

Савремено лечење статинима у клиничкој пракси: што ниже – то боље

Едита Стокић^{1,2}

¹Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Војводине, Нови Сад, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, Нови Сад, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Липидни и липопротеински поремећаји су значајан фактор ризика за развој атеросклерозе и њених компликација. Ниво атерогеног, *LDL*-холестерола у директној је вези с повећаним ризиком од настанка и напредовања исхемијске болести срца. Резултати великих, рандомизираних клиничких студија показали су да примена статинске терапије ради снижења нивоа *LDL*-холестерола може значајно смањити инциденцију морталитета, великих коронарних догађаја и потребу за реваскуларизационим хируршким захватима у различитим групама болесника. Сумирајући хиполипидемијске ефекте и плејотропна дејства инхибитора *HMG-CoA* редуктазе, уочено је смањење морбидитета и морталитета болесника од исхемијске болести срца за 30–40%, без обзира на старост и пол оболелог или почетне нивое *LDL*-холестерола. Међутим, упркос импозантним резултатима повољних ефеката статинске терапије, студија *EUROASPIRE* показала је да се код око 50% болесника с исхемијском болешћу срца не достижу циљне вредности *LDL*-холестерола препоручене савременим водичима. Према најновијем водичу за лечење дислипидемија, код болесника с веома високим кардиоваскуларним ризиком терапијски циљ треба да буде снижење нивоа *LDL*-холестерола испод 1,8 *mmol/l* или најмање 50% почетних вредности, што се код највећег броја болесника може постићи применом статина у лечењу. Стога је неопходно одабрати одговарајући статин којим се може постићи потребно снижење нивоа атерогеног *LDL*-холестерола након утврђивања његовог циљног нивоа на основу процењеног степена укупног кардиоваскуларног ризика.

Кључне речи: атеросклероза; статини; *LDL*-холестерол

УВОД

Атеросклероза је данас најзначајнији фактор у настанку обољења крвних судова који узрокује највећу стопу морбидитета и морталитета болесника код нас и у свету [1, 2]. Познато је да су настанак и развој атеросклерозе у вези с великим бројем фактора ризика. Ниво атерогеног, *LDL*-холестерола је у директној вези с повећаним ризиком од настанка исхемијске болести срца и њених компликација. Међутим, током последње две деценије резултати великих, клиничких и епидемиолошких студија показали су да примена статинске терапије ради снижења нивоа *LDL*-холестерола може значајно смањити инциденцију морталитета од кардиоваскуларних болести, великих коронарних догађаја и потребу за реваскуларизационим хируршким захватима у различитим групама болесника [3-12]. Тако су повољни ефекти смањења нивоа *LDL*-холестерола забележени у групи болесника с релативно ниским ризиком, оних без манифестне атеросклеротске болести, прележаним инфарктом миокарда, повишеним вредностима *LDL*-холестерола и другим факторима ризика и маркерима атеросклерозе. Свако смањење концентрације *LDL*-холестерола за 1 *mmol/l* удружено је са смањењем сто-

пе морбидитета и морталитета болесника од кардиоваскуларних обољења за 22% [9].

Концепт „што ниже – то боље“ јасно је подржан метаанализом великих клиничких студија, као што су *TNT (Treating to New Targets)*, *IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid-Lowering)*, *PROVE-IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis in Myocardial Infarction-22)* и *A to Z (Aggrastat to Zocor)* [10]. Анализом студија које су испитивале терапијску ефикасност високих доза статина у смањењу нивоа *LDL*-холестерола у поређењу са стандардним терапијским поступцима истакнуто је повољно дејство статина на смањење инциденције великих кардиоваскуларних догађаја у акутном коронарном синдрому и исхемијској болести срца.

Имајући у виду резултате студија које су посматрале хиполипидемијске ефекте лекова, најновији водич за лечење особа с дислипидемијама потврђује да је смањење концентрације *LDL*-холестерола примарни циљ лечења. Код болесника с веома високим кардиоваскуларним ризиком терапијски циљ треба да буде снижење нивоа *LDL*-холестерола испод 1,8 *mmol/l* или најмање 50% почетних вредности. Код највећег броја болесника то се може постићи применом

Correspondence to:

Edita STOKIĆ
Klinika za endokrinologiju,
dijabetes i bolesti metabolizma
Klinički centar Vojvodine
Hajduk Veljkova 1-3
21000 Novi Sad, Srbija
edith@sezampro.rs

статињске терапије [13]. Чак и код болесника који не подносе добро ову терапију данас се разматрају могућности наставка лечења променом статина или, пак, давањем мање дозе лека, односно применом посебних дозних режима [14].

ИНХИБИТОРИ HMG-CoA РЕДУКТАЗЕ (СТАТИНИ) КАО ХИПОЛИПИДЕМИЦИ

Знајући да се од укупне количине холестерола чак две трећине синтетишу у организму, одраније је владало интересовање научника да се њеним блокирањем снизи ниво холестерола у крви. Покушаји инхибиције синтезе холестерола пре неколико деценија били су неуспешни будући да су се нагомилавали бројни токсични интермедијарни производи. Први инхибитор HMG-CoA (3-*hidroksi-3-metil*-глутарил-CoA) редуктазе изоловали су 1976. године Ендо и Курода из гљивице *Penicillium citreum* и назван је компактин. Због изражених токсичних ефеката запажених током његове примене, никада није коришћен у клиничкој пракси. Касније је из гљивице *Aspergillus terreus* изолован ловастатин, који је био први инхибитор синтезе холестерола уведен у клиничку употребу [12, 15].

Механизам деловања статина обухвата инхибицију ензима HMG-CoA редуктазе, чиме се, у ствари, спречава синтеза холестерола. Смањењем концентрације холестерола долази до осиромашења ћелије холестеролом, па се, по принципу повратне спреге, повећава број LDL-рецептора на ћелијским мембранама хепатоцита [16, 17]. То доводи до повећаног клиренса LDL-честица из крвотока и смањења нивоа укупног и LDL холестерола. Истовремено је установљено да статини у јетри смањују синтезу apoB-100, практично јединог аполипопротеина у LDL-честицама који омогућава специфично везивање за ћелијске рецепторе у јетри и другим ткивима. Статини делују и на друге липидне и липопротеинске честице. Снижењу нивоа LDL-холестерола вероватно доприноси и чињеница да повећани број LDL-рецептора повећава клиренс из плазме и IDL и VLDL честица, који су прекурсори LDL-холестерола, као и смањена синтеза VLDL-честица у јетри због инхибиције синтезе холестерола. Овај механизам је вероватно одговоран и за снижење нивоа триглицерида. Статини повећавају експресију ApoA-I информационе РНК инхибирањем Rho-сигнализације активацијом PPAR- α (енгл. *peroxisome proliferator-activated receptors alpha*), те доводе до повећања концентрације протективног HDL-холестерола за 5–15% [15].

Велики број епидемиолошких и клиничких истраживања јасно је истакао да статини значајно утичу на смањење кардиоваскуларног морталитета и морбидитета, како у примарној, тако и у секундарној превенцији. Највећи повољни ефекат статини остварују снижавањем концентрације укупног и LDL холестерола. Међутим, додатне анализе великих клиничких студија показују да статини имају и нелипидне или тзв. плејотропне ефекте (који не зависе од липида)

[18, 19]. Плејотропни ефекти статина обухватају побољшање ендотелне функције, смањење миграције и пролиферације глатких мишићних ћелија, смањење запаљењских процеса, профибринолитички и антикоагулантни ефекат, стабилизацију атеросклеротског плака и друге [16, 20].

МОДИФИКАЦИЈА ЛИПИДНИХ И ЛИПОПРОТЕИНСКИХ ПОРЕМЕЋАЈА ПРИМЕНОМ СТАТИНА

Иако су у великим клиничким студијама истакнути повољни ефекти статинске терапије, анализе њихове примене у свакодневной клиничкој пракси су показале да је лечење особа са дислипидемијама као факторима ризика субоптимално, те да се код многих болесника овом групом хиполипидемика не достижу постављене, ревидиране, циљне вредности LDL-холестерола. На то су прво упозорили резултати студије EUROASPIRE (*European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events*), а потом и EUROASPIRE II, која је изведена током 1999. и 2000. године у 15 европских земаља [21]. Код 61% болесника уведена је статинска терапија, а код свега 51% вредности укупног холестерола доведене су у опсег препоручених, циљних вредности.

Снижење нивоа LDL-холестерола је примарни циљ лечења. Статинска терапија, поред снижења нивоа LDL-холестерола, може модификовати и друге компоненте липидног и липопротеинског профила, као што су нивои HDL-холестерола и триглицерида.

Директно поређење хиполипидемијског ефекта статинске терапије пратила је студија CURVES (*Comparative Dose Efficacy Study of Atorvastatin Versus Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, and Fluvastatin in Patients with Hypercholesterolemia*) [22]. У овој мултицентричној, рандомизираној студији поређена је дозна ефикасност аторвастатина (10–80 mg) са симвастатином (10–40 mg), правастатином (10–40 mg), ловастатином (20–80 mg) и флувастатином (20–40 mg) током лечења 534 болесника с хиперхолестеролемијом старих 18–80 година, нивоом LDL-холестерола већим од 4,2 mmol/l и нивоом триглицерида мањим од 4,5 mmol/l. Лечење аторвастатином у дози од 10, 20 и 40 mg довело је до значајно већег смањења концентрације LDL-холестерола: 38%, 46% и 51% више него еквивалентне дозе симвастатина, правастатина, ловастатина и флувастатина. Применом аторвастатина у дози од 10 mg уочено је веће снижење нивоа LDL-холестерола него применом исте дозе симвастатина, затим правастатина у дози од 10 и 20 mg, ловастатина од 20 и 40 mg и флувастатина од 20 и 40 mg [22]. Новија, мултицентрична студија STELLAR (*Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin*) упоређивала је терапијску ефикасност росувастатина, аторвастатина, симвастатина и правастатина код 2.431 испитаника с нивоом LDL-холестерола 4,2–6,5 mmol/l и нивоом триглицерида мањим од 4,5 mmol/l [23]. Росувастатин у дози од 10 mg значајно је делотворнији у смањењу

нивоа атерогеног *LDL*-холестерола него аторвастатин примењен у истој дози, симвастатин у дози 10–40 *mg* и правастатин у дози 10–40 *mg*.

Мале вредности *HDL*-холестерола су независни фактор ризика за развој атеросклерозе. Никотинска киселина и деривати фибричне киселине најефикаснији су у лечењу болесника с ниским нивоом *HDL*-холестерола, с тим да ове групе хиполипидемика узрокују само благо снижење вредности *LDL*-холестерола [24]. Поред пресудног дејства на ниво *LDL*-холестерола, статини остварују и повољне ефекте на ниво *HDL*-холестерола. У студији *CURVES* максимални ефекат на ниво *HDL*-холестерола био је: +5,5% при примени аторвастатина у дози од 10 *mg*, +9,6% при примени симвастатина у дози од 40 *mg*, +9,9% при примени правастатина у дози од 10 *mg*, +8,0% при примени ловастатина у дози од 80 *mg* и +0,9% при примени флувастатина у дози од 20 *mg* [20]. Свако даље повећање дозе аторвастатина прогресивно умањује ефекат на повишење нивоа *HDL*-холестерола. Студија *STELLAR* је показала да росувастатин у дози 10–40 *mg* доводи до пораста концентрације *HDL*-холестерола за 7,6–9,6% у поређењу са порастом од 2,1% до 5,7% за аторвастатин дат у дози 10–80 *mg*, 5,2–6,8% за симвастатин примењен у дози 10–80 *mg* и 3,2–5,5% за правастатин дат у дози 10–40 *mg* [23].

У студији *ACCESS (Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study)* с утврђеним снижењем нивоа триглицерида за 18%, аторвастатин је био најефикаснији статин [25]. У студији *STELLAR* забележено је да росувастатин смањује концентрацију триглицерида у већој мери него симвастатин или правастатин у свим испитиваним дозним опсезима, с истим нивоом смањења вредности триглицерида применом росувастатина у дози 10–40 *mg* (20–26%) и аторвастатина у дози 10–80 *mg* (20–28%) [23].

ПРИМЕНА СТАТИНА У СВАКОДНЕВНОЈ КЛИНИЧКОЈ ПРАКСИ

У свакодневној клиничкој пракси неопходно је применом статинске терапије остварити смањење концентрације *LDL*-холестерола и достићи циљне вредности зацртане водичима. Код чак 82–89% болесника лечених росувастатином у дози 10–40 *mg* достижу се те циљне вредности дате у *NCEP-ATP III (Third Report of the National Cholesterol Education Program)* у поређењу са 69–85% болесника лечених аторвастатином у дози 10–80 *mg* [23]. Истовремено, увођење росувастатина у дози од 10 *mg* доводи до статистички значајнијег побољшања липидног и липопротеинског статуса у поређењу са болесницима који су наставили лечење применом аторвастатина у дози од 10 *mg*, симвастатина у дози од 20 *mg* и правастатина у дози од 40 *mg*, што је показано у студији *MERCURY (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy)* [26]. На крају посматраног периода код значајно већег броја болесника лечених росувастатином достигнуте су циљне вредно-

сти *LDL*-холестерола у поређењу са болесницима који су примали аторвастатин, симвастатин и правастатин.

Високосензитивни *C*-реактивни протеин (енгл. *high-sensitive C-reactive protein – hsCRP*) предиктор је кардиоваскуларних догађаја без обзира на вредности атерогеног *LDL*-холестерола [27, 28]. Након 1,9 година клиничког праћења болесника у студији *JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Interventional Trial Evaluating Rosuvastatin)*, поред смањења вредности *LDL*-холестерола, уочено је и снижење нивоа *hs-CRP* за 37% [29].

РЕГРЕСИЈА АТЕРОСКЛЕРОЗЕ ПРИМЕНОМ СТАТИНА

Савремена изучавања процеса развоја атеросклерозе са најсуптилнијим изменама у стварању плака, као и истовремени развој савремених техника визуелизације његове величине и морфолошког изгледа, као што су интраваскуларни ултразвук (енгл. *intravascular ultrasound – IVUS*) и магнетнорезонантна анализа (МРА), наметнули су разматрања стратегије примене фармакотерапије ради постизања регресије атеросклерозе. Статинска терапија утиче на садржај липида у плаку, смањује ниво запаљења, што доводи до стабилизације атеросклеротског плака и његове потенцијалне регресије. Истовремено, плејотропни ефекти статина имају значајну улогу у стабилизацији атеросклеротског плака с клиничким користима током њихове примене.

Велике студије које су испитивале ефекат медикаментне терапије на процес атеросклерозе коронарних крвних судова применом интраваскуларног ултразвука, као што су *REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering)* [30], *A-PLUS (Avasimibe and Progression of Lesions on Ultrasound)* [31] и *ACTIVATE (ACAT Intravascular Atherosclerosis Treatment Evaluation study)* [32] нису јасно дале податке о регресији болести. Ове студије утврдиле су да је *LDL*-холестерол независни предиктор промена у величини атеросклеротског плака. У студији *REVERSAL* запремина атерома се смањила за 0,4% код болесника лечених великим дозама статина у поређењу са прогресијом од 2,7% код оних који су примали стандардне дозе статина након 18 месеци лечења [30]. Смањење прогресије атеросклеротског плака корелирало је са смањењем нивоа *LDL*-холестерола, *apoB-100* и *non-HDL*-холестерола. Студија Хонга (*Hong*) и сарадника [33] показала је да се регресија или непостојање прогресије плака коронарних крвних судова може потврдити када се достигне ниво *LDL*-холестерола до 2,6 *mmol/l*. Анализа Нисена (*Nissen*) и сарадника [30] показала је да регресија атеросклерозе може бити реалан терапијски циљ код појединих група болесника. Наиме, интензивна статинска терапија применом 80 *mg* аторвастатина смањује ниво прогресије атеросклерозе у поређењу са стандардном статинском терапијом (40 *mg* правастатина).

Студија *ASTEROID (A Study to Evaluate the Effect of ROsuvastatin on Intravascular Ultrasound Derived Coro-*

nary Atheroma Burden) забелеžila је регресију код 63,6% болесника са смањењем запремине атерома за 7% после две године лечења росувастатином у дози од 40 mg [34]. Током овог периода дошло је до значајног смањења концентрације *LDL*-холестерола (за 53,2%), а повећања концентрације *HDL*-холестерола (за 14,7%). Примена росувастатина у дози од 40 mg показује велику ефикасност снижењем нивоа *LDL*-холестерола за 53%, док су статини у досадашњим студијама показали смањење концентрације ове компоненте од 16% до 46%. Аутори су закључили да се лечењем ниво *LDL*-холестерола смањено до вредности зацртаних актуелним водичима, а концентрација *HDL*-холестерола повећала, што је довело до регресије атеросклерозе код испитаника с исхемијском болешћу срца. Резултати студије *ASTEROID* су први докази о могућности регресије атеросклеротског плака применом статинске терапије. Метаанализа Николса (*Nicholls*) и сарадника [35] показала је да се применом статинске терапије може очекивати регресија атеросклерозе када се забележи смањење нивоа *LDL*-холестерола и повећање вредности *HDL*-холестерола за више од 7,5%. Студија *ASTEROID* јасно је истакла потребу интензивног смањења нивоа *LDL*-холестерола и значајног повећања концентрације *HDL*-холестерола као кључних терапијских циљева у очекивању регресије атеросклерозе. Додавање препарата никотинске киселине може остварити додатне повољне ефекте [36, 37, 38].

Примена новијег статина питавастатина показала је повољне ефекте у лечењу болесника с повишеним концентрацијама липопротеина богатих триглицеридима и сниженим нивоом *HDL*-холестерола и оштећењем атеропротективне функције овог липопротеина [39].

У нашој средини разматране су могућности препознавања болесника с високим ризиком од развоја кардиоваскуларних болести, да би се што раније кориговали кардиометаболички фактори ризика, имајући у виду значајну преваленцију кардиоваскуларних болести [40, 41].

ЗАКЉУЧАК

Фармаколошко лечење липидних и липопротеинских поремећаја, пре свега применом статина, заузима значајно место у општој стратегији превенције и лечења особа с кардиоваскуларним болестима. Росувастатин, аторвастатин, а потом симвастатин и правастатин су најефикаснији лекови у смањењу нивоа *LDL*-холестерола. Росувастатин и симвастатин, с друге стране, доводе до највећег пораста нивоа протективног *HDL*-холестерола, док дејство статина на ниво триглицерида зависи од њихове ефикасности на смањење концентрације *LDL*-холестерола.

Најновији европски водич за лечење дислипидемија истиче потребу адекватног избора статина којим се може постићи потребно снижење нивоа атерогеног *LDL*-холестерола након утврђивања његовог циљног нивоа на основу процене укупног кардиоваскуларног ризика [13].

НАПОМЕНА

Израда овога рада подржана је средствима с пројеката бр. 173033 и бр. ТР31029, које финансира Министарство просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије.

ЛИТЕРАТУРА

- Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen H, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA project populations. *Lancet*. 2000; 355:675-87.
- Menotti A, Lanti M, Kromhout D, Blackburn H, Nissinen A, Dontas A, et al. Forty-year coronary mortality trends and changes in major risk factors in the first 10 years of follow-up in the seven countries study. *Eur J Epidemiol*. 2007; 22(11):747-54.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 344:1383-9.
- 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: the Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID study group). *N Engl J Med*. 1998; 339:1349-57.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/ BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo controlled trial. *Lancet*. 2002; 360:7-22.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998; 279:1615-22.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996; 335:1001-9.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia: West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995; 333:1301-17.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376:1670-81.
- Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48:438-45.
- Stokić E, Tomić-Naglić D, Djerić M, Jorga J. Therapeutic options for treatment of cardiometabolic risk. *Med Pregl*. 2009; 62(Suppl 3):54-8.
- Stokić E. Hiperlipoproteinemije. In: Pejin D, editor. *Interna medicina*. Novi Sad: Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu; 2006. p.629-45.
- Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis. 2011; 217(1):3-46.
- Arca M, Pigna G, Favocchia C. Management of statin-intolerant patient. *Panminerva Medica*. 2012; 54(2):105-18.
- da Costa RF, Freire VN, Bezerra EM, Cavada BS, Caetano EW, de Lima Filho JL, et al. Explaining statin inhibition effectiveness of HMG-CoA reductase by quantum biochemistry computations. *Phys Chem Chem Phys*. 2012; 14(4):1389-98.
- Balakumar P, Kathuria S, Taneja G, Kalra S, Mahadevan N. Is targeting eNOS a key mechanistic insight of cardiovascular defensive potentials of statins? *J Mol Cell Cardiol*. 2012; 52(1):83-9.

17. Stokić E. Statini: nemoguće – moguće. In: Savić T, urednik. Terapijski pristupi u lečenju dislipidemija. Niš: Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu; 2005. p.95-102.
18. Antonopoulos AS, Margaritis M, Shirodaria C, Antoniadis C. Translating the effects of statins: From redox regulation to suppression of vascular wall inflammation. *Thromb Haemost.* 2012; 108(5):840-8.
19. Biasucci LM, Stefanelli A, Biasillo G. Statins and coronary artery disease: clinical evidence and future perspective. *Minerva Cardioangiol.* 2012; 60(2):147-56.
20. Stokić E, Djerić M, Radak D. Endothelial dysfunction and diabetes. *Med Pregl.* 2005; 58(9-10):459-64.
21. Koteva K. Treatment of patients with coronary heart disease fails to meet standards of European guidelines: results of EUROASPIRE surveys. *Rev Esp Cardiol.* 2009; 62(10):1095-8.
22. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D, for the CURVES Investigators. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES Study). *Am J Cardiol.* 1998; 81:582-7.
23. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol.* 2003; 92(2):152-60.
24. Stokić E, Marinkov J. Treatment of low HDL-cholesterol levels in the reduction of cardiovascular risk. *Med Pregl.* 2007; 60(3-4):145-50.
25. Andrews TC, Ballantyne CM, Hsia JA, Kramer JH. Achieving and maintaining National Cholesterol Education Program low-density lipoprotein cholesterol goals with five statins (ACCESS Trial). *Am J Med.* 2001; 111:185-91.
26. Schuster H, Watkins C, Kallend D. Measuring effective reductions in cholesterol using rosuvastatin therapy (MERCURY I): achievement of LDL-C goals with updated ATP III recommendations. *Atherosclerosis Supplements.* 2005; 6(1):W16-079.
27. Ridker PM. High-sensitivity C reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation.* 2001; 103:1813-8.
28. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002; 347:1557-65.
29. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. JUPITER Trial Study Group. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet.* 2009; 373:1175-82.
30. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291:1071-80.
31. Tardif JC, Grégoire J, L'Allier PL, Anderson TJ, Bertrand O, Reeves F, et al. Avasimibe and Progression of Lesions on UltraSound (A-PLUS) Investigators Effects of the acyl coenzyme A: cholesterol acyltransferase inhibitor avasimibe on human atherosclerotic lesions. *Circulation.* 2004; 110:3372-7.
32. Nissen SE, Tuzcu EM, Brewer HB, Sipahi I, Nicholls SJ, Ganz P, et al. ACAT IntraVascular Atherosclerosis Treatment Evaluation (ACTIVATE) Investigators. Effect of ACAT inhibition on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2006; 354:1253-63.
33. Hong MK, Lee CW, Kim YH, Park DW, Lee SW, Park CB, et al. Usefulness of follow-up low density lipoprotein cholesterol level as an independent predictor of changes of coronary atherosclerotic plaque size as determined by intravascular ultrasound analysis after statin atorvastatin or simvastatin therapy. *Am J Cardiol.* 2006; 98:866-70.
34. Ballantyne CM, Raichlen JS, Nicholls SJ, Erbel R, Tardif JC, Brenner SJ, et al. ASTEROID Investigators. Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound derived coronary atheroma burden. *Circulation.* 2008; 117:2458-66.
35. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, et al. Statins, high density lipoprotein cholesterol and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA.* 2007; 297:499-508.
36. Ito MK. Dyslipidemia: management using optimal lipid-lowering therapy. *Ann Pharmacother.* 2012; 46(10):1368-81.
37. Shanes JG. A review of the rationale for additional therapeutic interventions to attain lower LDL-C when statin therapy is not enough. *Curr Atheroscler Rep.* 2012; 14(1):33-40.
38. Stokić E, Djerić M. Kombinovana terapija hipolipidemicima. In: Đerić M, Stokić E, Todorović-Đilas LJ, editors. Hiperlipoproteinemije – savremeni aspekti. Novi Sad: DLV – SLD; 2005. p.387-92.
39. Mao Y, Yu JM, Zhan YQ, Hu DY, Ding RJ, Zhang F, et al. Effect and risk factors of pitavastatin on high sensitivity C-reactive protein in patients with hypercholesterolemia: a multilevel models analysis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2012; 92(24):1681-5.
40. Stokić E, Brtko V, Srdić B. The synthesis of the rough set model for the better applicability of sagittal abdominal diameter in identifying high risk patients. *Comput Biol Med.* 2010; 40(9):786-90.
41. Stokić E, Djan M, Vapa LJ, Djan I, Plečas A, Srdić B. Polymorphism Val103Ile of the melanocortin-4 receptor gene in the Serbian population. *Mol Biol Rep.* 2010; 37(1):33-7.

Modern Statin Therapy in Clinical Practice: The Lower the Better

Edita Stokić^{1,2}

¹Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad, Serbia;

²Medical Faculty, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

SUMMARY

Lipid and lipoprotein disorders are well known risk factors for atherosclerosis and its complications. The level of atherogenic LDL-cholesterol (LDL-C) is directly related to an increased risk of occurrence and progression of ischemic heart disease. Epidemiological and clinical studies have shown that the use of statin therapy to decrease LDL-C can significantly reduce the incidence of mortality, major coronary events and the need for revascularization procedures in the different groups of patients. The findings of a large meta-analysis conducted by the Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) collaborators showed that every 1.0 mmol/l reduction of atherogenic LDL-C is associated with a 22% reduction in cardiovascular diseases mortality and

morbidity. However, despite the impressive results of the benefits of statin therapy, the EUROASPIRE study showed that about 50% of patients with ischemic heart disease did not achieve target LDL-C levels. According to the new ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias in patients with a very high cardiovascular risk, treatment goal should be to decrease LDL-C below 1.8 mmol/l or $\geq 50\%$ of initial values. In the majority of patients that can be achieved by statin therapy. For this reason an adequate choice of statins is of crucial importance, whereby the needed reduction in atherogenic LDL-C, after the identification of its target level based on the assessment of total cardiovascular risk, can be achieved.

Keywords: atherosclerosis; statins; LDL-cholesterol