

# MRC/VHF HPS - проучване за предпазване на сърцето чрез понижаване на нивото на холестерола със симвастатин при 5963 пациенти с диабет: рандомизирано, плацебо-контролирано изследване

Пациентите с диабет са с повишен риск от сърдечно-съдова заболяемост и смъртност, въпреки че обикновено плазмената концентрация на LDL-холестерола им е подобна на тази на общото население. Предишни доказателства за въздействието от понижаването на холестерола при диабетици са били ограничени и понастоящем повечето диабетно болни не получават терапия за понижаване на холестерола въпреки повишения риск.

## МЕТОДИ

5943 пълнолетни англичани (на възраст 40-80 години) с установен диабет и допълнително 14 573 пациенти с оклузивна артериална болест (но без диагностициран диабет) са били произволно разпределени да получават или 40 мг симвастатин дневно, или съответно плацебо. Предварителните анализи в тези предварителни групи на заболявания и на други значими субкатегории са били за първи голям коронарен инцидент (например нефатален миокарден инфаркт или коронарна смърт) и за първи голям съдов инцидент (например голям коронарен инцидент, инсулт или реваскуларизация). Извършени са също така анализи на последващи съдови инциденти по време на определения период на лечение. Сравненията са между всички лекувани със симвастатин и участниците, разпределени към плацебо (т.е. намерение за лечение), които са показали средна разлика в LDL-холестерола от порядъка на 1.0 ммол/л по време на 5-годишния период на лечение.

## РЕЗУЛТАТИ

Както при участниците с диабет, така и при тези, които не са го имали, е налице значимо намаление с около четвърт на честотата на първи големи коронарни инциденти, мозъчни инсулти и реваскуларизации.

По отношение на първичното настъпване на който и да е от тези големи съдови инциденти сред участниците с диабет е имало достоверно намаление с 22% на честотата на настъпването му, което е сходно с това при другите изследвани високорискови индивиди. Има също така значимо намаление с 33% ( $p=0.0003$ ) при 2912 пациенти, които не са имали диагностицирано съдово оклузивно заболяване при постъпването в изследването, и с 27% ( $p=0.0007$ ) сред 2426 диабетици, чиито нива на LDL-холестерола преди започване на изследването са били под 3.0 ммол/л. Пропорционалното намаление на риска е било с около четвърт сред различните субкатегории на изследваните диабетици: включително и при тези с различна продължителност, тип или контрол на диабета; тези на възраст над 65 години или с хипертония и тези с общ холестерол под 5.0 ммол/л. В допълнение, при пациенти, които са имали първи голям съдов инцидент след рандомизацията, приемът на симвастатин е намалил честотата на последващи инциденти по време на определения период за лечение.

## ОБОБЩЕНИЕ

Настоящото проучване предоставя преки доказателства, че терапията за намаляване на холестерола е благоприятна при пациенти с диабет, дори и ако все още нямат прояви на явна коронарна болест или високи нива на холестерола. Прием на симвастатин, 40 мг дневно, намалява честотата на първичните големи съдови инциденти с около четвърт при голям брой от изследваните диабетици. След като се вземе предвид "нон-комплайънс", реалното използване на този статин вероятно би довело до намаляване на тази честота с една трета. Например сред проучваните диабетици без наличие на оклузивна артериална болест може да се очаква, че петгодишното лечение ще предпази 45 от 1000 пациенти от развитие на поне един голям съдов инцидент (при тези 45 човека да предотврати около 70 първични или последващи инциденти по време на този период на лечение). Терапията със статини трябва да се обмисля рутинно при всички диабетно болни пациенти, които са с достатъчно висок риск от големи съдови инциденти, независимо от техните първоначални нива на холестерола.

## Подбор на пациенти

За периода между юли 1994 г. и май 1997 г. в проучването за предпазване на сърцето са били рандомизирани 5963 пациенти на възраст от 40 до 80 години заедно с други 14573 високорискови пациенти без диагностициран диабет. Сред участниците с диабет при започване на изследването са били съобщени следните данни: при 1125 (19%) е имало предшестваш миокарден инфаркт, при 856 (14%) е имало анамнестични данни за коронарна болест, при 1070 (18%) – за други артериални оклузии и при 2912 (49%) не е имало данни за артериално заболяване. Според предефинирани критерии 615 изследвани (10%) са класифицирани с I тип диабет и 5348 пациенти (90%) като диабет II тип; среден интервал от диагностицирането е бил съответно от 28.6 и 9.3 години. Инсулин е бил използван при постъпването в проучването от 95% от участниците с I тип диабет, докато при тези с II тип диабет инсулин е бил използван от 25 %, сулфонилуреини препарати от 42 %, метформин от 31%, като нито един от изброените агенти не е използван от 21%. В сравнение с участниците, които не са имали диабет,

диабетиците са били по-млади, по-малко вероятно да са мъже или да имат оклузивна артериална болест и са имали по-високи изходни стойности на кръвното налягане и индекс на телесната маса. Диабетиците, в сравнение с недиабетиците, са били също така с леко, но значимо по-ниско ниво на общия и LDL-холестерола и с по-високи средни концентрации на триглицеридите.

## Комплайънс и ефект върху кръвните липиди

Средната продължителност на проследяването е била 4.8 години за всички рандомизирани участници, за които е било известно, че имат диабет по време на включването в изследването, и 5.0 години за всички останали участници. COMPLAINT при всяко проследяване е бил определен като прием на поне 80% от предписаните по време на предходния преглед таблетни симвастатин или плацебо. При пациентите на 40 мг симвастатин дневно средният прием на симвастатин по време на определения период е бил 85% (82% комплайънс за предписания им симвастатин, 3% за статин извън проучването и 2% за двете). В противовес, сред тези, които са били на плацебо, по време на изследването средно 17% са приемали статинова терапия, невключена в проучването. Установява се, че тази средна абсолютна 67% разлика при използването на статини (85% минус 17%) между участниците, разпределени към симвастатин и плацебо, са довели до средна разлика в LDL-холестерола от порядъка на 1.0 ммол/л (показвайки, че реалното използване на 40 мг симвастатин дневно би намалило LDL-холестерола с около 1.5 ммол/л в тази популация). Използването на статин в плацебо-групата, извън изследвания, е било по-често при тези с вече установена коронарна болест в момента на включването, по-млади или имали преди началото на лечението по-високи нива на общия или LDL-холестерол, но не е било повлияно много от наличието на диабет. Във всяка субкатегория (включително и участниците с диабет) обаче средната абсолютна разлика в използването на статин е била все така две трети (61-78%) и средната разлика в LDL-холестерола е била около 1.0 ммол/л (0.8 – 1.1). Табл. 1 показва, че средните разлики в кръвните липиди, получени по време на проучването при участниците, получаващи симвастатин, и тези, получаващи плацебо, са сходни при тези, които са били с или без диагностициран диабет по време на рандомизацията.

## Въздействие върху съдовите инциденти при наличие или липса на диабет

### КОРОНАРНИ ИНЦИДЕНТИ

В общи линии, приемът на симвастатин при всички участници води до сигнификантно 27%

(95% CI 21-33,  $p < 0.0001$ ), пропорционално намаление на честотата на настъпване на първия нефатален миокарден инфаркт или коронарна смърт след рандомизацията (фиг. 1). При диабетите е имало сигнификантно намаление с 27% (15-38,  $p < 0.0001$ ) на тези големи коронарни инциденти, което е било сходно с 27% (19-34,  $p < 0.0001$ ) намаление сред другите високорискови индивиди, които са изследвани (хетерогенност  $\chi^2 = 0.00$ ,  $p = 0.02$ ). За участниците диабетици това представлява 20% (4-34) намаление на коронарната смъртност [193 (6.5%) симвастатин спрямо 239 (8.0%) плацебо,  $p = 0.02$ ], както и 37% (20 – 50) намаление на първия нефатален миокарден инфаркт [105 (3.5%) спрямо 239 (8.0%),  $p = 0.0002$ ].

### ИНСУЛТ

В общи линии приемът на симвастатин води до силно 25%, (95% CI 21-33,  $p < 0.0001$ ), пропорционално намаление на честотата на настъпване на първия нефатален инсулт след рандомизацията. При диабетите е имало силно сигнификантно намаление 24% (6 – 39,  $p = 0.01$ ) на тези инсулти, което е било сходно с 26% (14-36,  $p = 0.0002$ ) намаление сред другите високорискови индивиди, които са изследвани (хетерогенност  $\chi^2 = 0.02$ ,  $p = 0.9$ ). За участниците диабетици това представлява 28% (8-44) намаление на исхемичните инсулти, без видима разлика в малкия брой хеморагични инсулти.

### РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЯ

В общи линии приемът на симвастатин води до значимо, 24% (95% CI 17-30,  $p < 0.0001$ ), пропорционално намаление на честотата на настъпване на първата реваскуларизационна процедура след рандомизацията. При диабетите е имало силно значимо намаление 17% (3 – 30,  $p = 0.02$ ) на тези реваскуларизации, което не е било статистически различно от 26% (18-33,  $p < 0.0001$ ) намаление сред другите високорискови индивиди, които са изследвани (хетерогенност = 1.17,  $p = 0.3$ ). Налице е било маргинално значимо намаление на броя на участниците диабетици, които са развили периферни макросъдови усложнения (156 (5.2%) симвастатин спрямо 194 (6.5%) плацебо,  $p = 0.03$ ), които са проспективно определени като наличие на каквато и да е хирургична намеса върху периферните артериални съдове (38 (1.3%) спрямо 65 (2.2%)) периферна ангиопластика (57 (1.9%) спрямо 70 (2.3%)), ампутация на голем крайник (67 (2.2%) спрямо 67 (2.2%)) или язва на крака (40 (1.3%) спрямо 46 (1.5%)).

| липиди       | средни различия в концентрациите |             |
|--------------|----------------------------------|-------------|
|              | диабет                           | без диабет  |
| ОХОЛ         | -1.1 (0.04)                      | -1.2 (0.02) |
| LDL-ХОЛ      | -0.9 (0.03)                      | -1.0 (0.02) |
| HDL-ХОЛ      | 0.01 (0.01)                      | 0.04 (0.01) |
| триглицериди | -0.3 (0.06)                      | -0.3 (0.03) |

Табл. 1. Средни стойности на промените в плазмените липиди при проследяване с и без диабет.

По сходен начин пропорционалното намаление на риска изглежда е независимо от интервала на време от диагностицирането на диабета, типа диабет (въпреки че 615 участници са определени като имащи I тип диабет) или от степента на гликемичен контрол при началото на статинова терапия (HbA1 <7% : 21% (7) намаление,  $p=0.02$ ; HbA1 >7% : 21% (7) намаление,  $p=0.02$ ). Пропорционалното намаляване на риска не изглежда да е реално повлияно от нивата на липидите преди началото на лечението (или от различните съотношения на тези измервания). Така например има силно достоверно 27% (13-40,  $p=0.0007$ ) намаление при 2426 пациенти, чиито нива на LDL преди лечението са били под 3.0 ммол/л (116 мг/дл), което е сходно със силно достоверното 20% (9-30,  $p=0.0009$ ) намаление, наблюдавано при другите високорискови пациенти, които са били зачислени в изследването с холестерол под 3.0 ммол/л. Дори сред участващите 1343 диабетици без наличие на известна оклузивна артериална болест по време на рандомизацията, чиито нива на холестерол са били под 3.0 ммол/л, е имало гранично недостоверно 30% (1-50) намаление на първите големи съдови инциденти (54 (8.0%) симвастатин спрямо 74 (11.1%) плацебо,  $p=0.05$ ).

#### ЕФЕКТ ВЪРХУ ПЪРВИТЕ И ПОСЛЕДВАЩИТЕ ГОЛЕМИ СЪДОВИ ИНЦИДЕНТИ СРЕД ПАЦИЕНТИТЕ С ДИАБЕТ

В тези високорискови популации на диабетици и не-диабетици, при 2585 (25.2%) от участниците, разпределени за лечение с плацебо, първият голям съдов инцидент е настъпил по време на средно проследяване от 5 години и разпределени-

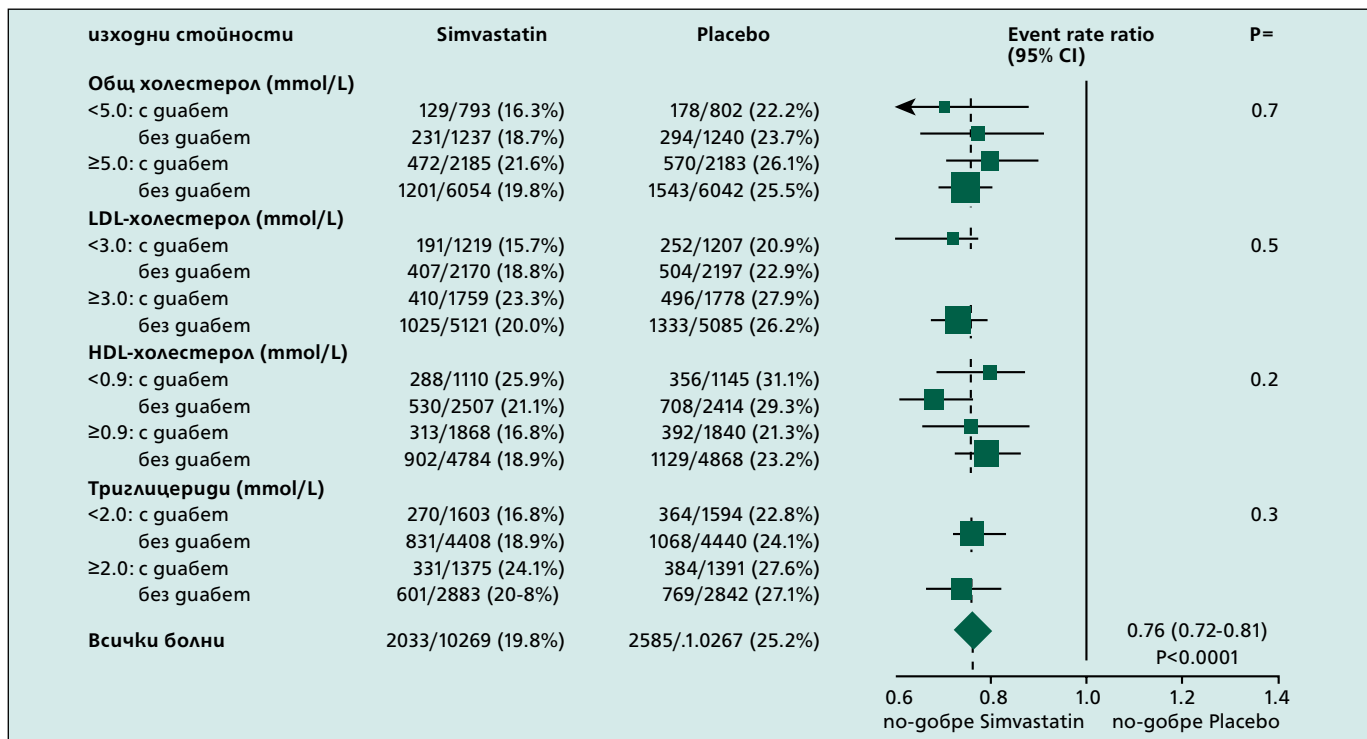
ето в групата за лечение със симвастатин намалява тази честота с около четвърт (фиг. 1). Но тези 2585 пациенти са имали 3697 първични или последващи големи съдови инциденти по време на периода на проследяване и честотата на следващите инциденти също е намаляла (табл. 2). По този начин, докато намалението с 1.0 ммол/л на LDL-холестерола, наблюдавано обичайно в изследването, средно е имало профилактичен ефект при 54 (SE 6) участници от 1000 по отношение на поне един голям съдов инцидент, то е предотвратило 91 (10) първи или последващи големи съдови инциденти на 1000 пациенти по време на 5-годишния период на проследяване (табл. 2).

По същия начин при самостоятелното разглеждане само на диабетиците разпределението към симвастатин е предпазило 49 (11) на 1000 от получаване на поне един голям съдов инцидент, но е предотвратило и 85 (19) първи или последващи големи съдови инциденти.

#### Реферирано по: The Lancet 2003, 361, 2005-2016

|                     | брой събития |         | избегнати събития на 1.000 болни със Simvastatin |
|---------------------|--------------|---------|--|
|                     | Simvastatin  | Placebo |  |
| <b>диабет</b>       |              |         |  |
| първо събитие       | 601          | 748     | 49 (11)  |
| Всички събития      | 852          | 1109    | 85 (19)  |
| <b>без диабет</b>   |              |         |  |
| първо събитие       | 1432         | 1837    | 56 (7)   |
| Всички събития      | 1911         | 2588    | 93 (11)  |
| <b>Всички болни</b> |              |         |  |
| първо събитие       | 2033         | 2585    | 54 (6)   |
| Всички събития      | 2763         | 3697    | 91(10)   |

Табл. 2. Ефекти на simvastatin върху първо и всички големи съдови събития сред участниците с и без диабет.



Фиг. 1. Ефект на simvastatin върху първо голямо съдово събитие според липидни концентрации