

# Контрол на дислипидемиите. Медикаментозен подход: класове антилипемични медикаменти – дозирание и индикации

Доц. Валентина Минчева

Национална многопрофилна транспортна болница „Цар Борис III“

По данни на СЗО за 2007 г. смъртността от сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) остава водеща сред причините за смърт за населението на Европа, като този показател е 54% при жените и съответно 43% при мъжете. И при двата пола в групата на ССЗ водеща причина за смърт е исхемичната болест на сърцето.<sup>18</sup> Анализът на данните на СЗО (2002 г.) за смъртността по причини показва водещата роля на три рисков фактора (РФ) – артериална хипертония, тютюнопушене и **дислипидемия**.<sup>24</sup>

**Дислипидемиите** са заболявания на обмяната на липидите и липопротеините със сложна етиопатогенеза. Липидите циркулират в кръвната плазма под формата на липопротеинови комплекси и включват: **хиломикрони** – големи частици, съставени главно от триглицериди – основна форма за транспорт на мазнините от храната; **липопротеини** с ниска плътност (LDL) и липопротеини с много ниска плътност (VLDL) – главни холестерол-пренасящи липопротеини в плазмата; **липопротеини** с висока плътност (HDL) – съдържат 20–30% от циркулиращия в кръвта холестерол (Хс) и могат да участват в неговия транспорт от периферните тъкани обратно към черния дроб.

Удобна за клиничната практика е класификацията на дислипидемиите, предложена от Европейската асоциация по атеросклероза:

1. Хиперхолестеролемия (повишени нива на общия Хс и LDL-Хс).
2. Смесена хиперлипидемия (повишени нива на общия Хс, ТГл, LDL-Хс, VLDL-Хс).
3. Хипертриглицеридемия (повишени нива на ТГл и VLDL-Хс).

Генетични, хистопатологични и епидемиологични проучвания потвърждават ролята на плазмените липиди и липопротеини като фактор в развитието на атеросклерозата. Ендотелната дисфункция, хроничното възпаление и инфилтрацията на липиди в съдовата стена са в основата на формиране на атеросклеротични плаки, стесняващи артериалния лумен и водещи до исхемия.

Съгласно съвременните ръководства липидните

таргети за редукция на сърдечно-съдовия/коронарен риск са общият холестерол, холестеролът с ниска плътност (LDL-Хс), холестеролът с висока плътност (HDL-Хс) и триглицеридите.

Както се посочва в Европейското ръководство за профилактика на ССЗ (2007):<sup>8</sup>

■ Общият и LDL-Хс имат силна, независима и прогресивна корелация със сърдечно-съдовия риск и са първичен таргет за контрол, редукцията им понижава сърдечно-съдовия риск (ССР) и мозъчния инсулт.

■ Умерено повишените триглицериди (>1.7 mmol/l) имат обратна корелация с HDL-Хс, позитивна връзка с абдоминалното затлъстяване, кръвната захар и възможни тромбозни ефекти.

■ HDL-Хс има обратна връзка със сърдечно-съдовия риск, има антиатерогенни, антиинфламаторни и анти тромбозни свойства. Нива <1 mmol/l при мъже и под 1.2 mmol/l при жени определят повишен риск.

■ Отношението общ Хс:HDL-Хс може да се оцени отделно и да осигури по-добра оценка на риска.

■ Отношението Apo-B/A1 е силен предиктор на риска, но не е ясно дали трябва да бъде таргет за лечението.

■ Lp (a) е генетично детерминиран РФ, но е резистентен на модификация.

От практическа гледна точка в терапевтичния подход към дислипидемиите са важни следните факти:

■ **диагностиката на дислипидемиите е преди всичко лабораторна**, кръвните проби за изследване се вземат на гладно, след 12–14-часово гладуване (извест-

но е, че нивата на общия Хс и HDL-Хс не се влияят от приема на храна);

■ терапията на дислипидемията се интегрира с корекция на всички РФ в условия на първична и вторична профилактика;

■ започването на лечение трябва да е възможно най-рано с начални ниски дози, които постепенно се повишават съобразно ефикасността и поносимостта;

■ LDL-Хс е най-добрият индикатор за ефикасността на липидопонижаващата терапия;

■ максималната ефикасност на терапията се постига за около 4 седмици;

■ лечението е дългосрочно.

Диагностиката и лечението на липидните нарушения на съвременния етап са съобразени със съвременни експертни ръководства, системи за оценка на рисковия профил и резултати от клинични проучвания. Основни документи в тази област са:

1. National Cholesterol Educational Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III), публикувана през 2001 г.,<sup>7</sup> както и нейната ревизия от 2004 г.,<sup>9</sup> ръководството на Американската сърдечна асоциация (AHA/ACC) за пациенти с ИБС в последната му ревизия от 2006 г.,<sup>21</sup> ръководството на Европейското кардиологично гружество (ESC) от 2007 г. за профилактика на сърдечно-съдовите заболявания.<sup>8</sup>

2. Системите за оценка на кардиоваскуларния риск (напр. отчитане на риска на базата на Framingham Heart Study, Prospective Cardiovascular Munster Study, както и системата SCORE [Systematic COronary Risk Evaluation Project], приета на Европейския кардиологичен конгрес през 2003 г.) дават оценка на базата на налични заболявания, носителство на рискови фактори и комбинации от тях.

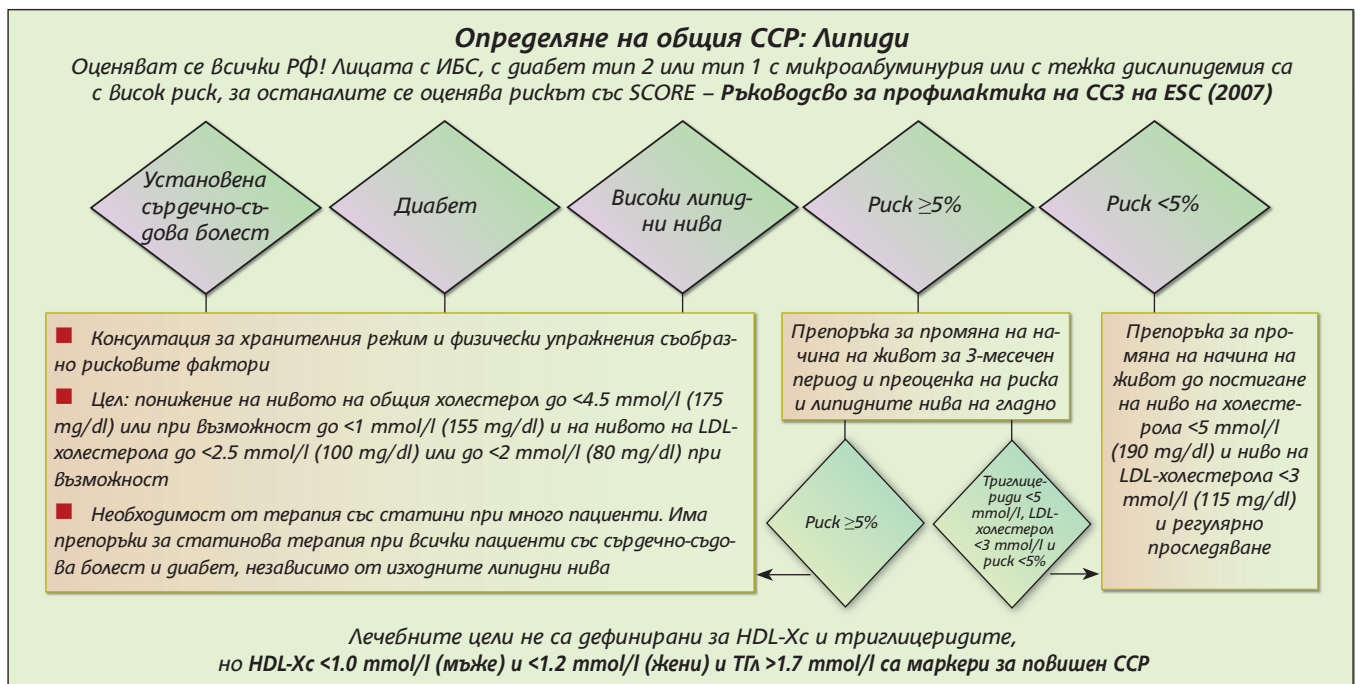
Рискова категория	Решение за започване на терапия LDL-Хс	Таргетно ниво на LDL-Хс
<b>Висок риск:</b> ИБС или еквиваленти, 10 г. риск >20%.	≥2.6 mmol/l, (< 2.6 mmol/l – възможно при много висок риск)	< 2.6 mmol/l < 1.8 mmol/l – възможно при много висок риск
<b>Умерено висок риск:</b> 2+ РФ, 10 г. риск 10–20%.	≥3.4 mmol/l Възможно лечение при 2.6–3.3 mmol/l	< 3.4 mmol/l < 2.6 mmol/l – възможно
<b>Умерен риск:</b> 2+ РФ, 10 г. риск <10%.	≥4.1 mmol/l	< 3.4 mmol/l
<b>Нисък риск:</b> 0–1 РФ.	≥4.9 mmol/l (4.1–4.8 (mmol/l – възможно започване на лечение)	< 4.1 mmol/l

Табл. 1. NCEP ATP III (2004) – изходни стойности и целеви нива за LDL-Хс при приложение на липидопонижаваща терапия

3. Резултатите от важни клинични проучвания, включващи модифицираща липидите терапия, чиито резултати подкрепят необходимостта от лечение на лица с висок и умерено висок коронарен риск.<sup>4</sup>

Съгласно изискванията на NCEP ATP III<sup>21</sup> наличието или липсата на коронарна болест на сърцето или нейни еквиваленти, както и оценката на 10-годишния коронарен риск определя целите и избора на лечение, повлияващо нивата на LDL-Хс, чиято стойност е основният показател за избор на терапевтично поведение (табл. 1).

Публикуването на резултатите от две големи проучвания (TNT, IDEAL)<sup>14, 17</sup> доведе до допълнение в ръководството на AHA/ACC от 2006 г.,<sup>21</sup> в което се посочват като таргетни стойности на LDL-Хс <2.6 mmol/l за всички пациенти с ИБС, а стойности <1.8 mmol/l при тези пациенти се считат за приемливи.



Фиг. 1. Ръководство на ESC за поведение при липидни нарушения

Ако не е възможно да се достигнат прицелните стойности поради високи базови нива, се препоръчва да се постигне редуция на LDL-Хс с 50% с по-интензивна липидопонижаваща терапия, включително лекарствени комбинации.

Критериите на Европейското кардиологично дружество са посочени на фиг. 2. Отново изходна оценка в позицията е рисковата стратификация на пациента.

**Съвременните медикаментозни средства** за лечение на дислипидемията, техният механизъм на действие и клиничните им ефекти са посочени в табл. 2.

## Статини

Статините потискат действието на 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA)-редуктазата. Този ензим катализира конверсията на HMG-CoA в мевалонова киселина във веригата на холестероловата синтеза и потискането му води до прекъсване на тази верига.

Статините са едни от най-широко проучените съвременни медикаменти. Проспективен мета-анализ от 2005 г. върху 90 056 участници в 14 рандомизирани проучвания със средна продължителност 4.7 г. е показателен за количеството на данните, демонстриращи ефекта на терапията със статини.<sup>2</sup>

Както вече беше посочено, понижението на холестерола, в частност на LDL-Хс, е с най-голямо значение за понижаване на риска от развитие на ИБС. Данните от проучванията със статини демонстрират също категорични ползи от статиновата терапия в различни групи пациенти – мъже и жени, при първична и вторична профилактика, при остър коронарен синдром.<sup>11</sup>

По-нови проучвания целят да докажат дали интензивната липидопонижаваща терапия допринася за понижението на сърдечно-съдовия риск.<sup>6, 14, 16</sup>

### Статините при:

#### първична профилактика

- редуцират LDL-Хс средно с 30% и намаляват сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност (WOSCOPS, AFCAPS, HPS);

- са първи избор на терапия при хиперхолестеролемия или друг вид дислипидемия.

#### вторична профилактика

- сигнификантно намаляват сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност и общата смъртност (4S, CARE, LIPID, HPS);

- ползите от терапията със статини са налице независимо от пола, възрастта, базовите нива на холестерола;

- високите дози статини допринасят за почти линейна зависимост между редуцията на ССР и понижението на LDL-Хс (до нива 1.8 mmol/l) при:

- ОКС (MIRACL, PROVE-IT, A-Z?);
- ХИБС (ALIANS, TNT, IDEAL);
- мозъчен инсулт (SPARCL);
- високите дози като цяло са добре толерирани (TNT).

Лекарство	Механизъм на действие	Клинични ефекти
Статини	Инхибитори на HMG-CoA-редуктаза, инхибират Хс синтез, ир-регулация на хепаталните LDL рецептори	↓↓ Общ Хс ↓↓ LDL-Хс ↑→HDL-Хс ↓ТГл
Фибрати	Активират PPAR-α рецептори	→↑LDL-Хс ↑HDL-Хс ↓ТГл
Никотинова киселина	↓освобождаването на МК от адипозната тъкан и хепаталната продукция на VLDL, намалява катаболизма на HDL-Хс	↓ LDL-Хс ↑↑ HDL-Хс ↓ ТГл
Секвестранти на жлъчните киселини	↓реабсорбцията на жлъчни киселини в черния дроб и ↑екскрецията им, увеличават клирънса на LDL	↓↓ LDL-Хс ↑→HDL-Хс ↑ТГл
Езетимиб	Инхибира чревната абсорбция на холестерола	↓ LDL-Хс

Табл. 2. Медикаментозни средства за лечение на дислипидемията

При невъзможност за достигане на таргетни нива на LDL-Хс се добавя езетимиб или фибрат/никотинова киселина при внимание за странични ефекти

Приемът на статин е вечерен (Atorvastatin, Rosuvastatin, Fluvastatin XL могат да се приемат и през деня поради по-дългия си полуживот).

### Статини при диабет тип 2

При първична и вторична профилактика приложението на статини значимо намалява големите сърдечно-съдови инциденти, независимо от изходното ниво на Хс, ТГл, LDL-Хс (високо или нормално). Всички пациенти с диабет тип 2 и ССЗ са индицирани за лечение със статин.<sup>10</sup>

### Резултатите от терапията със статини се свързват и с техните плейотропни ефекти:<sup>19</sup>

- редуцират възпалителните процеси, снижават нивата на CRP;
- подобряват ендотелната функция и нивата на NO;
- стабилизират атерогенните плаки;
- инхибират тромбоцитната агрегация;
- ефекти върху коагулацията чрез tPA;
- антиаритмични ефекти;
- полезни ефекти върху АН и остеопорозата;
- ползи при сърдечна и бъбречна трансплантация;
- неонангиогенеза.

Дневна доза (mg)	Atorvastatin	Rosuvastatin	Simvastatin	Pravastatin	Lovastatin	Fluvastatin XL
10	-37%	-46%	-30%	-22%	-	-
20	-43%	-52%	-38%	-32%	-27%	-22%
40	-50%	-55%	-41%	-34%	-34%	-35%
80	-55%	-	-47%	-	-42%	-38%

Табл. 3. Ефикасност и дози на различните видове статини (понижение на LDL-Хс)

## Странични ефекти от терапията със статини

Миопатия, рабдомиолиза, повишаване на нивата на чернодробните ензими (ALAT и ASAT), главоболие, гастроинтестинални оплаквания, рядко обриви и свръхчувствителност.

**Рискови групи** за по-честа изява на страничните ефекти: нелекуван хипотиреоидизъм, бъбречна недостатъчност, алкохолизъм, напреднала възраст.

**Терапията се спира при >3x (АСАТ/АЛАТ) и >5xСК, миопатия или БН.**

**Противопоказания за лечение със статин:** бременност и лактация, активно чернодробно заболяване, тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс пог 30 ml/min).

**Лекарствени взаимодействия** с циклоспорин, макролидни антибиотици, азолови антимиотици, амидарон, кумаринови антикоагуланти, калциеви антагонисти от верапамилот тип, други инхибитори на цитохром P450 (CYP3A4).

Успоредното приложение на фибрати, езетимиб и никотинова киселина трябва да се извършва с внимание, поради по-голяма вероятност за изява на странични ефекти.

## Фибрати

Фибратите са малки липофилни молекули, които могат да преминават през биологичните мембрани. Те могат да навлизат в клетъчните ядра, където свързват peroxisome proliferator-activated receptors- $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ). При активирането си PPARs се свързват със съответни структурни елементи в ДНК, като по този начин се повлиява синтеза на множество ензими и фактори, свързани с липидния метаболизъм, глюкозната хомеостаза, контролът на клетъчната пролиферация и диференциация, възпалението и имунния отговор.<sup>15</sup> Допълнителен ефект на PPAR- $\alpha$  агонистите е антиинфламаторната им активност върху ендотелните клетки, съдовите гладкомускулни клетки и моноцитите/макрофагите. Това има благоприятен ефект спрямо развитието на атеросклероза.

В плазмата фибратите редуцират инфламаторните биомаркери, като интерлевкин-6, С-реактивен протеин (CRP) и фибриноген. Действието им върху ендотелните клетки включва редуция на вътреклетъчните адхезионни молекули (ICAM) и съдово-клетъчните адхезионни молекули (VCAM). В атероматозните лезии фибратите също постигат понижаване на нивото на цитокините, като интерлевкин-2 и тумор некротичния фактор.<sup>15</sup>

**Предлагани на фармацевтичния пазар** представители на този клас антилипемични медикаменти са: Fenofibrat (100; 200 mg); Gemfibrozil 300, 450, 600 mg; Bezafibrat 200 mg, Ciprofibrat 100 mg.

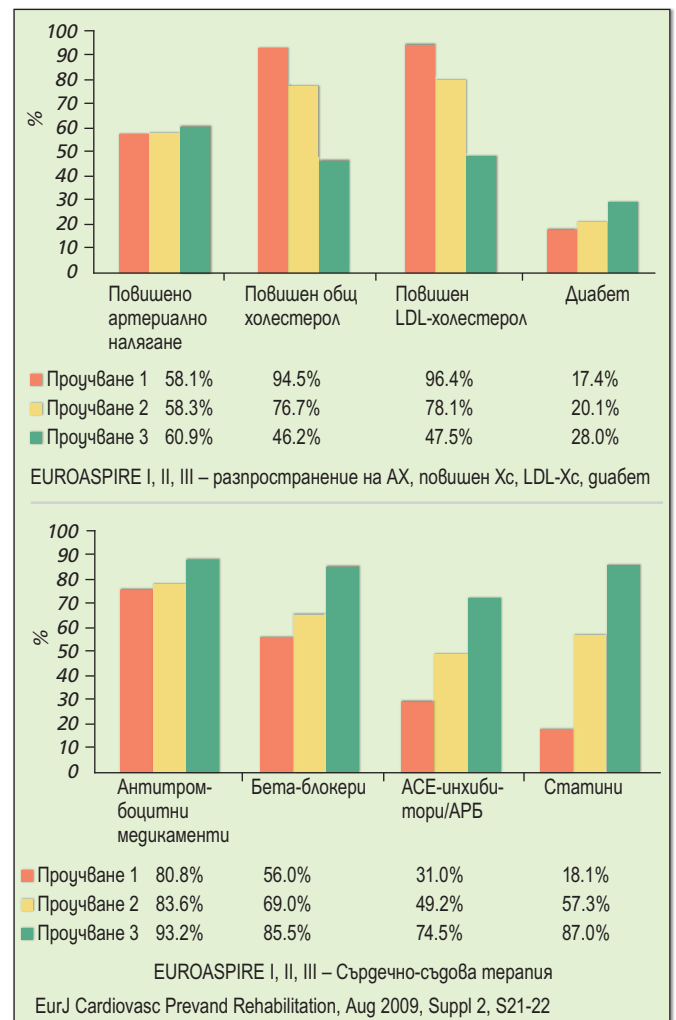
**Има доказателства, че фибратите намаляват липидите.** Някои проучвания предоставят данни за намаляване на сърдечно-съдовите събития при терапия с фибрати но като цяло резултатите за големи крайни клинични събития не са еднакво позитивни.<sup>10</sup> Фибратите не се препоръчват като монотерапия за първична профилактика. По отношение на приложението им за вторична профилактика доказателствата за ползите за сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност на този етап са противоречиви и нееднозначни.<sup>23</sup>

Най-честите **странични действия** са диспепсия, главоболие.

**Противопоказано е приложението на фибрати** при холелитиаза, миопатия, хронично чернодробно заболяване или бъбречно заболяване, бременност, лактация.

## Никотинова киселина

Действа чрез активиране на G $\alpha$  протеин-свързващите рецептори GPR109A, локализирани в адипоцитите, като инхибира липолизата на триглицеридите до свободни мастни киселини. Това понижава циркулиращите неестерифицирани мастни киселини и намалява хепаталната синтеза на триглицериди и нивата на VLDL-



Фиг. 2. Сравнителни резултати от проучването EUROASPIRE

Хс. Понижението на VLDL-Хс потиска активността на холестерол-естер-трансфериращия протеин (СЕТР) и така се постига повишение на HDL-Хс. По този начин, чрез потискане на липолизата с ниацин, се постига повишение на HDL и понижение на VLDL и LDL. Допуска се, че ниацин може да има и допълнителни, несвързани с медирането на GPR109A действия, влияещи върху нивата на холестерола и синтеза на триглицеридите. Някои проучвания са показали сигнификантна редукция на нефатални МИ, инсулт и сърдечно-съдова хирургия при приложението на ниацин.<sup>5, 22</sup>

**Показания за приложение на никотинова киселина:** комбинирана дислипидемия и изолирано понижение на HDL-Хс; често като добавка към терапията със статин.

**Странични ефекти:** вазодилатация, зачервяване, сърбеж, гразнене на гастроинтестиналния тракт. Вазодилатацията е значително намалена при лекарствени форми с удължено освобождаване (Niaspan). Приложението при диабетици изисква системен глюкозен контрол, поради възможност за влошаване нивата на гликемията.

Препарати и дози: Никотинова киселина табл. 40 mg; Niaspan 350–1000 mg; Асирітох 250 mg.

## Езетимиб

Селективно инхибира чревната абсорбция на холестерола и триглицеридите.<sup>1</sup> Добавен към статин води до допълнително понижаване на LDL-Хс с до 25%.<sup>3</sup>

Поради това е показан в комбинирана терапия при пациенти, които трудно достигат таргетните нива на LDL-Хс при терапия със статин.

На този етап не са доказани клинични ползи от приложението на езетимиб отвъд понижението на LDL-Хс (ENHANS).<sup>12</sup>

**Странични ефекти:** като цяло много добра поносимост, възможно е покачване на чернодробните ензими, рядко гастроинтестинални смущения.

**Препарати и дози:** Езетимиб (Ezetrol, Zetia tabl. 10 mg, Vytorin – Ezetimibe 10 mg + Simvastatin 20 mg).

## Какви са доказателствата за ефикасността на липидния контрол?

Анализът на проучване на липидния профил при 30 348 пациенти, приемащи липидопонижаващи медикаменти, показва, че макар да има подобрение в сравнение с изходните стойности, таргетните нива на NCEP ATP III за LDL, HDL и TG са достигнали само 22% от лекуваните след 9 месеца.<sup>20</sup>

Резултатите от проучването EUROASPIRE III, които бяха публикувани тази година,<sup>13</sup> показаха, че въпреки значително нарасналия дял на терапията със статини, нивата на липидите – общ Хс и LDL-Хс, остават високи при близо половината от лекуваните пациенти (фиг. 2).

Причините за непостигане на целите биха могли да се групират по следния начин:

- ефикасност на лекарствата/странични ефекти;
- фактори, свързани с лекарската практика;
- фактори, свързани с пациента.

## Заклучение

Налице са ясни ръководства, определящи оптималните нива на липидите. Доказани са ползите от понижаване на LDL-Хс за намаление на сърдечно-съдовия риск, главно на статините. Счита се за доказана ползата от високотозовата статинова терапия. Фибратите, ниацин, езетимиб намаляват липидите, но клиничните резултати не са така убедителни, както за статиновата терапия. Голяма част от пациентите, нуждаещи се от липидопонижаваща терапия, не достигат оптимални нива на липидите.

## Книгопис

1. Altmann SW et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004; 303:1201–1204.
2. Baigent C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267–1278.
3. Ballantyne CM et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003; 107:2409–2415.
4. Ballantyne CM. Changing lipid-lowering guidelines: whom to treat and how low to go. *Eur Heart J* 2005; 7 (Suppl. A), A12–A–19.
5. Canner P et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:1245–1255.
6. Cannon CP et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495–1504.
7. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Educational Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486–2497.

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