

C-реактивен протеин и нестатинова липидопонижаваща терапия

Д-р Борислав Георгиев, доц. Нина Гочева

Национална кардиологична болница

Фокусът върху възпалението и неговата роля при атеросклеротичния процес доведе до развитие на профилактиката и терапията на атеросклерозата и сърдечно-съдовите заболявания. Механизмите, чрез които традиционните рискови фактори, като дислипидемията например, провокират възпалителните реакции, са добре известни. Поради данните за наличие на силна зависимост между традиционните рискови фактори и възпалението, вниманието днес е фокусирано върху медикаментозното повлияване на възпалителния процес. Интересът на изследователите е насочен основно към статините, но се натрупаха и множество сведения за групите групи медикаменти, понижаващи липидните нива. Тук са представени основните данни и възможни механизми, чрез които медикаментите, понижаващи липидните нива (не включващи статините) могат да повлияват възпалението, с акцент върху високо сензитивния C-реактивен протеин (hsCRP).

Ezetimibe

Ezetimibe е инхибитор на чревната резорбция на холестерола, който действа на нивото на вилите на тънчревната лигавица и предотвратява абсорбцията на алиментарно приетия и продуциран в черния дроб холестерол без повлияване на резорбцията на триглицеридите и мастно-разтворимите витамини. При комбинираната терапия на ezetimibe и статини се установява сигнификантно понижение на плазменото ниво на холестерола в състава на липопротеините с ниска плътност (LDL-хол). Данните за ефекта на ezetimibe върху нивото на hsCRP, най-проучваният маркер на възпалението, основно са из-

ведени от проучвания с ezetimibe и статини.

В двойно-слепо, плацебо-контролирано проучване (Sager et al.) 668 пациенти с изходно ниво на LDL-хол в границите 3.76-6.48 mmol/L (145-250 mg/dL) и ниво на триглицеридите ≤ 3.85 mmol/L (350 mg/dL) са рандомизирани към терапия с ezetimibe 10 mg, simvastatin 10, 20, 40 или 80 mg, ezetimibe 10 mg + simvastatin в същата доза или плацебо за 12-седмичен период. Добавянето на ezetimibe към терапията със simvastatin сигнификантно понижава двукратно нивото на hsCRP – с 35% спрямо 18% в групата на монотерапия със simvastatin; нивото на hsCRP обаче остава непроменено в групата на монотерапия с ezetimibe (повишение 1%) и се повишава с 12% в плацебо-групата. Комбинираната терапия ezetimibe + simvastatin понижава нивото на LDL-хол с 51% в сравнение с 37% при монотерапия със simvastatin ($p < 0.01$). От интерес е фактът, че комбинацията на ezetimibe с най-ниската (10 mg) и най-високата (80 mg) доза simvastatin води до съпоставимо понижение на нивата на LDL-хол и hsCRP. Анализът на подгрупите, диференцирани според началното ниво на hsCRP (според препоръките на centers for Disease Control and Prevention/American Heart Association: < 1 mg/L, 1-3 mg/L, > 3 mg/L), убедително доказва, че комбинираната терапия ezetimibe + simvastatin е сигнификантно по-ефективна по отношение на понижението на нивото на hsCRP спрямо монотерапията със simvastatin.

Подобни резултати са получени и в други проучвания. Доказателствата за ефектите на медикамента сам или в комбинация със статини сочат, че монотерапията с ezetimibe не повишава сигни-

фикантно нивото на hsCRP, но добавянето на ezetimibe към терапията със статини води до допълнителна редукция на концентрацията на hsCRP по неизвестен в момента механизъм.

Фибрати

Фибратите се свързват с активирането на пероксисомен пролиферативен рецептор α (PPAR- α), който в активирано състояние се свързва със специфични промоторни области на ДНК, регулирайки по тъкав начин генната експресия. PPAR- α регулира липидните ефекти на фибратите – предимно понижението на нивото на триглицеридите и повишението на нивото на холестерола в състава на липопротеините с висока плътност (HDL-хол), чрез активиране на експресията на липопротеинлипазата, аполипопротеин AI (apo AI) и аполипопротеин AII (apo AII) и потискане на експресията на аполипопротеин CIII (apo CIII). PPAR- α има отношение и към процесите на възпаление.

Активацията на PPAR- α чрез ciprofibrate и други активатори на PPAR- α инхибира експресията на CRP в чернодробните клетки в отговор на интерлевкин-1 (IL-1). Освен потискането на индуцираната от IL-1 експресия на CRP, fenofibrate, както и simvastatin, инхибира CRP-медираната индукция на хемоатрактантен протеин 1 в моноцитите. Активацията на PPAR- α потиска активността на циклооксигеназа 2 в гладкомускулни клетки от човешка аорта, чрез вероятен механизъм, чрез който агонистите на PPAR- α могат да инхибират възпалителните процеси в ендотелните клетки. Активацията на PPAR- α индуцира и трансмембранни рецептори на макрофаги-

те, които имат отношение към холестероловия ефлукс и обратния транспорт на холестерол.

Има доказателства, че фибратите повлияват благоприятно клиничния изход при пациенти с ниско ниво на HDL-хол и LDL-хол и умерено повишено ниво на триглицеридите. Популация пациенти с такива липидни характеристики е проследена в проучването VA-HIT (veterans Affairs High-density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial, n=2531), като е наблюдавана редукция на релативния риск от нефатален миокарден инфаркт и сърдечно-съдова смърт с 22% при терапия с gemfibrozil. Благоприятните ефекти на терапията с фибрати не могат да бъдат обяснени само с промените в нивата на липопротеините; според изследователите от VA-HIT само 23% от ефекта на терапията може да бъде отнесен към промяната на липидните нива. В контролен анализ на 882 пациенти от проучването VA-HIT към 7 месеца се установява понижение на нивото на hsCRP с 0.33 mg/L в групата на gemfibrozil и повишение с 0.14 mg/L в плацебо-групата (p<0.001).

Предположението, че фибратите могат да проявяват благоприятни ефекти и по други механизми, освен модулиране на липидните нива и асоциация на PPAR- α с възпалението, подтикна изследователите да проучат ефектите на фибратите върху маркерите на възпалението, включително hsCRP.

Бе доказано, че fenofibrate понижава плазмените нива на hsCRP, IL-6 и фибриногена при пациенти с умерена хиперлипидемия (n=38) за 4-седмичен период, особено при пациенти с ангиографска находка за коронарна артериална болест. При пациенти, мъже с хипертриглицеридемия (n=20), 8-седмичната терапия с fenofibrate, 200 mg дневно, сигнификантно редуцира нивото на hsCRP с 42% и липопротеините със средна плътност (IDL) с 63%, подобрява размера на LDL-частиците и повишава броя на HDL-частиците, оценени чрез метода на ядрено-магнитен резонанс.

При пациенти (n=18) с ендогенна хипертриглицеридемия (триглицериди <3.90 mmol/L [354 mg/dL]), характеризираща се с про-инфламаторно състояние (изразено чрез по-

вишените нива на hsCRP и фибриноген и повишената продукция на TNF- α и IL-6 в сравнение с контроли с нормални липидни нива [n=20; съответни по пол и възраст]), bezafibrate, 400 mg дневно, за 6-седмичен период понижава средното плазмено ниво на hsCRP с 45% (от [2.2 mg/L, 1.0-5.8 mg/L] до 1.2 mg/L [0.8-2.5 mg/L]). В това проучване не се наблюдава корелация между промяната на нивото на hsCRP и липидните нива, но bezafibrate за 6-седмичен период понижава плазменото ниво на фибриногена ex vivo синтеза на TNF- α и IL-6 в сравнение с плацебо, а така също подобрява липидния и възлехидратния профил (HDL-хол, триглицериди и инсулинова резистентност).

При мъже (n=62) с атерогенна дислипидемия (абдоминално затлъстяване), състояние, свързано с повишено ниво на маркерите на възпалението, gemfibrozil, 600 mg двукратно дневно, сигнификантно редуцира нивото на hsCRP с 33% спрямо началната му стойност; не се установяват обаче сигнификантни промени в нивата на TNF- α и IL-6.

Някои проучвания обаче не установяват сигнификантна редукция на нивото на hsCRP при терапия с фибрати. Така например в проучване с fenofibrate, 200 mg, за 8-седмичен период при 25 пациенти с хипертриглицеридемия не се наблюдава сигнификантно понижение на нивото на hsCRP в сравнение с плацебо (1.1 vs. 1.7 mg/L; p=0.4), но сигнификантно се понижават плазмените нива на TNF- α , инхибитора на плазминогеновия активатор 1 (PAI-1) и фибриногена.

Ефектите на фибратите върху възпалителните процеси, респ. маркерите на възпалението, са сравнени с ефектите на статинотерапията. В отворено кръстосано проучване при мъже на средна възраст с комбинирана хиперлипидемия (n=29) 10-седмична терапия с fenofibrate, 200 mg дневно, сигнификантно понижава нивото на hsCRP с 52%, докато понижението с atorvastatin - 26%, не е статистически сигнификантно. При пациенти с комбинирана хиперлипидемия (n=70) монотерапията със simvastatin, 20 mg дневно, и микронизиран fenofibrate, 200 mg дневно, за период от 8 седмици сигнификантно понижава нивото

на hsCRP съответно с 24% и 33%, като същевременно понижава значимо и концентрациите на IL-1 β и разтворимия CD40-лиганд.

Проучването FACT (Fluvastatin Alone and in Combination Therapy) изследва ефектите на комбинираната терапия при 333 пациенти с коронарна артериална болест и комбинирана хиперлипидемия, рандомизирани към fluvastatin, 40 mg, bezafibrate, 400 mg, fluvastatin, 40 mg + bezafibrate, 400 mg, fluvastatin, 40 mg + bezafibrate, 400 mg. Не е наблюдавано сигнификантно понижение на hsCRP и PAI-1.

Комбинираната терапия с фибрат и ezetimibe е изследвана в проучване, включващо 625 пациенти с комбинирана хиперлипидемия, рандомизирани към 12-седмична терапия с плацебо, fenofibrate, 160 mg дневно, ezetimibe, 10 mg дневно, fenofibrate, 160 mg + ezetimibe, 10 mg дневно. Първичен критерий на проучването е промяната на нивото на LDL-C, но е изследвано изменението и на нивото на hsCRP. Наблюдавано е минимално изменение на нивото на hsCRP в групите на плацебо и ezetimibe (съответно +9% и -6%) и понижение в сходна степен в групите на fenofibrate и комбинирана терапия (съотв. 28% и 27%). Заклучението на изследователите е, че промяната в нивото на hsCRP се дължи на ефекта на fenofibrate, докато ezetimibe не причинява допълнителна редукция. Интересен обаче е фактът, че добавката на ezetimibe към fenofibrate води до 15% допълнителна редукция на нивото на LDL-ХОЛ в сравнение с монотерапията с fenofibrate.

В заключение, множество данни свидетелстват за антиинфламаторните ефекти на фибратите и резултатите на повечето проучвания доказват, че фибратите понижават нивото на hsCRP.

Рибено масло

Данни от епидемиологични проучвания демонстрират ниска честота на коронарната заболяемост и смъртност в популации, консумиращи големи количества риба и рибни продукти, като гренландските ескимоси например. Проучвания на подобна диета в други популации обаче не потвърждават тези наблюдения.

Наличните проучвания в общи линии потвърждават тезата, че добавката на омега-3-мастни киселини, към които се отнасят морските форми на ейкозапентаеновата (ЕПК) и докозахексаеновата (ДХК) киселина и α -линоленовата киселина от растителен произход, имат благоприятен ефект върху хода на коронарната сърдечна болест.

В мета-анализ на 11 проучвания, включващи общо 15 806 пациенти, които са приемали омега-3-мастни киселини, рисковото съотношение на терапевтичната група спрямо контролната група е 0.8 за нефаталния миокарден инфаркт (95% CI 0.5-1.2, $p=0.16$), 0.7 за фаталния миокарден инфаркт (95% CI 0.6-0.9, $p<0.001$), 0.7 за внезапната сърдечна смърт (95% CI 0.6-0.9, $p<0.01$) и 0.8 за общата смъртност (95% CI 0.7-0.9, $p<0.001$).

В най-голямото от наличните проучвания, GISSI-Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico), 11 324 пациенти с остър миокарден инфаркт са рандомизирани към терапия с омега-3 мастни киселини (капсули със съдържание 850-882 mg ЕПА и ДХК под формата на етилови естери), vit. E (300 mg), в комбинация или без лечение. След 3.5-годишен период на проследяване сигнификантна редукция на двата първични критерия на проучването е установена само в групата на терапия с омега-3-мастни киселини: 10% редукция на кумулативната честота на смъртността, нефаталния миокарден инфаркт и нефаталния инсулт, и 20% редукция на кумулативната честота на сърдечно-съдовата смърт, нефаталния миокарден инфаркт и нефаталния инсулт. Наблюдава се благоприятен ефект върху вторичните критерии - 20% понижение на общата смъртност и 45% понижение на внезапната смърт.

Вероятните механизми, по които рибните масла редуцират сърдечно-съдовия риск, отдавна са във фокуса на изследователския интерес. Консумацията на рибено масло в количество около 4 g дневно понижава серумното ниво на триглицеридите с 25-30%, повишава нивото на HDL-хол с 1-3% и понижава нивото на LDL-хол с 5-10% (смята се, че това преразпределение се

вържи на повлияване на размера на LDL-частиците и превръщането им в по-малко атерогенни видове). Освен ефектите им върху липидния профил, се смята, че рибните масла имат благоприятни антиаритмични и антитромботични ефекти, подобряват ендотелната функция и повишават артериалния къмплайънс, вероятно вторично в резултат от повишената продукция на азотен оксид. Бе доказано, че ЕПК и ДХК повлияват метаболизма на адхезионните молекули, които представляват интегрална част от процеса на атерогенеза. В проучване, включващо 27 пациенти с хипертриглицеридемия, е изследвана терапията с високо пречистени етилови естери на омега-3 мастни киселини (Omacor) в доза 4 g дневно. След 7-месечен период е установено 9% понижение на концентрацията на разтворимата интрацелуларна адхезионна молекула 1 и 16% понижение на концентрацията на разтворимия Е-селектин, но не се наблюдава редукция на концентрацията на разтворимата съдовоклетъчна адхезионна молекула 1 (VCAM-1).

Епидемиологичните проучвания доказаха зависимост между консумацията на омега-3 мастни киселини и нивото на hsCRP. В кръстосаното проучване Nurses' Health Study при 727 жени на възраст 43-69 години нивото на hsCRP е понижено с 29% в групата с най-висок прием на омега-3 мастни киселини в сравнение с групата с най-нисък прием; в мултивариантен модел (ажустиран за възраст, индекс на телесната маса, физическа активност, тютюнопушене, консумация на алкохол, прием на линоленова киселина и наситени мастни киселини) общата консумация на омега-3 мастни киселини е в обратна зависимост с плазменото ниво на hsCRP.

Множество клинични проучвания са изследвали ефектите на добавката на омега-3 мастни киселини към диетата върху плазменото ниво на hsCRP. В проучване, включващо 269 клинически стабилни пациенти, средното ниво на hsCRP е 2.97 ± 2.36 mg/L. Установена е сигнификантно по-висока концентрация на ДХК в гранулоцитните мембрани при групата пациенти с най-ниско ниво на hsCRP (<1.05

mg/L) в сравнение с групата с най-високо ниво на hsCRP (>4.35 mg/L). Наблюдавано е повишено ниво на ДХК и ЕПК в гранулоцитните мембрани при пациентите, консумиращи по-големи количества риба (по данни от въпросника за хранителния режим).

Ефектът на фармакологичните дози рибено масло е изследван при 30 здрави жени на хормонална заместителна терапия след менопауза, на които по случаен принцип е назначен прием както следва: 1 група: масло от див шафран, 14 g дневно; 2 група: масло от див шафран, 7 g дневно + рибено масло, 7 g дневно; 3 група: рибено масло, 14 g дневно. Изходните нива на hsCRP са значимо по-високи в 3 група спрямо 1 и 2 група. След 5-седмична терапия е наблюдавано сигнификантно понижение на серумната концентрация на hsCRP във 2 група спрямо 1 и 3 група, а така също понижението на нивото на hsCRP е сигнификантно по-голямо в групи 2 и 3 в сравнение с 1 група, най-изразено в група 2. Тъй като добавката на рибено масло не повлиява нивото на арахидоновата киселина, изследователите заключават, че ейкозаноидният път вероятно не е пътят, по който рибеното масло повлиява нивото на hsCRP и ефектът вероятно се медира от протеини като IL-1, TNF- α и PPAR- α .

Обратно, не е наблюдаван ефект върху нивото на hsCRP в проучване с 85 мъже и жени, рандомизирани към терапия с рибено масло (3.5 g дневно) или плацебо (3.5 g слънчогледово масло с високо съдържание на олеинова киселина). След 12-седмичния период на лечение се установява леко повишение на средното ниво на hsCRP в групата на рибено масло (от 1.14 mg/L в началото до 1.31 mg/L на 12 седмици) и леко понижение на нивото на hsCRP в плацебо-групата (от 1.47 mg/L в началото до 1.14 mg/L на 12 седмици); средните промени в нивото на hsCRP нямат сигнификантна значимост между двете групи.

Chan et al. рандомизирали 48 мъже със затлъстяване към терапия с atorvastatin, 40 mg дневно, рибено масло, 4 g дневно, комбинирана терапия atorvastatin, 40 mg дневно + рибено масло, 4 g дневно или плацебо за 6-седмичен период. Според очакванията, нивото на hsCRP се по-

нижило сигнификантно в групата на монотерапия с atorvastatin – от 2.60 mg/L до 1.80 mg/L ($p < 0.05$), и в групата на комбинирана терапия – от 2.20 mg/L до 1.14 mg/L ($p < 0.01$). Монотерапията с рибено масло не повлияла значимо нивото на hsCRP (от 2.11 mg/L в началото до 2.09 mg/L на 6 седмица), подобно на плацебо (от 2.04 mg/L в началото до 1.97 mg/L на 6 седмица).

Благоприятни клинични ефекти на омега-3 мастните киселини са наблюдавани при възпалителни състояния като ревматоиден артрит.

В заключение, добавката на рибено масло вероятно има благоприятен ефект по отношение на риска от коронарни инциденти и наличните данни позволяват да се допусне, че тези ефекти, поне отчасти, са медираны от противовъзпалителната им активност, въпреки че ефектите им спрямо hsCRP са непотвърдени със сигурност. Необходимо е провеждането на големи, рандомизирани проучвания за оценка на ефектите на омега-3 ненасителните мастни киселини върху възпалителните медиатори.

Никотинова киселина (Ниапан)

Бе доказано, че никотиновата киселина, като монотерапия или в комбинация с други понижаващи липидните нива медикаменти, понижава сърдечно-съдовия риск, забавя прогресията и дори стимулира обратното развитие на атеросклеротичния процес.

В проучването Coronary Drug Project е наблюдавано понижение на 5-годишния риск за настъпване на нефатален миокарден инфаркт с 27% при монотерапия с **ниацин** (в сравнение с плацебо) при мъже с преживян миокарден инфаркт, без сигнификантна редукция на общата смъртност; в дългосрочен план обаче, при 15-годишно проследяване общата смъртност е понижена значимо с 11%.

Комбинираната терапия с **ниацин** и **colestipol** в проучванията Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (CLAS) и Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS) води до сигнификантно забавяне на прогресията на атеросклерозата, оценено чрез коронарна ангиография; проучването FATS демонстрира 73% редукция на сърдечно-съдовия риск при

пациенти на терапия с colestipol + ниацин или colestipol + lovastatin.

Подобни резултати предоставя проучването HDL Atherosclerosis treatment Study (HATS). При пациенти на комбинирана терапия с **ниацин** + **simvastatin** се наблюдава регресия на коронарната стеноза и относително понижено с 90% на риска от сърдечно-съдови инциденти в сравнение с плацебо, както и понижено с 42% на нивото на LDL-C, с 36% на нивото на триглицеридите и повишено с 26% на концентрацията на HDL-C.

Комбинираната терапия с **ниацин**, 1 g, и **clofibrate**, 1 g, при пациенти с преживян миокарден инфаркт в проучването Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study води до понижено на нивото на общия холестерол с 13% и триглицеридите с 19%, както и до сигнификантно понижено на общата смъртност с 26% и коронарната смъртност с 36% в рамките на 5-годишния период на проследяване.

Смята се, че ниацин повлиява нивото на LDL-хол чрез понижено на синтеза на неговия прекурсор – липопротеините с много ниска плътност (VLDL). Ниацин понижава чернодробния синтез и съдържа нието на триглицериди във VLDL чрез инхибиране на мобилизацията на свободни мастни киселини от мастната тъкан. Ниацин повлиява и чернодробния прием на холестерол и понижава количеството на апо AI, получен в резултат на катаболизма на HDL; бедните на холестерол частици HDL се връщат в циркулацията, свободни за обратен холестеролов транспорт. Смята се, че чрез понижението на плътността на частиците LDL ниацин инхибира окислението на

LDL, критична стъпка в патогенезата на атеросклерозата. Бе доказано, че HDL и техният основен аполипопротеин, апо AI, неутрализират TNF- α , инхибират активацията на комплемента и индуцираната от цитокините индукция на VCAM – важни етапи от патогенезата на артеросклерозата.

В заключение, ограничените клинични данни свидетелстват за позитивния клиничен ефект на ниацин върху сърдечно-съдовата болест, дължащ се вероятно на противовъзпалителната и липидо-модифициращата му активност.

Заклучение

Статините са най-широко използваните медикаменти за понижено на липидните нива и съществуват най-много данни за ефекта им върху нивото на hsCRP, документирани чрез образните техники за атеросклероза и клинични данни. Бяха доказани по-изразените ефекти на комбинираната терапия върху плазмените липидни нива, но данните за ефектите ѝ върху атеросклеротичната прогресия, клиничните инциденти и маркерите на възпалението са ограничени. Сега погледът на изследователите се отправя и към противовъзпалителния потенциал на тези медикаменти. Предстои да бъде даден отговор на въпроса дали hsCRP ще бъде обявен за цел на липидо-понижаващата терапия с нарастването на познанията ни за отношенията между възпалителните процеси и атеросклерозата. Понастоящем CDC/АНА не препоръчва лечение за пациентите с повишени нива на hsCRP, но препоръчва определянето на нивото на hsCRP за оценка на комплексния риск на пациентите без сърдечно-съдова болест.

Литература

1. Sager PT, Melani L, Lipka L et al: Effect of coadministration of ezetimibe and simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1414-8
2. Goldberg AC, Sapre A, Liu J et al: Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 620-9
3. Ballantyne CM, Houry J, Notarbartolo A et al: Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003; 107: 2409-15
4. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J et al: Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998; 98: 2088-93
5. Kleemann R, Gervois PP, Verschuren L et al: Fibrates down-regulate IL-1-stimulated C-reactive protein gene expression in hepatocytes by reducing nuclear p50-NF κ B-C/EBP β complex formation. *Blood* 2003; 101: 545-51

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.

