

Lescol XL: поглед към сърдечно-съдовия риск отвъд контрола на LDL-холестерола

Доц. Надежда Дончева

Отделение „Лаборатория по клинична липидология“, МИ-МВР, София

Обзорът третира приоритетите в превантивната кардиология и клиничната липидология по отношение на атеросклеротичния съдов риск, както и различни допълнителни таргети за оптимизиране на ефективността на LDL-C понижаващата терапия. Обсъждат се резултатите от големи проучвания със статини и ефектите им за понижаване на LDL-C и повишаване на HDL-C. Акцент е поставен върху възможностите на Fluvastatin XL, 80 mg, за упражняване на цялостен контрол върху липидите и редукция на сърдечно-съдовия риск.

Повече от 14 години редукцията на нископлътностния холестерол (LDL-C) при пациенти с риск от ранна коронарна болест и други съдови усложнения на атеросклерозата е първична цел в ръководствата по превантивна кардиология и клинична липидология. Големи проучвания (ARBITER, ASAP, NHLBI, POST CABG, REVERSAL, PROVE-IT, A-to-Z) успешно доказаха, че по-ниският LDL-C редуцира в по-голяма степен риска. Тази концепция даде много добри резултати, но се изчерпи. Достигането на таргетни нива на LDL-C до 1.8 mmol/L (70 mg/dl) вероятно ще бъде краят на LDL-C проучванията. От друга страна, редуцирането на LDL-C до прицелни нива понижава само с 30% риска от смърт от исхемична болест на сърцето (ИБС) и нефатален миокарден инфаркт (WOSCOPS, AFCAPS/TECHCAPS, 4S, CARE, LIPID). Логично възниква въпросът *каква е следващата стъпка в превенцията на ИБС?*

Лечението със статини е най-мощната и устойчива LDL-C понижаваща терапия, с добър към-плайънс от страна на пациентите и паралелно контролираща и нивата на триглицеридите и вископлътностния холестерол (HDL-C). Множество големи, плацебо-контролирани, рандомизирани проучвания (4S, CARE, LIPID, HPS, WOSCOPS, ASCOT, AFCAPS, ALERT) негвусмислено доказаха редукцията на ИБС и мозъчно-съдова смъртност и заболяемост. Проучванията L-TAP и EUROSPIRE установиха значимо подценяване и грешки в терапията дори на високо-рискови пациенти. Понижаването на LDL-C със статини снижава риска от сърдечно-съдови инциденти в проучванията както за първична, така и за вторична профилактика. Сравнителен анализ на резултатите от проучвания за първична профилактика спрямо плацебо (AFCAPS,

WOSCOPS) показва значимо и прогресивно намаляване на честотата на сърдечно-съдовите събития при намаляване на LDL-C от 5.2 до 2.5 mmol/L. Аналогични, но още по-демонстративни са резултатите от проучвания за вторична профилактика спрямо плацебо (4S, LIPID, CARE), където кривата на намаляване на съдовите събития при нива от 5.2 до 2.5 mmol/L е по-стръмно десцендираща.

Експертният доклад на Националната образователна програма за холестерола (NCEP) за установяване, оценка и лечение на хиперхолестеролемията при възрастни (ATP III) подкрепя извода, че увеличеният LDL-C е главна причина за ИБС. Той дава препоръки за лечение на хиперхолестеролемията, базирани на медицината на доказателствата и поставя акцент върху първичната профилактика при лица с множество рискови фактори и върху агресивното лечение на пациентите с ИБС или с риск, еквивалентен на ИБС¹.

NCEP (1998) при пациенти за първична профилактика с по-малко от 2 рискови фактора посочва прицелни нива за LDL-C <160 mg/dl (<4,1 mmol/l), при пациенти с повече от 2 рискови фактора <130 mg/dl (<3,4 mmol/l), а при пациенти за вторична профилактика ≤100 mg/dl (<2,6 mmol/l). Препоръките на Канада посочват прицелни нива на LDL-C за първична профилактика <160 mg/dl (<4,1 mmol/l) при 10-годишен риск 10–20 % и <115 mg/dl (<2,9 mmol/l) при 10-годишен риск 20–30 %, а за вторична профилактика прицелът за LDL-C е също ≤100 mg/dl (<2,6 mmol/l)². Европейските препоръки предлагат прицелни нива на LDL-C <115 mg/dl (<2,9 mmol/l) за първична профилактика и ≤100 mg/dl (<2,6 mmol/l) за вторична профилактика, което дефинира препоръките в Европа като най-строги по отношение понижаването на LDL-C^{3, 4}.

Lescol® (fluvastatin sodium) е синтетичен хидрофил статин, който се прилага в доза от 40 mg и 80 mg. Сравнителен анализ върху ефективността на Fluvastatin sodium, 40 mg, при 492 пациенти и Fluvastatin sodium, 80 mg, при 835 пациенти по отношение редукцията на LDL-C осигурява средно понижаване от 27% на LDL-C с 40 mg Lescol и 38% с 80 mg Lescol® XL. Влиянието на Lescol® XL, 80 mg, върху нивата на LDL-C, сравнено с други статини в еквивалентни дози, показва 38% редукция спрямо 36% редукция със Simvastatin, 40 mg, и 35% с

Atorvastatin, 20 mg^{5,6,7}. 93% от пациентите за първична профилактика достигат таргетни нива за LDL-C <130mg/dL (<3.4 mmol/L) при различни изходни нива на LDL-C с Lescol XL (24% от пациентите с LDL-C 4.1-4.9 mmol/L и 69% от пациентите с LDL-C 3.4-4.1 mmol/L^{7,8,9}.

Мета-анализ на 4 клинични проучвания с Fluvastatin (LIPS, LCAS, FLARE, LISA) демонстрират намаляване на сърдечната и общата смъртност. Данните от LIPS при остър коронарен синдром и ALERT при пациенти с бъбречна трансплантация, съпоставени с резултати от други големи рандомизирани и плацебо-контролирани клинични проучвания със статини, показват съизмерими резултати: намаляване на LDL-C от 0.9 до 1.0 mmol/L, намаляване на честотата на сърдечно-съдовите събития за 1 година (сърдечна смърт или нефатален миокарден инфаркт) от 1.8 до 2.0 и 31-35% редукция на сърдечно-съдовия риск. В проучването LIPS при пациенти след остър коронарен синдром приложението на Lescol XL, 80 mg, води до постигане на прицелни нива под 2.6 mmol/L още на 6 седмица, които се задържат 4 години след рандомизацията при непрекъснато лечение спрямо плацебо¹⁰.

Понижаването на LDL-C нивата с 25–28% води до 25–35% намаляване на нежеланите събития, дори когато пациентите не са постигнали препоръчителните от NCEP прицелни нива по данни от големите проучвания¹¹. Намаляването на холестерола с 1 mmol/L, поддържано за период от 5 години, кореспондира с 25–35 % намаляване на заболяемостта от ИБС¹². Това подсказва, че има непосредствени нужди в редукцията на сърдечно-съдовата заболяемост. Затова за оптимизиране на ефективността на LDL-C понижаващата терапия са необходими допълнителни прицелни цели. Много учени в областта на клиничната липидология вярват, че това е повишаването на HDL-C, който дълги години беше пренебрегван. Dr. John Kastelein (Academic Medical Center, Amsterdam, Holland) и Dr. Christie Ballantyne (USA) считат, че „HDL-C е единственият път, по който вървим“ и поставят въпросите „HDL-C ли е липсващата връзка? Какви са терапевтичните таргетни нива за HDL-C и индекса LDL-C/HDL-C? Самостоятелни проблеми ли са LDL-C и HDL-C? И кой е по-важният таргет за интервенции: LDL-C или HDL-C, или и двата?“^{13,14}. Н. Bryan Brewer, Jr потвърждава, че повишението на HDL-C с 1 mg/dL (0.3 mmol/L) редуцира риска за ИБС с 3%, докато 1% намаляване на LDL-C намалява риска за ИБС с 1%^{15,16}.

HDL-C е основен рисков фактор за предвиждане на съдовите инциденти. По-високите нива (>1.4 mmol/L), водят до значимо по-нисък сърдечно-съдов риск, докато нива на HDL-C <0.9 mmol/L са свързани с висока заболяемост от ИБС за период от 6 години¹⁷. Ниският HDL-C е независим от ниските нива на LDL-C рисков фактор. Релативният риск от ИБС при нива на LDL-C 5.67 mmol/L и HDL-C 0.64 mmol/L е над „3“, а при достигнати таргетни нива за LDL-C 2.58 mmol/L и HDL-C 0.64 mmol/L е „2“^{18,19}.

Значимостта от повишаването на HDL-C за редукция на сърдечно-съдовия риск се потвърждава

от епидемиологични и ангиографски проучвания. FRAMINGHAM study демонстрира ясна прогностична връзка между ниския HDL-C и повишената сърдечно-съдовата смъртност и заболяемост при двата пола, независимо от LDL-C. Седемдесет процента от мъжете с ИБС, наблюдавани в проучването, са с HDL <44 mg/dL (1.13 mmol). Рискът от ИБС корелира с нивата на HDL-C. Той е „1“ при HDL-C 1.67 mmol/L; „2“ при HDL-C 1.16 mmol/L и „4“ при HDL-C 0.64 mmol/L^{20,21}. По данни от проучването MÜNSTER, най-висока честота на сърдечно-съдови събития има при нива на HDL-C под 0.9 mmol/L (186 събития за 6 години при 4 407 мъже на възраст от 45 до 65 години)¹⁷. PROCAM study показва четири пъти по-висок риск при HDL-C <0.9 mmol/L. Мета-анализ на четири проспективни проучвания (FRAMINGHAM, Lipid Research Clinics Prevalence Mortality Follow Up Study, Coronary Primary Prevention Trial and Multiple Risk Factor Intervention Trial) демонстрират, че всяко понижаване с 1 mmol/L на нивата на HDL-C увеличава риска с 2-3%, независимо от другите рискови фактори, включително LDL-C. В ARIC study по-висок риск се наблюдава при жени. Наскоро се доказва, че връзката между HDL-C и смъртността е валидна и при възрастни пациенти над 85 години. Ангиографските проучвания показват, че ниските нива на HDL-C са свързани с повишаване на тежестта на ИБС. Установява се увеличаване на дебелината на intima/media на каротидната артерия при изолирано нисък HDL-C.

В големите интервенционни проучвания ALLHAT-LLT (Pravastatin), ASCOT-LLA (Atorvastatin), 4S (Simvastatin), WOSCOPS (Pravastatin) и AFCAPS/TEXCAPS (Lovastatin) LDL-C понижаващият ефект беше негдвусмислено доказан, докато по отношение на HDL-C всички статини показаха недостатъчна или нулева ефективност^{22,23,24}. Прегимство на Lescol XL, 80 mg, е неговата висока ефективност върху HDL-C^{25,26,27} (табл. 1).

В проучването LIPS средното повишение на HDL-C е +22^{18,25} след лечение с Fluvastatin XL, като от изходни нива 0.9 mmol/L стойностите достигат до 1.1 mmol/L след лечение с Fluvastatin XL (P<0.001 спрямо плацебо). Общият холестерол и триглицеридите показват средна редукция –14, а LDL-C – 26¹⁰. Налага се изводът, че LESCOL XL, 80 mg, осигурява отличен контрол върху липидите: 38% редукция на LDL-C, 31% – на триглицеридите и 21% повишение на HDL-C при ТГ над 3.38 mmol/L¹³. Лечението с него осигурява достигане на нива на HDL-C >1.0 mmol/L при мъже и >1.2 mmol/L при жени, съгласно препоръките на ATP III, NCEP Update 2004.

	Общо пациенти	Пациенти с ТГ 2.25-3.37 mmol/L	Пациенти с ТГ > 3.38 mmol/L
Fluvastatin XL, 80 mg	9 %	12%	21%
Simvastatin, 40 mg	6%	8%	13%
Simvastatin, 80 mg	6%	10%	16%
Atorvastatin, 20 mg	5%	-	10%

Табл. 1. Ефективност на статините върху HDL-C

Освен своя класов ефект за понижаване на LDL-C, статините притежават и други антисклеротични, т. нар. плейотропни ефекти. Lescol XL не прави изключение. Доказаните антиатеросклеротични ефекти са: понижаване на окислението на LDL, редуция на атерогенните липидни субфракции, малките, плътни LDL (sd LDL от клас 5 и 6), подобряване на ендотелната функция, снижаване на активността на адхезионните молекули, инхибиране на гладкомускулната пролиферация и миграция. Антитромботичните ефекти на статините се проявяват в стабилизиране на плаката чрез ефект върху холестероловите естери, MMP (матриксни металопроотеинази), понижена активност на тромбоцитите и t-PA и PAI-1, понижено на тъканния фактор (кофактор на фактор VII).

Високочувствителният С-реактивен протеин (hs-CRP) допълва отношението TC/HDL при оценка на риска от бъдещ МИ. Рискът нараства прогресивно при повишени нива на индекса общ холестерол/HDL-C и високи нива на hs-CRP. Предложената от Ridker et al. (2000) графика за прогностичността на отделни и групирани рискови фактори за бъдещи съдови събития извежда комбинацията от повишен HDL-C и hs-CRP като най-информативен^{28, 29, 30, 31, 32}.

Fluvastatin XL, 80 mg, повишава нивото на HDL-C и аполипопротеин А I при диабетици³³. Fluvastatin XL, 80 mg, понижава нивата на атерогенните, малки, плътни LDL (sd LDL) с 28%, които са силно увеличени при пациенти с диабет тип 2, сравнени с плацебо-групата^{34, 35}. Ballantyne C. и März W. съобщават при средна редуция на LDL-C до 38%, понижено на sd LDL от субклас 5 и 6 с 42%, сравнено с несигнификантен ефект върху LDL, субклас 1^{5, 36}. Повишените нива на hs-CRP и на окислително модифицирания LDL Ох-LDL са важни сърдечно-съдови рискови фактори. Fluvastatin XL, 80 mg, понижава нивата им при пациенти с диабет³⁷. Има данни, че Fluvastatin XL, 80 mg, подобрява и инсулиновата чувствителност^{38, 39}. O. Hussein докладва за адитивен ефект на Valsartan и Fluvastatin още на втория месец върху окислението на LDL при 21 пациенти спрямо монотерапия⁴⁰. Diovan, 80 mg, самостоятелно редуцира с 19% максималното окисление на LDL, а когато се добави към Fluvastatin, 40 mg – с 21%. Fluvastatin подобрява ендотелната функция като повишава кръвотока на предмишницата при реактивна хиперемия при пациенти с хиперхолестеролемиа⁴¹.

Fluvastatin XL, 80 mg, е препарат, създаден по иновативна технология. Той е хидрофилен статин в лекарствена форма с контролирано освобождаване. Представлява хидрофилна матриксна таблетка със структура на полупропусклив гел за освобождаване чрез бавна и продължителна 24-часова дифузия на активната субстанция през външния му слой^{5, 42}. Fluvastatin има ниска системна експозиция в плазмата и скелетната мускулатура. В Атланта през 2002 г. на 51 Годишна сесия на Американската кардиологична асоциация се докладва, че от изследваните 822 пациенти на лечение

с Fluvastatin няма докладвани случаи на миопатия. Същата година в *N Eng J Med* докладват за липса на фатална рабдомиолиза при лечение с Fluvastatin XL, 80 mg. Случаите са докладвани на Системата за нежелани странични реакции към FDA^{43, 44, 45}.

В черния дроб Fluvastatin се метаболизира чрез изоформата CYP2C9 на цитохром P 450 системата. Всички останали статини, с изключение на Fluvastatin и Rosuvastatin, се метаболизират чрез изоформата CYP3A4. Поради това Fluvastatin XL, 80 mg, претърпява три пъти по-малко лекарствени взаимодействия. Той е единственият статин, който се използва за редуция на сърдечно-съдовия риск при трансплантрани пациенти. В потвърждение на това е проучването ALERT с 2100 пациенти с бъбречна трансплантация, приемащи Fluvastatin в продължение на 5 години. Не са установени лекарствени взаимодействия при лечение с Fluvastatin и паралелен прием на Itraconazole, Ketoconazole, Erythromycin, Cyclosporine, протеазни инхибитори, Gemfibrozil и сок от грейпфрут⁴⁶. Препаратът Fluvastatin XL, приет с храната или след нея, има постоянни нива в кръвта до 35 час, докато Fluvastatin с незабавно освобождаване (IR) прави нук още на 1–2 час, след което нивата му спадат⁴⁷. Fluvastatin XL има отличен биофармацевтичен профил: бързо поемане от черния дроб, бърз метаболизъм на активни метаболити в организма, висока степен на белтъчно свързване - 98%, основно чернодробен клирънс и ниска бъбречна екскреция 5%, не преминава през кръвно-мозъчната бариера, без ефект от храната. Препаратът Lescol® XL, 80 mg (Fluvastatin XL) е статин за цялостен контрол на всички липидни параметри и редуция на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност, показан при високо-рискови пациенти. Проучванията LIPS, PRIMO и ALERT последователно демонстрираха ефективността и безопасността му при специфични групи от пациенти (със захарен диабет, след бъбречна трансплантация, както и пациенти, третирани с много медикаменти). Lescol® XL е единственият статин с официална индикация за вторична профилактика при пациенти след перкутанни коронарни интервенции. Това са силни доводи, подкрепящи използването на Fluvastatin XL при пациенти с ИБС и след перкутанни коронарни интервенции.

Книгопис

1. Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–24.
2. The Canadian Hypertension Recommendations Working Group. The 2000 Canadian Hypertension Recommendations: A Summary. *Can J Cardiol* 2001; 17(5):535–538
3. Wood D, De Backer G, Faergeman O et al. Task Force Report: Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Second Joint Taskforce of European and Other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434–1503.
4. Wood D. European and American recommendations for coronary heart disease prevention. *Eur Heart J* 1998; 19 [Suppl A]: A12–A19 (C)

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