

C-реактивен протеин и статинова терапия

Д-р Борислав Георгиев, г-р Вера Байчева
Национална кардиологична болница

Противовъзпалителни ефекти на статиновата терапия: ранни клинични данни

Освен способността си мощно да понижават нивото на холестерола, съществуват данни, че статините притежават и допълнителни плеiotропни ефекти. В големи рандомизирани проучвания е установено значително по-голямо понижение на сърдечно-съдовия риск при статинова терапия спрямо прогнозата въз основа на понижението на LDL-холестерола. Още повече, величината на благоприятните ефекти не корелира значимо с липидните ефекти и степента на понижение на липидните нива. Статините редуцират риска от трансплантационна артериопатия и инсулт, заболявания, които нямат директна асоциация с липидните нива и понижението им.¹⁻³ Така например при бъбречна трансплантация статиновата терапия редуцира остро то отхвърляне на трансплантата отчасти поради инхибицията на клетъчната цитотоксичност.⁴ Имуномодулаторни ефекти на статините са установени и в проучвания при пациенти с остеопороза, множествена склероза, деменция и ревматоиден артрит.⁵ Понижението на липидните нива чрез други методи, вкл. диетата и оперативни интервенции, изисква много повече време за достигане на клиничните ефекти от статиновата терапия. При неблагоприятни ефекти се наблюдават няколко седмици след началото на терапията.⁶

Проучвания на ендотелната дисфункция също потвърждават, че съдовата дисфункция, асоциирана с хиперлипидемия и атеросклероза, често може да бъде възстановена със статинова терапия.^{7, 8} Бе доказано, че симвастатин запазва коронарната ендотелна функция в условията на експериментално индуцирана хиперхолестеролия по независещ от липидите механизъм.⁹

Противовъзпалителни ефекти на статиновата терапия: експериментални данни

Механизмите, по които статините оказват антиинфламаторните си ефекти, са вече известни. Статините модулират генната експресия и функция на много основни клетъчни типове, въввлечени в процеса на атерогенезата, вкл. ендотелни клетки, гладкомускулни клетки, тромбоцити

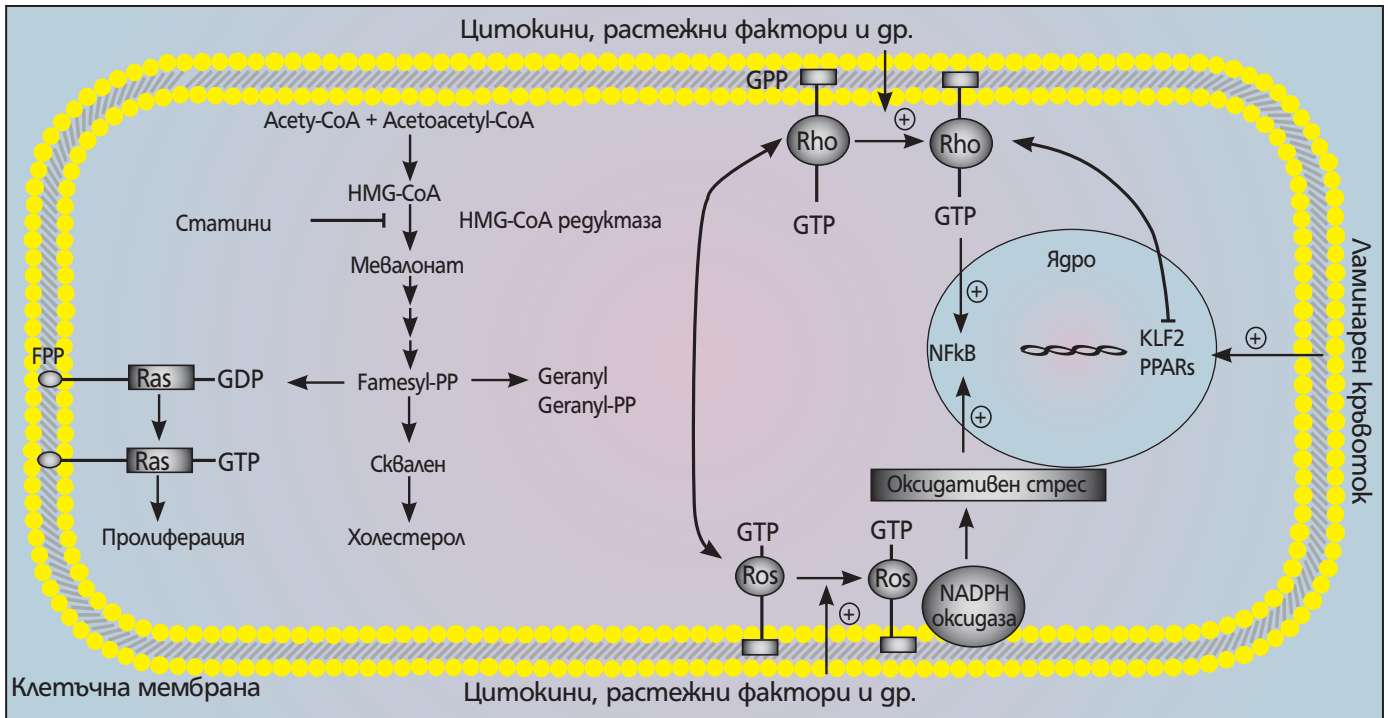
и клетки на имунната система. В ендотела статините индуцират акумулацията на ендотелната синтетаза на азотния окис (eNOS)^{10, 11}, а така също инхибират експресията на адхезионни молекули, свързани с ранните етапи на атерогенезата, редуцирайки директно активността на имунните клетки в съдовата стена, процес, водещ до натрупване на колаген и уплътняване на структурата на плаката.^{12, 13}

Статините инхибират моноцитния хемотрактантен протеин-1 и интерлевкин-9^{14, 15}, с което редуцират левкоцитната адхезия, наблюдавана при експериментална атеросклероза и след ангиопластика. Има данни, че статините инхибират гладкомускулната пролиферация и тромбоцитната функция по пътя на имуномодулацията.¹⁶

Откритието, че статините взаимодействат с множество клетъчни типове, доведе до развитието на молекулярни хипотези, обясняващи плеiotропните им ефекти. Най-важна сред тях е теорията, че синтезата на холестерола е комплексен, многостъпален процес и че статините блокират не само хидрокси-метил-глутарил-CoA-редуктазата, но и изопреноидните пътища (фиг. 1).¹⁷ Изопреноидите са производни на мевалоната и са важни посредници в биосинтезния път на холестерола. Те се свързват с Rho, малък G-протеин, и на свой ред активират системата Rho/Rho-киназа. Нейната активация има множество странични ефекти като понижено азотния окис и тъканния активатор на плазминогена, повишено ендотелина, стимулиране на тромбообразуването. Чрез активацията на друг G-протеин, познат като Rac-1, изопреноидите повишават окислителния стрес.

Като е представено на фиг. 1, статините могат за предотвратят синтеза на някои изопреноиди и значително да редуцират страничните ефекти на малките G-протеини. Взети заедно, антиоксидантните качества на статините и повишението на eNOS водят до подобрене на ендотелната функция при животински модели и проучвания с хора, промени, които могат да настъпят преди понижението на системните липидни нива.

Нови проучвания предоставят данни, че статините повлияват благоприятно ендотелната



Фиг. 1. Ефекти на статиновата терапия върху синтеза на холестерол. Инхибиция на хидрокси-метил-глутарил-коензим А-редуктазата (HMG-CoA-редуктаза) чрез инхибиция на статините върху процесите на синтез на холестерол и изопrenoиди. Това води до редуцирано пренилиране на малките G-протеини като Rho и от там – понижена активация на NF-kB и повишена експресия на KLF2.

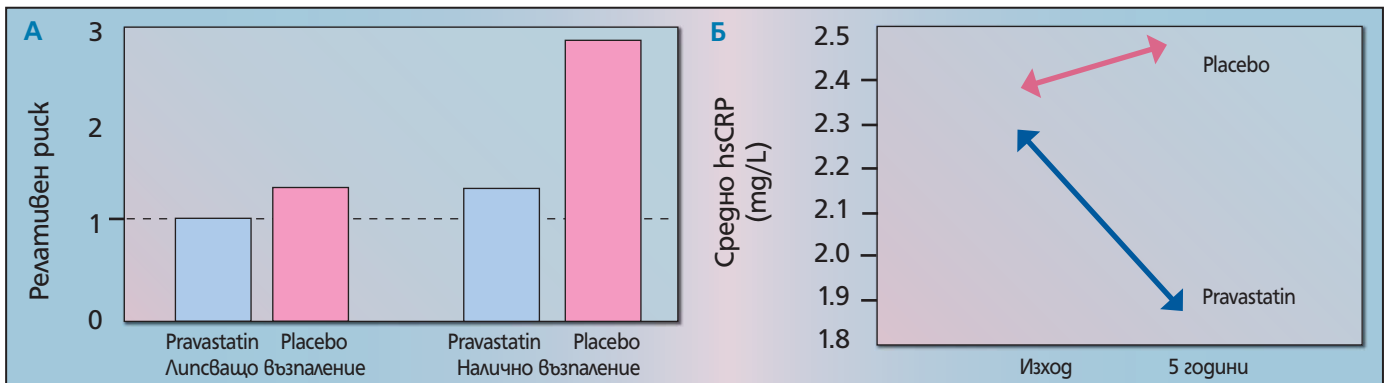
функция и по друг механизъм, включващ индукцията на ядрени фактори като Kruppel-подобния фактор-2 (KLF2) и активирани от пероксизомните пролифератори рецептори (PPARs)¹⁸.

Противовъзпалителни ефекти на статиновата терапия: редукция на инцидентите и понижаване на hsCRP

За първи път в анализа на данните от проучването Cholesterol and Recurrent Events (CARE), рандомизирано проучване с правастатин за вторична профилактика на остри коронарни инциденти, проведено при 4159 пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт и нива на LDL-C в интервала 2.98-4.53 mmol/L, се описва способността на статините да понижават нивото на hsCRP¹⁹.

Докаато рискът от повторен коронарен инцидент в проучването CARE е свързан с нивото на hsCRP в началото на проучването, благоприятните ефекти на статиновата терапия са свързани и с имунния отговор към повишените нива на hsCRP или серумен амилоид А.²⁰ Редукцията на релативния риск, свързана със статиновата терапия, е относително по-голяма при наличие на възпаление (фиг. 2А) – 54%, в сравнение с 25% при отсъствие на възпаление.

В анализ на данните от проследяването в това проучване (над 5-годишен период) се установява, че терапията с правастатин редуцира средното ниво на hsCRP с 22% в сравнение с плацебо, още един ефект, не свързан с величината на промяната на нивата на LDL-холестерол и HDL-холестерол (фиг. 2Б). Тези наблюдения стоят в основата на хипотезите,



Фиг. 2. Ефекти на статиновата терапия в проучването Cholesterol And Recurrent Events (CARE). А: относителен риск от рекурентни коронарни инциденти при пациентите с повишени нива на hsCRP в зависимост от рандомизацията към статин или плацебо. Б: Ефекти на статиновата терапия върху плазмените нива на hsCRP.

че ефектът на възпалението върху коронарния риск може да бъде понижен чрез терапия със статини и ефектът на статиновата терапия отчасти е про-тивовъзпалителен и отчасти липидопонижаващ.

Дългосрочни проучвания с церивастатин²¹, ловастатин²², симвастатин²³⁻²⁵, аторвастатин^{23, 26} и розувастатин²⁷ доказаха, че всички статини редуцират нивото на hsCRP, независимо от нивото на LDL-холестерола. Наскоро проведен мета-анализ на ефектите на статините върху множество нелипидни биомаркери, вкл. hsCRP, фибриноген, хомоцистеин, окислен LDL, тъканен активатор на плазминогена, инхибитор на плазминогеновия активатор и тромбицатната агрегация, заключава, че само ефектите върху hsCRP са постоянни и възпроизводими²⁸.

От съществено значение е фактът, потвърден от множество проучвания, че редукцията на hsCRP е в минимална корелация със степента на понижение на нивото на LDL-холестерола. Най-значими са били тези ефекти при розувастатин и аторвастатин.

Определяне на hsCRP за таргетиране на статиновата терапия: проучванията AFCAPS/TexCAPS и JUPITER

Метод за диференциране на нискорисковите от високорисковите пациенти може да подобри таргетирането на статиновата терапия за първична превенция. National Cholesterol Education Program препоръчва назначаване на статинова терапия за първична превенция при ниво на LDL-холестерола, надвишаващо 4.14 mmol/L. Половината от коронарните инциденти обаче настъпват при индивиди без изразена хиперлипидемия, следователно само нивото на холестерола не може да бъде критерий за идентификация на пациентите с висок риск.

Предвид предиктивните възможности на hsCRP по отношение на високорискови пациенти с ниски нива на LDL-холестерол, изследователите от проучването AFCAPS/TexCAPS приемат, че скринингът за hsCRP може да бъде ефективен метод за идентификация на пациенти, нуждаещи се от статинова терапия. В това проучване се наблюдава повишение на честотата на коронарните инциденти с повишението на нивото на hsCRP, определено в началото на проучването.²² Ловастатин понижава честотата на първи коронарен инцидент и редуцира риска за настъпването на такъв при пациенти с нива на LDL-C под средните, но с ниво на hsCRP над средното. Анализът от това проучване представлява *post hoc* оценка, абсолютният брой на инцидентите в него е малък и формалното проучване на взаимодействията между статиновата терапия, hsCRP и липидните нива е на границата на статистическата сигнификантност.

През 2004 г. стартира ново, по-голямо клинично проучване, известно като JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Inter-

vention Trial Evaluating Rosuvastatin), сравняващо директно розувастатин (20 мг дневно) с плацебо за първична превенция на сърдечно-съдовите инциденти сред видимо здрави индивиди с нива на hsCRP над 2 mg/dL, при които няма индикации за статинова терапия според нивото на LDL-холестерол (<3.37 mmol/L).²⁹ Изборът на розувастатин е определен от най-високата му потенциалност по отношение на редукцията на LDL-холестерол и hsCRP в групата на статините.²⁷ Таргет на проучването JUPITER са не пациентите с хиперлипидемия, а с възпаление. Очаква се проучването да хвърли светлина и върху ролята на статиновата терапия при пациенти с метаболитен синдром и диабет тип 2.

Проучването JUPITER ще допринесе за отговор на въпроса дали понижението на hsCRP само по себе си понижава съдовия риск. Очаква се потвърждение на факта, че hsCRP е не само полезен метод за детекция на рискови пациенти при отсъствие на хиперлипидемия, но е и метод за индикация на животоспасяващо лечение. Проучването JUPITER трябва да потвърди хипотезата, че възпалението може да бъде използвано за установяване на риска и за таргетиране на терапия сред широка популация пациенти.

Определяне на hsCRP за мониториране на статиновата терапия:

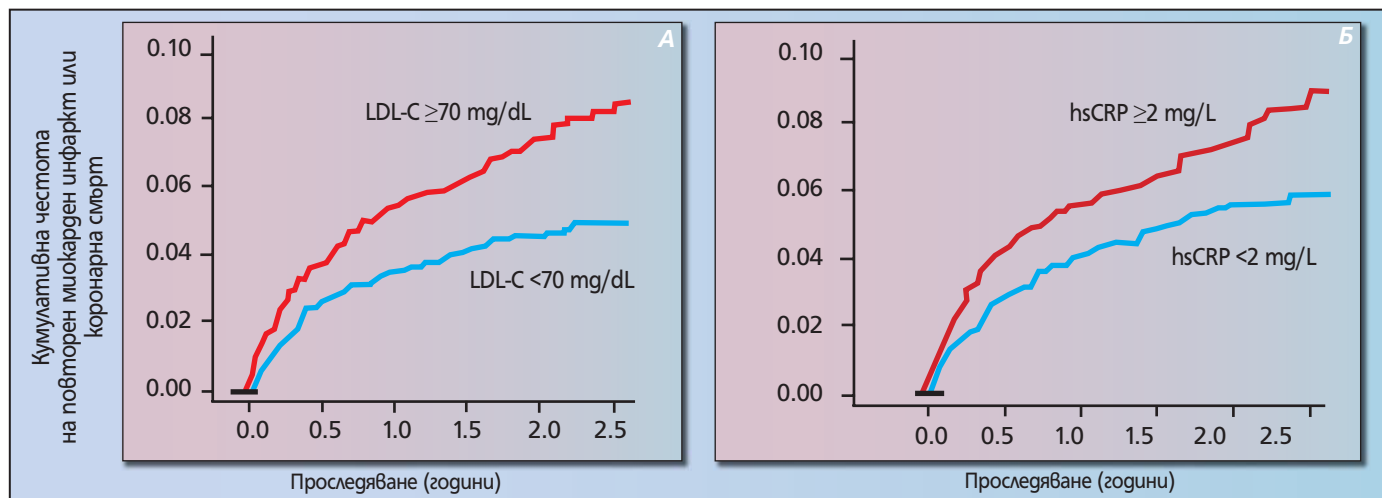
проучванията PROVE IT-TIMI 22 и REVERSAL

До момента определянето на нивото на LDL-холестерол бе единственият метод за мониториране на ефективността на статиновата терапия. Нови данни от две големи клинични проучвания при пациенти с атеросклероза доказват, че измерването на hsCRP прегостава по-важна клинична информация за хода на лечението със статини.

В проучването Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE IT – TIMI 22) бе доказано предимството на агресивната (аторвастатин 80 мг) спрямо умерената терапия (правастатин 40 мг) при пациенти с остър коронарен синдром³⁰. Бе доказана ясна връзка между нивото на LDL-холестерола на 30 ден след рандомизацията и риска от повторен миокарден инфаркт или коронарна смърт: сигнификантно понижение на риска се наблюдава при понижението на LDL-холестерола под 1.81 mmol/L (фиг. 4).

Също толкова силна зависимост бе наблюдавана и между нивото на hsCRP на 30 ден и риска от повторен миокарден инфаркт или коронарна смърт за нива на hsCRP <2 mg/L (фиг. 4). Най-нисък е рискът обаче при понижението на hsCRP <1 mg/dL. Не се наблюдава силна зависимост между нивата на LDL-C и hsCRP на 30 ден на проучването.

Почти идентични данни прегостава и проучването Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL)³¹, включващо пациенти със стабилна коронарна болест, раногимизирани



Фиг. 4. Кумулативна честота на рекурентния миокарден инфаркт и сърдечно-съдовата смърт при пациенти с остър коронарен синдром на статинова терапия в зависимост от нивото на LDL-C (А) или hsCRP (Б), достигнати след 30-дневен терапевтичен период. Нивото на LDL-C от 70 mg/dL е еквивалентно на ниво от 1.81 mmol/L. Данни от проучването PROVE IT – TIMI 22.

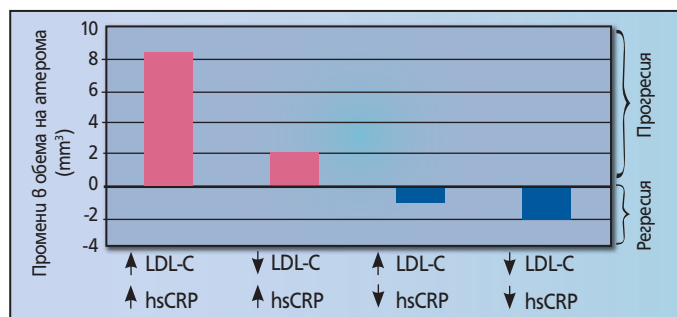
на високодозова (аторвастатин 80 мг) и умерендозова терапия със статин (правастатин 40 мг) и оценка на терапията чрез ултразвуково проследяване на коронарен атером за 18-месечен период. Доказва се, че нивото на hsCRP е независим предиктор на прогресията на заболяването след ажустирание на липидните нива. Най-значима е регресията при пациентите, при които е понижено не само нивото на LDL-холестерол, но и на hsCRP (фиг. 5). При минимална редукция на нивата на LDL-холестерола и hsCRP се наблюдава прогресия на заболяването.

Мониторирание на hsCRP и LDL-C при пациенти на статинова терапия

Резултатите от проучванията PROVE IT-TIMI 22 и REVERSAL показват, че е необходимо лекарите да проследяват нивото на hsCRP аналогично на нивото на LDL-холестерола за оценка на хода на статиновата терапия. И в двете проучвания двойната цел на статиновата терапия – понижение на LDL-холестерола и hsCRP, е постигната в групата на високодозова терапия с аторвастатин. Тъй като диетата, упражненията и отказът от тютюнопушене остават важни методи за понижение на hsCRP, лекарите трябва непрекъснато да убеждават пациентите си в тяхната важност.

Книгопис

1. Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AHM, Westendorp RGJ: Stroke, Statins, and Cholesterol - A Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trials With HMG-CoA Reductase Inhibitors. *Stroke*. 1997;28:946-950
2. Kobashigawa J A, Katznelson S, Laks H, et al: Effect of Pravastatin on Outcomes after Cardiac Transplantation. *N Engl J Med*, 1995; 333:621-7
3. Wenke K, Meiser B, Thiery J et al: Simvastatin Reduces Graft Vessel Disease and Mortality After Heart Transplantation: A Four-Year Randomized Trial. *Circulation* 1997; 96:1398-402
4. Katznelson S, Wilkinson A, Kobashigawa J, Wang X-M, et al: The Effect Of Pravastatin On Acute Rejection After Kidney



Фиг. 5. Еволюция на регресията на атеросклерозата, оценена чрез интраваскуларен ултразвук при пациенти с коронарна артериална болест след 18-месечна терапия със статини, в зависимост от нивата на LDL-C и hsCRP, съотв. под и над средните за проучването нива. Данни от проучването REVERSAL.

- Transplantation-A Pilot Study. *Transplantation* 61(10):1469-1474, May 27, 1996.
5. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med*. 2000; 6:1399-1403.
 6. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P et al (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators): Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001 Apr 4; 285(13):1711-8.
 7. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med*. 1995 Feb 23; 332(8):488-493.
 8. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, Zhang J, Boccuzzi SJ, Cedarholm C, Alendander RW. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1995; 332:481-487.
 9. Wilson S H, Simari R D, Best PJM, Peterson TE, Lerman L O, Aviram MI, Nath K A, Holmes D R, Jr, Lerman A: Simvastatin Preserves Coronary Endothelial Function in Hypercholesterolemia in the Absence of Lipid Lowering *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, Jan 2001; 21: 122 – 128
 10. Yamakuchi M, Greer JJM, Cameron SJ, Matsushita K, et al: HMG-CoA Reductase Inhibitors Inhibit Endothelial Exocytosis and Decrease Myocardial Infarct Size. *Circ Res* 2005 96: 1185-1192

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