

# Дислипотеинемията (част 3)

Д-р Борислав Георгиев, доц. Нина Гочева, д-р Вера Байчева

Национална кардиологична болница

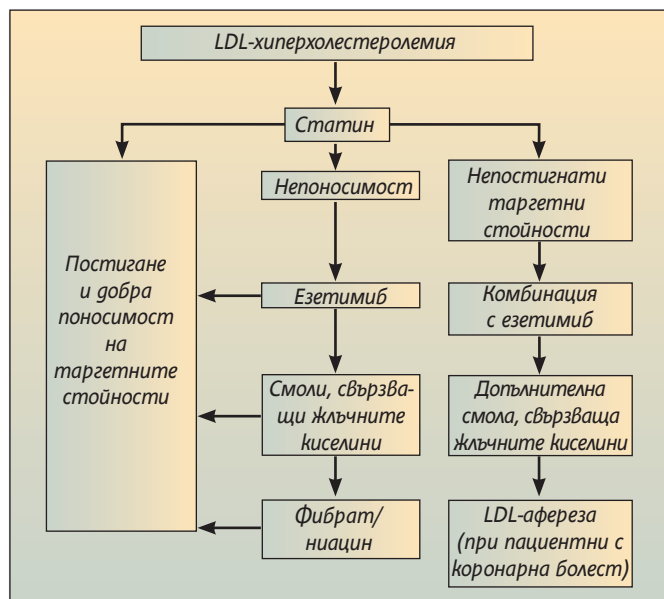
## Терапевтични алгоритми при тежка дислипотеинемия

Представените алгоритми представляват препоръки, основаващи се на съвременните познания за проблема.

### LDL-хиперхолестеролемия

Терапевтичният подход при LDL-хиперхолестеролемия е представен на фиг.1.

Промяната на стила на живот играе основна роля в терапията на изолираната LDL-хиперхолестеролемия. Промяната на начина на живот може да понижи нивото на LDL-холестерола до известна степен (обикновено до 5–10%) и да повиши нивото на HDL-холестерола (до 30%). Този комбиниран ефект може да доведе до сигнификантно подобрене на отношението LDL/HDL. При пациенти с доказана атеросклероза (и особено коронарна болест на сърцето) медикаментозната терапия трябва да бъде първа стъпка. Ако същевременната промяна на начина на живот доведе до сигнификантно подобрене на липидния профил, дозата на статина може да бъде редуцирана, но трябва да се поддържат стойности под прицелните нива. Препоръчва се терапията със статин да започне с умерена доза, тъй като честотата на нежеланите ефекти е по-ниска при по-ниска доза. Ако с тази доза не се постигнат терапевтичните цели за период около 6 седмици, се предлагат 2 различни стратегически подхода:



Фиг. 1. Терапевтичен подход при LDL-хиперхолестеролемия

■ повишение на дозата на статина до максималната или назначаване на по-моцнен представител от групата, като аторвастатин или розувастатин;

■ комбинирана терапия с инхибитор на холестерола резорбция.

Ако тези стратегии се окажат неефективни, се препоръчва добавянето на смола, свързваща жлъчните киселини. По отношение на понижението на нивото на LDL-холестерола тази комбинация не е по-ефективна от комбинацията на статин с езетимиб, но е свързана с повече нежелани ефекти. В отделни случаи статините могат да бъдат комбинирани с никотинова киселина. Тази комбинация обаче също не е по-ефективна от комбинацията статин + езетимиб.

Ако тези терапевтични подходи се окажат негостатъчни за постигане на прицелното ниво на LDL-холестерола, възможност на избор за пациентите с атеросклероза е LDL-аферезата. По време на терапията с афереза медикацията с лекарства, понижаващи липидните нива, трябва да бъде продължена. Тя може да позволи удължаване на интервалите между отделните процедури.

При непоносимост към статин (без повишение на нивото на креатин-киназата и маркерите на чернодробната функция) трябва да бъде заменен с медикамент от същия клас. Ако и другите препарати от групата не се понасят добре, се назначава комбинация от статин в минимална възможна доза и езетимиб. Ако тази комбинация не се понася добре, се пристъпва към монотерапия с езетимиб или смоли, свързващи жлъчните киселини. Като алтернатива може да си използват фибрати и никотинова киселина, въпреки че имат ограничен ефект – понижават нивото на LDL-холестерола до <30%.

Ако статиновата терапия доведе до мускулна болка и повишение на нивото на креатин-киназата, медикацията трябва да бъде преустановена до нормализирането на ензимното ниво. В зависимост от клиничната ситуация може да бъде назначен друг статин (за предпочитане флувастатин или правастатин) в много ниска доза. Ако отново се появи мускулна болка и повишение на нивото на креатин-киназата, терапията със статини трябва да се преустанови окончателно.

Ако терапията със статин провокира повишение на нивото на креатин-киназата (но по-ниско от 5 пъти над горната граница на нормата) без съпровождаща мускулна болка, трябва да бъде избрана стратегия на изчакване и проследяване, като нивото на креатин-киназата редовно се проследява.

Действителните неуспехи на статиновата терапия са редки. В тези случаи трябва да бъдат потвърдени диагнозата и поносимостта на пациента. Възможно е статиновата терапия да е назначена на базата на повишеното ниво на общия холестерол, представляващ повишена концентрация на богатите на триглицериди липопротеини. Холестатичната чернодробна болест може да симулира LDL-хиперхолестеролия. Този холестерол обаче не е представен от апоВ-LDL-частици, а от абнормни липопротеини, част от LDL-фракцията, и тяхната концентрация не може да бъде понижена от статините.

### Хипертриглицеридемия

Терапевтичният подход при хипертриглицеридемия е представен на фиг. 2.

Този подход се отнася до изолираната хипертриглицеридемия при нормална концентрация на нивото на LDL-холестерола. Промяната в начина на живот може да понижи сигнификантно нивото на триглицеридите; това важи в особена степен за случаите, при които хипертриглицеридемията е компонент на метаболитния синдром. Ако хранителният режим и повишението на физическа активност (за период от поне 3 месеца) не окажат желаните резултати, се препоръчва назначаване на медикамент от групата на фибратите. При пациентите с атеросклероза медикаментозната терапия трябва да бъде стартирана едновременно с промяна на начина на живот и ако хранителният режим доведе до значими промени, медикацията трябва да бъде коригирана. Ако терапията с фибрат се окаже неуспешна, към него може да се добави никотинова киселина. По правило статините са по-слабо ефективни в редуцията на триглицеридите и са медикаменти на втори избор при изолираната хипертриглицеридемия. Друг терапевтичен избор са омега-3-мастните киселини. Те обаче са с високо калорийно съдържание и дългосрочните им ефекти са все още в процес на изследване.

Ако даден медикамент от групата на фибратите не е добре поносим, трябва да се опита с друг. При непоносимост към фибрати могат да се използват статини или никотинова киселина със забележката, че тези медикаменти са по-слабо ефективни по отношение на понижението на концентрацията на триглицеридите.

При пациенти с изолирана хипертриглицеридемия няма индикации за афереза, дори при наличие на атеросклероза. След афереза липопротеините с богато съдържание на триглицериди бързо възстановят изходната си концентрация.

Ако тежката хипертриглицеридемия не отговаря на тези терапевтични стратегии, могат да бъдат приложени и мастни киселини със средна гължина на веригата. Тези мастни киселини се метаболизират без образуване на хиломикрони. Могат да бъдат използвани и омега-3-мастни киселини, понякога в доза над 5 г дневно. Това може да доведе до сигнификантна редукция на нивото на триглицеридите (поякога обаче само транзиторна).

### Комбинирана хиперлипопротеинемия

Комбинираната хиперлипопротеинемия се дефинира като повишение на нивото на LDL-холестерола при

едновременно повишение на нивото и на триглицеридите. При тези пациенти хипертриглицеридемията обикновено се повлиява добре от промяната на начина на живот, а LDL-холестерола – слабо. Въпреки това промяната на начина на живот се препоръчва като първа стъпка в терапията на това състояние. При пациенти с атеросклероза медикаментозната терапия трябва да бъде започната незабавно.

Ако промяната на начина на живот не доведе до постигане на терапевтичните цели, медикаменти на първи избор са статините. Ако терапевтичните цели не могат да бъдат постигнати със статини, могат да бъдат използвани фибрати. Ако и фибратите не доведат до успех, има индикации за комбинирана терапия.

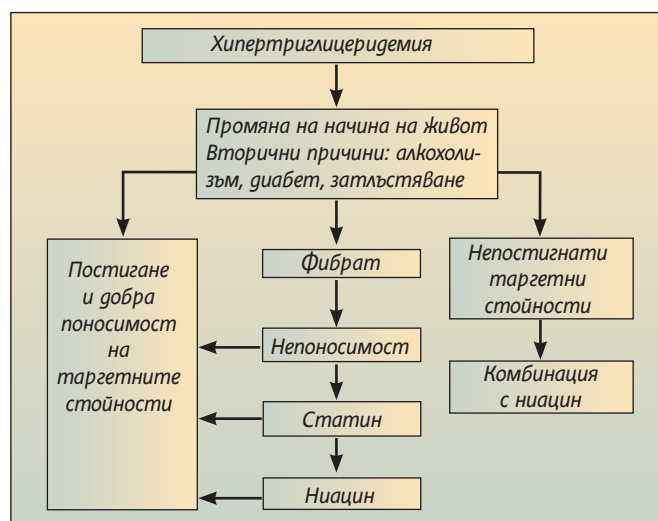
Възможните комбинации са статин + никотинова киселина, фибрат + никотинова киселина, фибрат + езетимиб и статин + фибрат. Смолите, свързващи жлъчните киселини, не трябва да бъдат използвани в тези случаи, тъй като могат да повишат нивото на триглицеридите.

Ако комбинираната терапия не доведе до задоволителен резултат, аферезата може да бъде метод на избор при пациентите с атеросклероза и преобладаваща LDL-хиперхолестеролия.

### Липопротеин(а)-хиперлипопротеинемия

Терапевтичният подход при липопротеин(а)-хиперлипопротеинемия е представен на фиг. 3.

Повишената концентрация на липопротеин(а) е трудна за лечение. При пациенти без атеросклероза повишеното ниво на липопротеин(а) трябва да бъде допълнителен мотив за оптимизиране на всички рискови фактори, включително LDL-холестерола. Нивото на липопротеин(а) може да бъде понижено до известна степен с помощта на никотинова киселина или ниацин. Ефектът на никотиновата киселина върху нивото на липопротеин(а) е вариабелен и трябва да бъде проконтролиран след 6–8 седмици. Няма и данни за изхода от тази терапия, които да потвърдят благоприятните ефекти на терапията с ниацин при тази индикация. Ако не се установи сигнификантна редукция на липопротеин(а), е по-добре усилията да бъдат насочени



Фиг. 2. Терапевтичен подход при хипертриглицеридемия

ни към понижение на нивото на LDL-холестерола със статини (което може да бъде използвано и като стратегия на първи избор).

При пациенти с много изразено повишение на нивото на липопротеин(а) (>60 mg/dL) и атеросклероза, аферезата може да бъде терапевтична алтернатива, особено ако повишението на липопротеин(а) е преобладаващ риск фактор и ако атеросклерозата се влошава независимо от оптималния контрол на останалите рискови фактори.

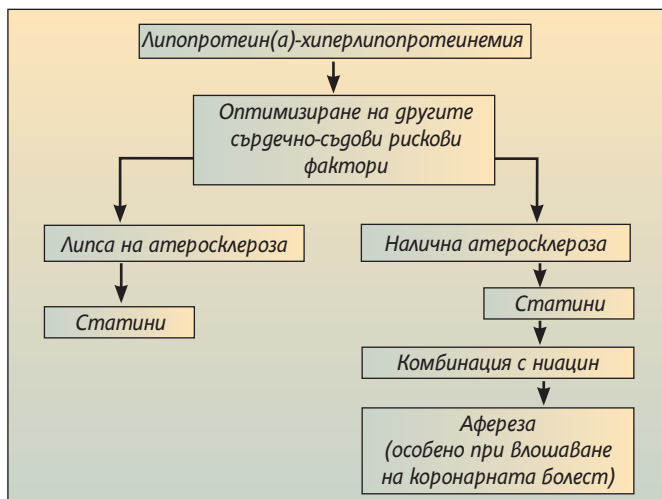
### Понижение на нивото на HDL-холестерола

Изолираното понижение на HDL-холестерола е рядко. При повечето пациенти с ниско ниво на HDL-холестерола се установява и хипертриглицеридемия или комбинирана хиперлипидемия. Нивото на HDL-холестерола може да се повиши до 30 mg/dL (0.78 mmol/L) чрез повишение на физическата активност. Ако прицелната стойност не може да се постигне само чрез промяна на начина на живот, в терапията може да бъдат включени и статини. Ако е повишено нивото и на триглицеридите, могат да бъдат използвани фибрати или никотинова киселина. При съмнение се предпочитат статините, тъй като повлияват благоприятно отношението LDL/HDL-холестерол. При пациентите с атеросклероза комбинираната терапия (статин + ниацин) може да бъде стратегия на избор.

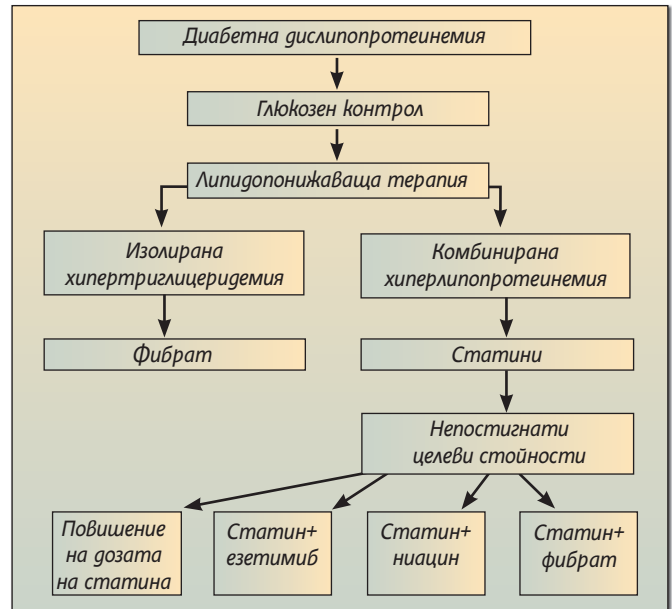
### Диабетна дислипидемия

Терапевтичният подход при диабетна дислипидемия е представен на фиг. 4.

Пациентите със захарен диабет тип II се характеризират с типичен липиден профил (повишение на нивата на общия холестерол и триглицеридите, понижение на HDL-холестерола, преобладаване на малки, плътни LDL-частици). Тази дислипидемия е компонент на синдрома на инсулинова резистентност и може да се влоши при хипергликемия. Дислипидемията играе централна роля в развитието на атеросклерозата при пациенти с диабет и трябва да бъде адекватно лекувана. Оптимизирането на глюкозния контрол и промяната на начина на живот са първите



Фиг. 3. Терапевтичен подход при липопротеин(а) – хиперлипидемия



Фиг. 4. Терапевтичен подход при диабетна дислипидемия

стъпки към постигането на терапевтичните цели. Ако това не е възможно, се пристъпва към терапия със статин. Фибратите са медикаменти на първи избор само при пациенти с изолирана хипертриглицеридемия [LDL-холестерол <100 mg/dL (2.6 mmol/L)]. Ако монотерапията не доведе до постигането на терапевтичните цели, може да се обсъди комбинирана терапия (особено при пациенти с атеросклероза). Целесъобразни са комбинациите ezetimib + статини (ако прицелното ниво на LDL-холестерола не е постигнато) и статини + ниацин (ако прицелните нива на HDL/триглицеридите не са постигнати). Втората комбинация е свързана със значителни нежелани ефекти и при приложението ѝ е необходим стриктен контрол.

## Немедикаментозно лечение

### АФЕРЕЗА

При повечето пациенти с дислипидемия промяната на начина на живот и/или медикаментозната терапия са ефективни по отношение на постигането на терапевтичните цели. При малък процент пациенти с атеросклероза и по правило ексцесивна хиперлипидемия са необходими алтернативни стратегии за постигането на тези цели. Регулярната афереза е най-важната инвазивна техника за понижаване на нивата на LDL-холестерола и липопротеин(а).

Екстракорпоралното отстраняване на липопротеини за първи път е описано през 1975 г., а от 1980 г. насам бяха разработени специфични методи за елиминиране на атерогенните липопротеини от плазмата и бе доказано, че тази интервенция е свързана с понижаване на честотата на коронарните инциденти при пациенти с тежка LDL-хиперхолестеролемия.

### Индикации за LDL-афереза

Тъй като LDL-аферезата е инвазивна и скъпа техника, индикациите за нея трябва да бъдат преценени индивидуално. За афереза може да се мисли в следните случаи:



■ Пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Това заболяване се характеризира с липса на функционални LDL-рецептори. Пациентите обикновено имат ниво на LDL-холестерола >600 mg/dL (15.5 mmol/L) и тежка атеросклероза (включително смърт) в първите 3 десетилетия от живота. Регулярната LDL-афереза (в някои случаи в комбинация с високодозова терапия със статин + смола, свързваща жлъчните киселини + езетимиб) може значимо да повиши преживяемостта при тези пациенти.

■ Други форми на LDL-хиперхолестеролемия с ниво на LDL-холестерола >130 mg/dL (4.1 mmol/L), резистентни на медикаментозна терапия, при пациенти с коронарна артериална болест. Това обикновено са **пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия**. Фактори, определящи необходимостта от лечение, са възраст на пациента, отношение LDL/HDL-холестерол, повишение на нивото на липопротеин(а) и ниво на LDL-холестерола >130 mg/dL (4.1 mmol/L) при оптимална статинова терапия или при невъзможност за такава терапия поради непоносимост към статини.

■ **Изолирано повишение на нивото на липопротеин(а)** при пациенти с коронарна артериална болест независимо от нормалното ниво на LDL-холестерола [<100 mg/dL (2.6 mmol/L)], независимо от наличието на терапия. LDL-аферезата е единственият метод за сигнификантно понижение на нивото на липопротеин(а). Определящ фактор за назначаването на афереза е ниво на липопротеин(а) >60 mg/dL.

#### **Контраиндикации за LDL-афереза**

■ Вторична хиперхолестеролемия (с изключение при хронична бъбречна недостатъчност).

■ Изолирана хипертриглицеридемия. Богатите на триглицериди липопротеини могат да бъдат отстранени с афереза, но плазмените им концентрации бързо се възстановяват до изходните нива. Повечето форми на хипертриглицеридемия се повлияват добре от промяна на начина на живот. Индикации за афереза има при необходимост от остро понижение на триглицеридната концентрация в плазмата при тежка хипертриглицеридемия и остър панкреатит.

#### **LDL-имуноафереза**

Тази форма на афереза се базира на свързването на LDL с поликлонални овчи антитела.<sup>1</sup> Това е първата система за афереза, използвана в практиката повече от 20 години. Антителата са комплементарни на апоВ100 и се елиминират само липопротеините, които ги съдържат. Елиминацията на LDL и HDL е много ефективна, а на VLDL – в много по-ниска степен, тъй като свързващите домейни на VLDL са маскирани с апоС.

При този метод пълна кръв (обикновено отведена от антекубитална вена) се филтрира или центрофузира до разделяне на плазмата от формените елементи. Плазмата се провежда през колони с гел от сефароза-CL-4В със свързани поликлонални антитела срещу апоВ100. Липопротеините се свързват и задържат в гела, а плазмата заедно с формените елементи се въвежда отново в пациента.

#### **Ефекти на LDL-имуноаферезата върху липопротеините и хемореологичните параметри**

В сравнение с другите методи за LDL-афереза, имуноаферезата е по-ниско ефективна по отношение на елиминирането на LDL, защото не всички LDL-частици се адсорбират. Поради това, за постигане на съпоставим ефект на понижаване на нивото на LDL-холестерола, е необходимо третиране на по-голям плазмен обем. Редуцията на нивото на LDL-холестерола при имуноафереза обаче е съпоставима с тази при другите системи, около 65%.<sup>2</sup> Този метод се характеризира с изключителна специфичност: HDL, имуноглобулините,  $\alpha_2$ -макроглобулините, фибриногенът и другите макромолекули практически не се елиминират. Малко понижаване на HDL-холестерола след аферезата се наблюдава поради разреждане, но нивото му се възстановява до 24 часа.<sup>3</sup>

Вискозитетът на пълната кръв и плазмата, еритроцитната агрегация и концентрацията на фибриногена се подобряват след имуноаферезата, но възстановяват изходните си нива до 24 часа.<sup>4</sup>

#### **Клинична ефективност, сигурност и нежелани ефекти**

Няколко проучвания доказаха, че понижението на нивото на LDL-холестерола, постигнато с помощта на имуноафереза, забавя прогресията на коронарната болест на сърцето.<sup>5,6</sup> Описва се и редукция на атеросклеротичните лезии в коронарните и каротидните артерии.<sup>6,8</sup> Имуноадсорбцията е сигурен, ефективен и високо-селективен метод за екстракорпорална елиминация на LDL. Тъй като фибриногенът не се елиминира, може да се третира неограничено количество плазма, което позволява ефективното лечение на пациенти с много високи нива на LDL-холестерол. Методът може да бъде използван и в терапията на други заболявания, като се използват антитела към други молекули.

#### **HELP: хепарин-индуцирана екстракорпорална LDL-преципитация**

Тази форма на афереза е използвана повече от 20 години и е достъпна в повече от 125 центъра в Европа, Азия и Америка. Тя се базира на принципа, че при рН 5.12 хепаринът, LDL, липопротеин(а), фибриногенът и С-реактивният протеин образуват преципитат. За клиничната практика е разработена система от материал за еднократна употреба. Плазмата се сепарира от клетъчните елементи, след което се обогатява с хепарин-ацетат при отношение 1:1 (рН 5.12). В тази среда LDL, липопротеин(а), фибриногенът и С-реактивният протеин преципитират. Комплексите се отстраняват чрез филтриране през полиетерсулфонова мембрана с размер на порите 0.4  $\mu$ m. Хепаринът се отстранява чрез йонна обмяна с диетил-аминоетил-целулоза. Накрая се извършва бикарбонатна диализа за постигане на физиологични условия, след което плазмата и формените елементи се вливат в пациента.

HELP-аферезата се характеризира със специфичност по отношение на някои плазмени компоненти (едновременно елиминирани на LDL, липопротеин(а),

фибриноген и С-реактивен протеин, при което се запазват концентрациите на HDL, албумин, имуноглобулини и гр. плазмени протеини). Аферезата продължава 90 минути, при което е възможно третирането на целия плазмен обем на пациента (3–3.5 литра). При този метод нивото на LDL-холестерола, липопротеин(а), фибриногена и С-реактивния протеин се понижава с 60–70%,<sup>9</sup> плазменният вискозитет с 19% и еритроцитната агрегация с 60%.<sup>10</sup>

### Клинични ефекти на HELP-аферезата

HELP-афереза е използвана в проспективно мултицентрово проучване при пациенти с коронарна артериална болест, където бе демонстрирано, че регулярната афереза спира прогресията на атеросклерозата при повече от половината от пациентите. Проучването е проведено в периода 1990–1994 г., когато статините все още не бяха налични. Друго проучване установява, че в сравнение със стандартната терапия, регулярната HELP-афереза повишава 13-годишната преживяемост при 100% от пациентите след сърдечна трансплантация поради редукция на свързаната с трансплантацията атеросклероза.

Индикации за провеждането ѝ има при резистентна на терапия хиперхолестеролемия и коронарна болест на сърцето, а така също и при пациенти със сърдечна трансплантация и пациенти с периферна артериална болест.

По-нови проучвания показват добри резултати от HELP-аферезата по отношение на остро подобрение на хемореологията и микроциркулацията,<sup>11</sup> превенцията на тромботичната оклузия при коронарни байпас-графтове, терапията на периферната артериална болест<sup>12</sup> и прееклампсията.<sup>13</sup> Методът позволява едновременно терапия с много медикаменти, вкл. и АСЕ-инхибитори.

### LDL-афереза с декстран-сулфат

LDL-аферезата с декстран е описана за първи път от Йокояма през 1984 г. При този метод се отстраняват LDL, HDL и липопротеин(а) чрез свързването на положително-заредения апоВ100 с отрицателно заредения декстран-сулфат, свързан с целулоза. При този метод може да бъде използвана плазма или пълна кръв.

### Ефекти върху липопротеините и хемореологията

При този метод на афереза, както при пълна кръв, така и при плазма, нивото на LDL-холестерола се понижава с около 65%, нивото на липопротеин(а) – с 61% и на HDL-холестерола – с 9% (фиг. 5). Понижението на нивото на HDL се дължи на разреждане и се възстановява до изходни стойности в рамките на 24 часа. В дългосрочен план нивото на HDL3 се повишава с 11%.

При еднократна афереза вискозитетът на плазмата и пълната кръв се понижават съответно с 12% и 17%, а при регулярна – с 11% и 17%.<sup>14</sup>

### Клинична ефективност, сигурност и нежелани ефекти

Няколко проучвания доказаха, че регулярната афереза с декстран-сулфат предотвратява прогресията на

коронарната болест на сърцето и повишава кръвотока, вероятно поради подобрение на хемореологичните параметри. Непосредствено след афереза се отчита и подобрение на механизмите на ендотел-зависима вазодилатацията.

Честотата на нежеланите ефекти е ниска – около 0.3–0.9% (съпоставима с тази на другите методи). Най-чести нежелани ефекти са хипотония, гагене, повръщане, обриви и гръдна болка. Алергичните реакции са много редки.

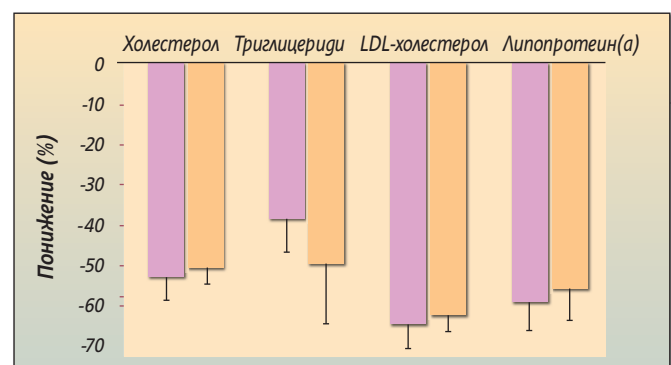
Пациентите на афереза с декстран-сулфат не могат да приемат АСЕ-инхибитори, тъй като взаимодействието между плазмата и целулозо-декстран-сулфатът води до освобождаване на брадикинин. Брадикининът се разгражда от ангиотензин-конвертиращия ензим; ако ензимът е инхибиран, брадикининът не може да се метаболизира. Ангиотензин II-рецепторните блокери не повлияват метаболизма на брадикинина.

Единичната афереза не повлиява броя на кръвните клетки, концентрацията на общи протеини, албумин, имуноглобулини и витамини. В дългосрочен план се понижават леко нивата на хемоглобина и феритина, поради което може да е необходимо перорално приложение на препарати на желязото.

### DAI<sup>®</sup>: директна абсорбция на липопротеини

Системата DAI<sup>®</sup> отстранява LDL и липопротеин(а) директно от пълна кръв, без да е необходима предварителна сепарация на плазмата. С този метод се отстраняват атерогенните липопротеини (LDL, липопротеин(а), VLDL), понижава се концентрацията на коагулационните фактори, подобряват се хемореологичните параметри (плазмен вискозитет, еритроцитна агрегация), подобрява се симптоматиката и се понижава честотата на сърдечно-съдовите инциденти.

От пациента се отвежда пълна кръв (50–100 ml/min) от кубитална вена и се въвежда в адсорбера. След отстраняване на LDL кръвта се влива в другата ръка на пациента. За антикоагулация се използва кисел разтвор на цитрат-гекстроза А. Преди аферезата може да бъде даден хепаринов болус. Системата позволява



Фиг. 4. Редукция (%) на плазмените липидни нива при афереза с декстран-сулфат. Представени са средните стойности  $\pm$ SD за 80 проведени аферези с липосорбер LA 15 (розов, елиминация от плазмата) и 93 проведени аферези с липосорбер D (жълт, елиминация от кръвта)

използването на полеметакриламидни адсорбери с различни размери, стерилни, за еднократна употреба. Механизмът на отстраняване на липопротеините се базира на електростатичното взаимодействие между позитивно-заредените апоВ и негативно-заредените полиакрилатни аниони. Загубата на фибриноген и HDL е неспецифична, в рамките на около 10%. Процедурата продължава 90–120 минути, при което се третира 1.3–1.5 пъти общия кръвен обем на пациента. Постига се редукция на нивото на LDL с 60%.

### **Ефекти върху липопротеините, биосъвместимост и сигурност**

Най-голямото проспективно проучване със системата DALI® оценява ефективността на регулярното ѝ приложение веднъж седмично в продължение на 1 година при 63 пациенти с хиперхолестеролия и коронарна болест на сърцето.<sup>15</sup> Наблюдавано е понижение на нивата на LDL-холестерол – с 69%, липопротеин(а) – с 64%, триглицериди – с 27%, HDL-холестерол – с 11%, фибриноген – с 15%. Установява се висока селективност за LDL и липопротеин(а), а възстановяването на другите протеини, като албумин и имуноглобулини, е над 85%.

Същото проучване потвърждава сигурността на аферезата със системата DALI®. В 95% от случаите не са наблюдавани нежелани ефекти. Най-честият страничен ефект е хипотонията (1.2%) и парестезиите (1.1%), най-често свързани с цитратната антикоагулация.

Множество детайлни анализи не установяват сигнификантни промени в параметрите на хемолитичната, бъбречната и чернодробната функция. Не се променя и клетъчният брой. Системите на коагулацията и комплементата са минимално активирани. Наблюдавано е обаче сигнификантно повишение на нивото на брадикинина, което се дължи на отрицателно заредената повърхност на адсорбера и активацията на фактор XII и прекаликреина. С цел предотвратяване на медуцираните от брадикинина нежелани ефекти (хипотония, флаш, едем на Квинке), аферезата не трябва да се съчетава с терапия с АСЕ-инхибитори; без ограничение могат да бъдат използвани АРБ.

### **Ефекти върху коагулационните параметри и хемореологията**

Нов детайлен анализ на ефективността на системата DALI® показва редукция на коагулационните фактори XI, V, IX, VIII, XII и фактора на фон Вилебранг с 46–83%.<sup>16</sup> Факторите II, X, VII, фибриногена, протеин S и антитромбина се редуцират с 4–14%. Резултатите показват, че с този метод се елиминират множество коагулационни фактори и непосредствено след аферезата може да се наблюдава временно повишение на коагулационните параметри. Протромбиновото време се понижава с 26%, а PPT се повишава от 36 до 126 секунди. Наблюдава се сигнификантна редукция на плазмения вискозитет и еритроцитната агрегация.

### **Ефекти върху клиничните параметри**

Ретроспективен анализ показва, че се понижава честотата и тежестта на симптоми като ангина

и/или диспнея при 56% от случаите, а липсва промяна в останалите 44%; влошаване не се наблюдава. Пациентите оценяват състоянието си преди аферезата като добро – 39%, средно – 33% и лошо – 28%, а след аферезата съответно 83%, 17% и 0%.

### **Липидна филтрация и мембранно-диференциална филтрация**

Мембранно-диференциалната филтрация е една от най-ранните системи за афереза, която елиминира преференциално LDL, липопротеин(а) и фибриноген. На базата на тази система е разработена и системата за липидна филтрация с оптимизирани сепарационни характеристики.

Тъй като при тези две системи се извършва елиминиране на протеини от плазмата, необходимо е предварително сепариране на компонентите с помощта на плазмени филтри. Плазменният ток се контролира с помощта на плазмена помпа. След преминаване през загряващо устройство плазмата преминава и през липиден филтър, който задържа LDL, липопротеин(а) и фибриноген. Останалите плазмени компоненти преминават през филтъра и заедно с формените елементи се вливат на пациента през груз венозен път. Хепарин или цитрат може да бъде използван за антикоагулация.

### **Ефекти върху плазмените липиди и фибриногена**

Мултицентровото проучване REMUKAST<sup>17</sup> оцени ефективността на мембранно-диференциалната филтрация при 52 пациенти от 9 центъра, на които са проведени общо 1702 аферези. Наблюдавано е средно понижение на нивото на холестерола с 52%, на LDL-холестерола – с 61%, на фибриногена – с 54%, на HDL-холестерола – с 42%.

Малко проучвания предоставят данни за ефективността на липидната филтрация; резултатите показват, че липидната филтрация е по-ефективна от мембранно-диференциалната филтрация и съпоставима с HELP-аферезата.

Мембранно-диференциалната филтрация е свързана със загуба на HDL-холестерол, IgG и грузи протеини; липидната филтрация се характеризира с по-висока селективност.

### **Сигурност**

Най-честите нежелани ефекти в проучването REMUKAST са хипотония (41%), гагене (18%) и едем (17%). Не са наблюдавани животозастрашаващи странични ефекти.

### **Плазмафереза**

Макромолекулите могат да бъдат ефективно отстранявани от плазмата с помощта на плазмафереза. Тя се използва в терапията на пациенти със синдром на тежка хиломикронемия, например остър панкреатит в резултат на тежка хипертриглицеридемия.

Най-сериозната изява на тежката хипертриглицеридемия (>1000 mg/dL, 11.4 mmol/L) е острият панкреатит. Смята се, че повишеният вискозитет на плазма и



пълна кръв води до повишена еритроцитна агрегация, която е свързващото звено между хиломикронемията и острия панкреатит. Диагнозата на острия панкреатит може да бъде затруднена в тези случаи, тъй като нивото на серумната амилаза може да е нормално (хипертриглицеридемията повлиява методите за определяне на нивото на амилазата). В типичния случай пациентите страдат от рекурентен панкреатит. Освен типичните симптоми на панкреатита, могат да се наблюдават еруптивни ксантоми, невропатии, мозъчна и сърдечно-съдова хипоперфузия, понякога хепато-спленомегалия и ретинална липемия. Нивото на триглицеридите е обикновено над  $>2000$  mg/dL ( $22.8$  mmol/L).

Терапия на избор е плазмаферезата, която понижава нивото на триглицеридите със 70–80% в рамките на 2 часа. Плазмаферезата може да предотврати прогресията на некротизиращия панкреатит, който е свързан с висока смъртност. Използва се катетър на Шелдън с двоен лумен, за субституция се използва електролитен разтвор, 5% човешки албумин или замразена свежа плазма. Поради високата плазмен вискозитет е необходимо значително количество хепарин за антикоагулация – пациентите обикновено получават болус от 5000 U, последван от 2000–3000 U/час. Въпреки повишения риск от кръвоизлив поради панкреатита, все още не са наблюдавани такива случаи при посоченото ниво на антикоагулация. Антикоагулацията може да се извърши и с цитрат.

Дългосрочната профилактика на тежката хипертриглицеридемия изисква промяна на начина на живот и терапия с фибрати. Благоприятен е ефектът и на омега-3-мастните киселини. Регулярната плазмафереза не се препоръчва като профилактичен метод при тежката хипертриглицеридемия. Piolot et al.<sup>18</sup> описват 2 случая, при които е провеждана регулярна плазмафереза веднъж на 4 седмици за период от съответно 32 и 38 месеца. Въпреки понижението на концентрацията на триглицеридите с около 70%, епизодите на остър панкреатит са продължили в случаите на неконтролирани ситуации (прием на алкохол, мазни ястия).

Първичната и вторичната превенция трябва да се базира на информиране на пациента за състоянието му и свързаните с него рискове, промяна на начина на живот и медикаментозна терапия.

## Особени клинични случаи

### Деца

#### Определяне на липидните параметри

National Cholesterol Education Program (NCEP) препоръчва нивата на общия холестерол, триглицеридите, LDL- и HDL-холестерола да бъдат определяни при всички индивиди над 20-годишна възраст. Липидните параметри при деца и юноши трябва да бъдат определяни само при повишен общ сърдечно-съдов риск, например при клинични симптоми на дислипидемия (напр. при ксантоми), диабет или два други сърдечно-съдови рискови фактори, а така също и при фамилен анамнез за коронарна болест на сърцето.

	LDL-холестерол	Триглицериди		HDL-холестерол	
		2–9	10–19	2–9	10–19
Възраст (години)	2–19	2–9	10–19	2–9	10–19
Повишен/намален (mmol/L)	$\geq 3.4$	$\geq 1.1$	$\geq 1.5$	$< 1.0$	$< 0.9$
Граничен (mmol/L)	2.8–3.4	0.9–1.1	1.0–1.5	1.0–1.2	0.9–1.2
Приемлив (mmol/L)	$< 2.8$	$< 0.9$	$< 1.0$	$> 1.0$	$> 1.0$

Табл. 9. Препоръчана класификация за параметрите на липидите при деца на възраст 2–19 години<sup>19</sup>

- Мазнини:  $< 30\%$  от общия калориен прием
  - Наситени мастни киселини  $< 10\%$
  - Моно-ненаситени мастни киселини: 10–15%
  - Поли-ненаситени мастни киселини: 10%.
- Общ холестерол  $< 300$  mg дневно.
- Протеини: около 15% от общия калориен прием.
- Въглехидрати: около 55% от общия калориен прием, предимно комплексни въглехидрати.
- Фибри: около 10 g/1000 kcal.
- Нормализиране на телесното тегло.
- Регулярна физическа активност.

Табл. 10. Немедикаментозна терапия на дислипидемията. I стъпка по NCEP; диетата се препоръчва след втората година<sup>19</sup>

### Класификация на дислипидемията при деца

Както и при възрастните, дислипидемията трябва да бъде диференцирана като хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия или комбинирана хиперлипидемия. Праговите стойности на липидните нива при децата се различават от тези при възрастни. Тъй като няма данни за тези стойности на базата на проучвания, те са изведени въз основа на перцентилите от зравата популация. Ниво на LDL-холестерола  $< 75$  перцентил се приема за приемливо, между 75 и 94 перцентил – за гранично, и над 95 перцентил – като повишено (табл. 9).<sup>19</sup>

### Терапия на дислипидемията при деца

Както и при възрастни, първо трябва да бъдат изключени вторичните форми на дислипидемия. При наличие на първична дислипидемия промяната на начина на живот (диета, физическа активност, регулиране на телесното тегло) е най-важната стъпка. Промяната на начина на живот може да понижи нивото на LDL-холестерола с около 10–15%. Както и при възрастни, хипертриглицеридемията се повлиява много добре от промяната на начина на живот.

Тежката **LDL-хиперхолестеролемия** при деца обикновено се наблюдава в случаи на фамилен хиперхолестеролемия. При хетерозиготната форма на това заболяване (честота 1:500, LDL-рецепторна активност около 50%) нивото на LDL-холестерола е обикновено  $> 160$  mg/dL ( $> 4.1$  mmol/L), средно  $242 \pm 50$  mg/dL

( $6.3 \pm 1.3$  mmol/L).<sup>19</sup> При хомозиготната форма (липса на активност на LDL-рецепторите, честота 1:1 000 000) се наблюдават значително по-високи концентрации  $620 \pm 160$  mg/dL ( $16.0 \pm 4.1$  mmol/L). При хомозиготна форма могат да бъдат наблюдавани ксантоми и атеросклероза (коронарна болест на сърцето, аортна стеноза с коронарна атеросклероза) преди настъпване на 10-годишна възраст. Тъй като промяната на начина на живот и медикаментозната терапия има минимален ефект при хомозиготната форма, при тези деца има показания за LDL-афереза. Заболяването слабо се повлиява от статини, но терапията със статини може да бъде полезна при юношите. При деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия хранителният режим и медикацията със смоли, свързващи жлъчните киселини, редуцира сигнификантно нивото на LDL-холестерола. След 18-годишна възраст (възможно и след пубертета) статините са медикаменти на първи избор.<sup>19, 20</sup> В едно проучване деца на възраст 10–17 години са лекувани с ловастатин в продължение на 1 година без негативни последици за растежа и развитието. Подобни данни са налични и за симвастатин, правастатин и аторвастатин. Няма проучвания, изследващи изхода при деца, но има данни за позитивно повлияване на липидните параметри. При деца на възраст 9–18 години с фамилна хиперхолестеролемия симвастатин подобрява ендотелната функция.<sup>21</sup> При 2-годишна терапия със симвастатин води до подобрение на дебелината интима/медия при деца на 8–18 години. Следователно, при специални случаи (тежка хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия) статините могат да бъдат използвани и преди 18-годишна възраст. Деца под 10-годишна възраст по правило не трябва да бъдат лекувани с медикаменти, понижаващи липидните нива.<sup>19, 20</sup> Освен статини, при деца над 10-годишна възраст могат да бъдат използвани и смоли, свързващи жлъчните киселини, при показания за липидопонижаваща терапия.<sup>19, 20</sup> Данни за ефекта на езетимиб при деца са налични само в публикации за отделни клинични случаи.

Тежката **първична хипертриглицеридемия** е рядка в детството. Хиломикронемията с остър панкреатит е изключително рядка и наличието ѝ показва дефицит на липопротеин-липаза или апоС-II. Както и при възрастни, при наличието на панкреатит и тук има индикации за плазмафереза. Крайтъгълен камък на хроничната терапия е диетичният режим. Обичайно хипертриглицеридемията се повлиява добре от тази терапия. При тежката форма с хиломикронемия и панкреатит трябва да бъдат наложени обаче много стриктни ограничения – мазнини <15%, абсолютна забрана на алкохол, прием само на комплексни въглехидрати). Може да се обмисли и приложението на мастни киселини със средна дължина на веригата.

Само в отделни случаи (наличие на хиломикронемия) има показания за терапия с фибрати.

При деца с комбинирана хиперлипидемия

терапията трябва да се проведе по посочената по-горе схема. При деца и юноши няма индикации за комбинирана терапия (напр. статин + фибрат).

По правило липидо-понижаващата медикаментозна терапия при деца трябва да бъде провеждана само в специализирани центрове.

### Бременност

Хормоналните промени при бременност могат сигнификантно да променят липидния профил и да индуцират тежка хиперлипидемия при предрасположени пациенти. От друга страна, жени с тежка хиперлипидемия могат да забременеят.

### Липидни промени по време на бременност

По време на бременност нивото на триглицеридите се повишава непрекъснато. В същото време се наблюдава слабо повишение на нивата на LDL- и HDL-холестерола. При пациенти с прекогнитивна хипертриглицеридемия повишението на концентрацията на триглицеридите може да е значително и да индуцира хиломикронемия с остър панкреатит. Ако сигнификантна дислипидемия не е наблюдавана преди бременността, промените в липидния метаболизъм, индуцирани от бременността, са обикновено без клинично значение.

### Дислипидемия по време на бременност

**Хипертриглицеридемия.** Основно терапевтично предизвикателство е превенцията на хиломикронемията и острия панкреатит. Потенциалната атерогенност на липопротеините, богати на триглицериди, е клинически незначима, тъй като нивата им се връщат до изходните след раждането. Основна цел на терапията е понижаване на концентрацията на триглицеридите <1000 mg/dL ( $11.4$  mmol/L) и по възможност <400 mg/dL ( $4.6$  mmol/L). Липидо-понижаващата терапия не е препоръчвана при бременни, тъй като всички групи медикаменти (фибрати, никотинова киселина, статини) не са показани при бременност. Промяната на начина на живот следователно е първа стъпка в профилактиката и терапията на ексцесивната хипертриглицеридемия. Ако концентрацията на триглицеридите е <1000 mg/dL ( $11.4$  mmol/L), рискът от хиломикронемия е минимален. Дори при сигнификантно повишение на нивото на триглицеридите рискът от остър панкреатит е минимален и не се препоръчват специфични превантивни мерки. Ако хиломикронемия и остър панкреатит настъпят по време на бременност, може да бъде извършена плазмафереза. За превенцията на острия панкреатит могат да бъдат използвани и мастни киселини със средна дължина на веригата.

**LDL-хиперхолестеролемия.** Въпреки че концентрацията на LDL-холестерола се повишава по време на бременност, това повишение не налага назначаването на липидопонижаваща терапия. Ситуацията е по-сложна при пациентките, които забременяват в хода на липидопонижаваща терапия или регулярна афереза. Терапията със статини трябва да бъде преустановена преди



настъпването на бременността. В редките случаи, в които е необходимо продължаването на терапията, могат да бъдат приложени смоли, свързващи жлъчните киселини. Тъй като тези медикаменти не се абсорбират, те не оказват системни странични ефекти, но си взаимодействат с мастно-разтворимите витамини. Другите липидо-понижаващи медикаменти са контраиндицирани (статици, фибрати, никотинова киселина) или няма налични данни (езетимиб) при бременност. Ако пациентка на регулярна афереза забременее, аферезата обикновено може да бъде продължена. Едновременната статинова терапия обаче трябва да бъде преустановена.

### Бъбречна дисфункция

Бъбречните заболявания се асоциират с дислипотеинемия. При пациенти с нефрозен синдром комбинираната хиперлипидемия е типична, докато останалите бъбречни заболявания в голямата си част се характеризират с хипертриглицеридемия. Подлежащите механизми са комплексни и изяснени само отчасти. Хиперлипотеинемията при нефрозен синдром се дължи на повишена продукция и понижено разграждане на липопотеини.

Тези липидни промени са клинично сигнификантни, тъй като пациентите с бъбречни заболявания обикновено имат повишен риск за развитие на атеросклероза. В същото време не трябва да се забравя, че метаболизмът на повечето липидо-понижаващи медикаменти се променя при увреждане на бъбречната функция.

**Статините** могат да бъдат медикаменти на избор при пациентите с бъбречна недостатъчност. Препоръчва се обаче терапията да започне с ниска доза статин и регулярно да бъдат проследявани нивата на чернодробните маркери и креатин-киназата. Обратно, **фибратите** трябва да бъдат използвани внимателно при нарушена бъбречна функция и не трябва да бъдат използвани при ниво на креатин-киназата >5 mg/dL. **Смолите, свързващи жлъчните киселини**, могат да бъдат използвани при пациенти с бъбречна недостатъчност, но рядко има индикации за такава терапия, тъй като тези медикаменти могат да утежнят хипертриглицеридемията. **Инхибиторите на холестероловата резорбция** и вероятно **никотиновата киселина** могат да бъдат използвани при пациенти с нарушена бъбречна функция. При пациенти с бъбречна трансплантация дислипотеинемията често персистира, въпреки нормализирането на бъбречната функция; възможно е това да е страничен ефект и на имunosупресията.

### Повишени чернодробни маркери

Черният дроб заема централна роля в метаболизма на липопотеините. Не е изненадващо, че голям брой чернодробни заболявания водят до промяна на липидния профил. От изключително значение е фактът, че холестатичната чернодробна болест води до появата на абнормни липопотеини (липопотеин X), кои-

то могат да бъдат погрешно интерпретирани като LDL. При съмнение за LDL-хиперхолестеролемия при пациенти с холестатична чернодробна болест, трябва да бъдат определени нивата на апоВ и липопротеинХ. Ако нивото на апоВ е ниско въпреки повишената концентрация на „LDL-холестерола“, има контраиндикация за статинова терапия.

При пациентите с остри чернодробни заболявания е контраиндицирана липидо-понижаващата терапия. Пациентите на такава терапия трябва да я преустановят при изява на остро чернодробно заболяване.

При пациенти с хронични чернодробни заболявания във всеки индивидуален случай трябва да бъде преценено дали рискът от възможно влошаване на чернодробната функция поради медикамента е по-висок. В тези случаи трябва да бъдат взети в съображение фактори като етиология и тежест на чернодробната болест, липидни нива и наличие или отсъствие на други рискови фактори.

Ситуацията се усложнява особено, ако дислипотеинемията и чернодробното заболяване са в асоциация. Това е типичен случай при пациентите с метаболитен синдром или захарен диабет тип 2 и чернодробна стеатоза или не-алкохолна стеатоза хепатит. След чернодробно изследване (ултразвук, серология, изключване на хемохроматоза и др.) може да бъде назначена медикаментозна терапия в ниска доза. Ако при това настъпи не само подобрение на липидния профил, но и се нормализират чернодробните функционални тестове, първоначално повишените стойности на чернодробните маркери най-вероятно са се дължали на дислипотеинемията. Ако чернодробните функционални тестове продължат да се влошават, дозата на медикаментите трябва да бъде редуцирана или терапията да бъде преустановена. При трикратно надвишаване на горната норма за маркерите, липидопонижаващата терапия трябва да бъде провеждана с повишено внимание.

### Книгопис

1. Stoffel W, Borberg H, Greve V. Application of specific extracorporeal removal of low density lipoprotein in familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1981; 2(8254):1005-7.
2. Parhofer KG, Geiss HC, Schwandt P. Efficacy of different low-density lipoprotein apheresis methods. *Ther Apher* 2000; (5):328-5.
3. Donner MG, Parhofer KG, Richter WO, Schwandt P. Low-density lipoprotein (LDL) oxidizability before and after LDL apheresis. *Metabolism* 1999; 48(7):881-6.
4. Richter WO et al: Three-year treatment of familial heterozygous hypercholesterolemia by extracorporeal low-density immunoadsorption with polyclonal apolipoprotein B antibodies. *Metabolism* 1993; 42(7):888-94.
5. Bambauer R., Schiel R., Latza R., Klinkmann J.: Treatment of severe hyperlipidemia: six-years' experience with low-density lipoprotein apheresis. *Artif Organs* 1996; 20 (4):336-9.
6. Waidner T., Franzen D., Voelker W. et al: The effect of LDL apheresis on progression of coronary artery disease in patients with familial hypercholesterolemia. Result of multicenter LDL apheresis study. *Clin Invest* 1994; 72(11): 858-63.

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