Mean age was 59.4 ± 10.44.

Results. Dyslipidemia I was determined to 94.1% and dyslipidemia II was determined to 97.1% of patients at a time of outcome. Three months after hospitalization 90.8% of patients were still taking antilipidic drugs, afterward this number decreased. Decrease of prevalence of dyslipidemia was observed only during the first three months following hospitalization. Treatment of dyslipidemia was safe. Significant increase of liver enzymes was found as follows: alanine aminotransferase – 1.7% of patients, aspartate aminotransferase – 0.6% of patients. Significant increase of creatinphosphokinase was not determined.

Conclusions. Consumption of antilipidic drugs is limited, apparently due to financial resources of patients as well as particularly high cautiousness of physicians when trying to avoid adverse side effects of statins. Treatment of dyslipidemia was safe. However, long term monitoring and correction of dyslipidemia in Lithuania is insufficient.

Keywords: dyslipidemia treatment, effectiveness, safety.

- by primary care physicians. *The American Journal of the Medical Sciences* 2010; 340(2): 89–93.
10. Morrissey RP, Diamond GA, Kaul S. Statins in acute coronary syndromes: do the guideline recommendations match the evidence? *American College of Cardiology* 2009; 54(15): 1425–33.
 11. Deepak V, Shazia A, Svati HS, Reed CR, Salisbury B, Ginsburg G. Association of statin-induced musculoskeletal side effects with sex and a hepatic uptake transporter reduced function allele, *SLCO1B1**5. *American Heart Association* 2008; 118: S326.
 12. Wu A, Smith A, Wians F. Interpretation of creatine kinase and aldolase for statin-induced myopathy: Reliance on serial testing based on biological variation. *Clinica Chimica Acta* 2009; 399(1–2): 109–11.
 13. Dujovne CA. Side effects of statins: hepatitis versus “transaminitis”–myositis versus “CPKitis”. *The American Journal of Cardiology* 2002; 89(12): 1411–3.
 14. Fadi SR, Rajasekhara RM, Gagan S. Use of statins in patient with hyperlipidemia and abnormal liver enzymes. *AASLD Abstracts*, S1910, A–782.
 15. Glueck CJ, Rawal B, Khan NA, Yeramaneni S, Galdenberg N, Wang P. Should high creatine kinase discourage the initiation or continuance of statins for the treatment of hypercholesterolemia? *Metabolism* 2009; 58(2): 233–8.
 16. Kromer A, Moosmann B. Statin-induced liver injury involves cross-talk between cholesterol and selenoprotein biosynthetic pathways. *Molecular Pharmacology* 2009; 75(6): 1421–9.
 17. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assesment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006; 97(Suppl): 77C–81C.
 18. Kiranbir J, Sumit RM, Finlay AM. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008; 178(5).
 19. Kristenson M, Zieden B, Kucinskiene Z, Elinder LS, Bergdahl B, Elwing B, et al. Antioxidant state and mortality from coronary heart disease in Lithuanian and Swedish men aged 50. *British Medical Journal* 1997; 314(7081): 629–33.
 20. McKenney MJ, Jones PH, Adamczyk MA, Cain VA, Bryzinski BS, Blasetto J. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Current Medical Research and Opinion* 2003; 19(8): 152–6.