



проф. Сабина Захариева
гл. редактор

Нови Възможности за корекция на дислипидемиите

В средата на ноември т.г. пред международната научна общност бяха представени данни за новия инхибитор на протеина-преносител на холестероли естери (CETP), които показват изразен ефект на медикамента върху нивата на LDL- и HDL-холестерола при добър профил на сигурност. Изследователите начело с ръководителя на групата д-р Кристофър Кеън (Бостън, САЩ) показаха, че анацетрапиб (на MSD) значимо понижава нивото на LDL-холестерола с 36% и повишава нивото на HDL-холестерола със 138% в сравнение с плацебо. Не, това не е грешка. До момента известните ни и прилагани в практиката медикаменти повишават максимум с няколко десети нивата на HDL-холестерола, а тук се повишава със 138%! При този нов медикамент не се наблюдава повишение на систолното артериално налягане – страничен ефект на торцетрапиб, по-ранен CETP-инхибитор, който бе изтеглен от клиничните проучвания след установяване на повишение на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност.

Може би медицината навлиза в ерата на медикаментите, които повишават нивото на HDL-холестерола. Знаем от епидемиологичните проучвания, че високите нива на HDL-холестерола са полезни, но досега разполагаме само с един по-мощен медикамент, който повишава нивото на HDL – ниацин, който изисква високи дози и има множество странични ефекти. Все още HDL е много труден за повлияване липиден параметър.

Изследователите бяха впечатлени от изразеното повишение на нивото на HDL-холестерола и от сигурността на анацетрапиб – анализът за сигурността на медикамента не показва повишение на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност. По време на 76-седмичното проучване Determining the Efficacy and Tolerability of CETP Inhibition with Anacetrapib (DEFINE) сърдечно-съдови инциденти (сърдечно-съдова смърт, миокарден инфаркт, хоспитализация за нестабилна ангина, инсулт) са настъпили при 16 пациенти на терапия с анацетрапиб (2.0%) и при 21 пациенти на плацебо (2.6%), като разликата е незначителна.

Изследователският екип показва, че инхибицията на CETP не е асоциирана с нежелани сърдечно-съдови ефекти. През декември 2006 г. Pfizer обяви повишения риск от сърдечно-съдови инциденти и смърт при терапия с CETP-инхибитора торцетрапиб. Тези данни дойдоха от проучването ILLUMINATE проведено при 15 000 пациенти с коронарна болест на сърцето или рискови еквиваленти. Покъсен анализ показва, че торцетрапиб стимулира алдостерона и вероятно по този начин оказва неблагоприятните си ефекти.

В проучването DEFINE изследователите са рандомизирали 1623 пациенти на терапия с анацетрапиб 100 mg или плацебо. Участниците в проучването имат коронарна болест на сърцето или висок риск за коронарна болест и изходно ниво на LDL-холестерола 1,3–2,6 mmol/L при прием на статин и ниво на HDL-холестерола <1,55 mmol/L. Нивото на LDL-холестерола се е понижило значимо, а нивото на HDL-холестерола се е повишило от изходно 1,00 mmol/L до 2,6 mmol/L към 24 седмици и са запазва към 76 седмици (статистически сигнификантна разлика). Не е наблюдавана промяна в нивото на артериалното налягане, електролитите и нивото на алдостерона при пациентите на терапия с анацетрапиб. Наблюдава се тенденция за редукция на честотата на реваскуларизация, основно коронарните ангиопластики, при пациентите на терапия с инхибитор на СЕТР.

Много известни изследователи бързо изказаха оптимизма си относно съдбата на анацетрапиб. Д-р Роджър Бументал (Медицински институт Джон Хопкинс, Балтимор, САЩ) каза, че проучването DEFINE може да промени правилата на играта. „В краткосрочен план ние наблюдаваме понижение на честотата на общите инцидент и реваскуларизации – нещо, което не бяхме очаквали. Ние очаквахме само данни за сигурността на медикамента. Торцетрапиб повишава нивото на алдостерона, което води до развитие на хипертония при предразположени пациенти. Анацетрапиб не повишава нивото на алдостерона и артериалното налягане и няма странични ефекти.“

Д-р Елиът Антман (Бостън, САЩ) обърна внимание на драматичната редукция на нивото на LDL-холестерола при терапия с анацетрапиб, по-значима от тази, постижима с агресивната статинова терапия. Той отбеляза, че при новородени и при малки деца нивото на LDL-холестерола е около 1,0 mmol/L, така че е необходимо да се проучи дали тази сигнификантна редукция на нивото на LDL-холестерола може да се трансформира в клиничен ефект.

Д-р Кенън от изследователския екип каза, че сега трябва да разберат дали нивото на LDL-холестерола може да бъде твърде ниско. „Това е основният въпрос във всяко липидно проучване – може ли да постигнем твърде ниско ниво? – но все още нямаме отговор на този въпрос.“ Д-р Антман и д-р Бументал казаха, че не са обезпокоени за постигането на твърде ниско ниво на LDL-холестерола, около 1,16 mmol/L в това проучване.

Повишението на нивото на HDL-холестерола с цел редукция на сърдечно-съдовите инциденти не е в толкова директна асоциация, колкото понижението на нивото на LDL-холестерола. Данните показват, че HDL-холестеролът, произведен чрез инхибиция на СЕТР, е функционален, каза д-р Елиът Бринтън (Университет на Юта, Солт Лейк Сити), член на комитета на DEFINE. Единственият начин да установим дали HDL-холестеролът е функционален е понижението на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност.

Още един СЕТР-инхибитор – далцетрапиб (Roche) е в процес на разработване с планирани образни изследвания, включително интраваскуларен ултразвук, компютърна томография и ядрено-магнитен резонанс.

Вече трябва да се замислим, че медикамент, който повишава ефективно нивото на HDL-холестерола, би бил от голяма полза за лекари и пациенти. Първият проучван статин също е бил неуспешен, което е било причина за песимизъм на изследователите относно този клас медикаменти.

Пред съвременната терапия се изправя ново предизвикателство. Дали с този медикамент ще се излезе от LDL-центричната терапия и ще се насочим към глобалния контрол на липидните отклонения при дислипидемията?