

Избор на статини за контрол на липидните нарушения

Д-р Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Прицелни нива на липидите

Големи интервенционални проучвания потвърдиха, че понижението на липидните нива е свързано с понижение на относителния риск за развитие на сърдечно-съдово заболяване с около 25–40%.

Резултатите от голям брой проучвания потвърждават, че рискът за настъпване на атеросклеротичен съдов инцидент е най-висок при пациентите с преходно атеросклеротично заболяване. Независимо от наличието на други рискови фактори, прицелното ниво на LDL-холестерола при тези пациенти е <2.5 mmol/L (<1.8 mmol/L).

Тези прицелни липидни нива са в голяма степен независими от възрастта и съпровождащите заболявания, поради което благоприятните резултати от липидо-понижаващата терапия могат да бъдат установени много рано (няколко месеца след началото на терапията). Тъй като атеросклерозата е резултат от действието на множество рискови фактори, липидопонижаващата терапия трябва да бъде компонент от общата терапевтична концепция, повлияваща всички налични рискови фактори.

Статините инхибират конверсията на HMG-CoA до мевалонова киселина. Това определя и наименованието им – инхибитори на HMG-CoA-редуктазата или инхибитори на холестеролия синтез.

Статините се приемат вечер, тъй като активността на HMG-CoA-редуктазата е най-висока през нощта. Аторвастатин и розувастатин може да бъдат приемани по всяко време на денонощието поради дългия си полуживот. Всички статини сигнификантно понижават концентрацията на LDL-холестерола, като, в зависимост от конкретния препарат и дозата му, това понижение варира между 20 и 60%.¹ Процентно най-голяма редукция на нивото на LDL-холестерола се постига при терапия със статини в ниски и умерени дози. Удвояването на дозата на статина води до допълнителна редукция на нивото на LDL-холестерола с около 5–10%. За постигане на прицелните стойности на липидните параметри обаче често се нуждаем от средни и високи дози на медикамента. Статините не само редуцират честотата и прогресията на коронарната болест на сърцето, но понижават честотата и на други сърдечно-съдови инциденти (особено инсульта), сърдечно-съдовата смъртност и общата

смъртност с 20–40%.² Изборът на статин трябва да бъде индивидуализиран в съответствие с необходимата редукция на нивото на LDL-холестерола, потенциалните медикаментозни взаимодействия, наличните данни за медикаментозната ефективност и цената.

След началото на статиновата терапия е необходимо проследяване на липидните нива и някои маркери за сигурността на терапията (креатинин-киназа, γ -глутамил-трансфераза и глутамат-пируват-трансминаза) в продължение на 4–6 седмици. Слабото, преходно повишение на нивата на тези ензими е обичайно и обикновено не изисква спиране на лечението. Лечението следва да бъде преустановено при повишение на нивата на трансминазите повече от 3 пъти или повишение на креатинин-киназата над 5–10 пъти над нормата.

Статините като кардиопротективни медикаменти

LDL-холестеролът изгражда липидното ядро на атеросклеротичната плака. Статините редуцират нивото на LDL чрез директна инхибиция на ключовия ензим в биосинтетичния цикъл на холестерола – HMG-CoA-редуктазата, и регулират експресията на рецепторите за LDL, които спомагат за отстраняването на LDL от циркулацията. Бе установено, че статините също така редуцират нивата на общия холестерол, повишават концентрацията на свързания с липопротеините с висока плътност (HDL) холестерол и понижават нивата на триглицеридите.

Редукцията на нивото на LDL-холестерола като първична или вторична превантивна мярка води до понижение на честотата на коронарните инциденти и смъртността по повод на коронарно заболяване. Поради ясната асоциация между хиперхолестеролемията и коронарната болест, има основание да се приеме, че благоприятните ефекти, наблюдавани при пациенти с коронарна болест, лекувани със статини, се дължат на техния понижаващ липидните нива ефект.

Въпреки доказаните благоприятни ефекти на липидопонижаващата терапия, много пациенти, страдащи от дислипидемии, не са лекувани рационално. Изследователите от Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP) заключават, че е необходима по-агресивна липидо-редуцираща терапия. В проучването L-TAP само 38% от пациентите



с хиперлипидемия достигат таргетните нива на LDL след 3-месечен курс на лечение. Само 18% от пациентите с документирана артериална болест и 37% от пациентите с повече от два рисковни фактора достигат целните нива на LDL-холестерол. От пациентите с висок риск – с по-малко от два рисковни фактора за развитие на коронарна болест, 68% достигат таргетните LDL-нива.

От практическа гледна точка, включително стойността на лечението, при не всички пациенти е възможно достигането на ниски нива на LDL-холестерола. Пациентите с най-висок риск се нуждаят от най-интензивно лечение.

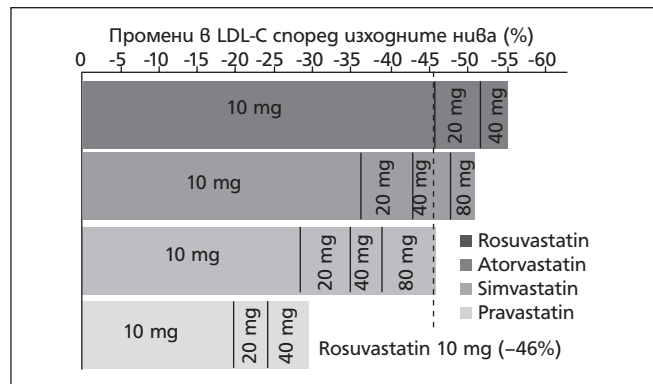
Липиди, сърдечно-съдов риск и статини

Зависимостта между абнормните плазмени фракциите на холестерола и повишения сърдечно-съдов риск е описана преди 60 години, когато бе изяснена ролята на различните типове липопротеини в процеса на атеросклерозата.³ Модерната концепция за атерогенезата подчертава критичната роля, която липопротеините играят в атеросклеротичния процес. В ранните етапи на образуване на атерома се наблюдава дисфункция на съдовия ендотел, свързана с ефектите на липопротеини с ниска плътност (LDL) – липопротеините с най-висок атерогенен потенциал. LDL-частиците се окисляват в съдовата стена и се поемат от макрофагите, които се превръщат в класически пенести клетки. Този процес допълнително стимулира отлагането на липиди и иницира каскадата на възпалението, което води до образуване на атеросклеротична плака. От друга страна, липопротеините с висока плътност (HDL) осигуряват резервен транспорт за холестерола от натоварените с липиди макрофаги в съдовата стена и имат противовъзпалителен ефект, спират прогресията на атеросклеротичната плака и дори могат да доведат до регресията ѝ. При различни състояния нивото на LDL е абнормно повишено или нивото на HDL – абнормно понижено, което повишава риска от развитие на атеросклеротична болест.

Статините осъществяват LDL-понижаващия си ефект предимно чрез инхибиция на HMG-CoA-редуктазата, която регулира първата стъпка в пътя на холестероловия синтез от меваленова киселина. Клиничните данни за по-старите статини (ловастатин, правастатин, симвастатин) показват понижено нивото на LDL с 25–39% и на нивото на триглицеридите – с 8–12%, а така също и повишение на нивото на HDL с 6–8%. По-мощните представители на класа – аторвастатин, розувастатин, разработени по-късно, понижават нивото на LDL до 55% и нивото на триглицеридите – до 20% и повишение на HDL с до 10% (фиг. 1, 2).⁴

Статини за вторична превенция

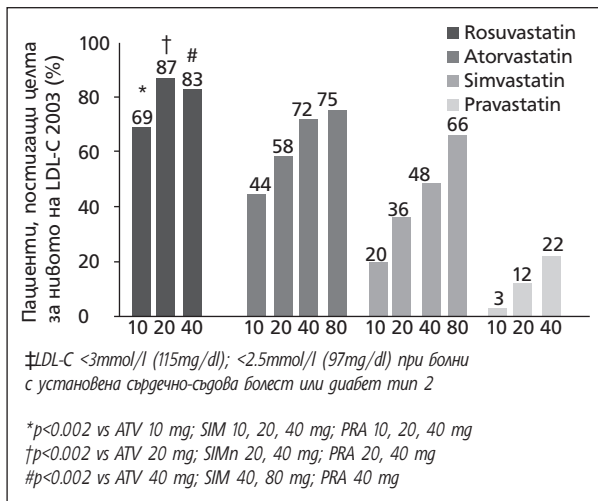
Продължава дискусията по въпроса дали здравите лица трябва да приемат статини като първична профилактика, а ролята на статиновата терапия в пре-



Фиг. 1. Ефикасност на статините по отношение на редуцията на LDL-холестерола, триглицеридите и повишаване на HDL-холестерола (резултати от проучването STELLAR)⁴

венцията на последващи коронарни инциденти не подлежи на съмнение. Проучването Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) бе първото клинично проучване, което доказва ползите от лечение със симвастатин при 4444 пациенти с коронарна болест на сърцето. Дългосрочната терапия със симвастатин редуцира смъртността с 30% и коронарните инциденти с 34%. Проучването Cholesterol and Recurrent Events (CARE) показва понижено на коронарните инциденти с 24% при терапия с правастатин при 4000 пациенти с преживян миокарден инфаркт. Проучването Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) при 9000 пациенти с нестабилна стенокардия показва, че правастатин понижава общата смъртност с 14% и сърдечно-съдовата смъртност с 24%, а така също и честотата на миокардните инфаркти с 29%. Благоприятните ефекти на статиновата терапия върху преживяемостта са последователни, независими от изходното ниво на холестерола, показва проучването Heart Protection Study (HPS), включващо 20 500 пациенти с висок риск и сърдечно-съдова болест. В това проучване терапията със симвастатин е свързана със сигнификантна редукция на общата смъртност с 13% и на сърдечно-съдовата смъртност с 18%, независимо от изходното ниво на LDL. Високотозовата статинова терапия е свързана със значима редукция на степента на прогресия на атеросклерозата в сравнение с терапията със статини в умерени дози при пациенти с коронарна болест на сърцето и повишено ниво на LDL.⁵ Благоприятните ефекти на интензивната статинова терапия се проявяват и при лицата с нормално ниво на LDL, показва проучването Treat to New Targets (TNT), в което високотозовата терапия с аторвастатин е по-ефективна в сравнение с нискотозовата терапия в превенцията на повторни коронарни инциденти при 10 000 пациенти с коронарна болест и ниво на LDL <130 mg/dL (3.4 mmol/L).⁶

При пациенти с остър коронарен синдром проучването Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) показва, че терапията с аторвастатин във високи дози значимо понижава честотата на ранните рекурентни исхемични инциденти с 24%. В проучването Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) бе установено, че интензивната терапия с висо-



Фиг. 2. Постигане на прицелни стойности на LDL-холестерола на 6 седмици от лечението при високорискови пациенти според препоръките на ESC за профилактика (резултати от проучването STELLAR)⁴

ки дози аторвастатин е по-ефективна от терапията с правастатин в умерени дози по отношение на превенцията на коронарните инциденти при пациентите с висок риск и остър коронарен синдром.

Мета-анализ на 25 проучвания, включващи около 70 000 пациенти с коронарна болест, показва, че статинотерапията редуцира сърдечно-съдовите инциденти с 25% и общата смъртност с 16%, независимо от изходните липидни нива, включително при лица с изходни нива на LDL <math>< 100 \text{ mg/dL}</math> (2.6 mmol/L).

Препоръките за вторична профилактика при пациенти с установена коронарна болест препоръчват започване на статинотерапия с цел постигане на ниво на LDL <math>< 2.6 \text{ mmol/L}</math> с помощта на медикаменти, които могат да понижат нивото на LDL с 30–40%. Желателно е при много високорисковите пациенти постигане на прицелно ниво за LDL <math>< 1.8 \text{ mmol/L}</math> с помощта на вискозозова терапия със статини. Освен това, при пациенти с остър коронарен синдром, включително и ревазуларизираните, се препоръчва статинотерапията да бъде започната независимо от изходното ниво на LDL.⁷

Съпричастност към терапия със статини в реални условия

Въпреки доказаните ползи от статините и терапевтичните препоръки, насърчаващи използването на статини при пациенти с висок сърдечен риск, дългосрочната съпричастност към статинотерапията обикновено е ниска и се понижава с времето. Друго проучване установи съпричастност към терапията със статини 26% при пациенти с коронарна болест на сърцето, което е свързано с 85% повишение на общата смъртност.⁸ При пациентите с остър коронарен синдром честотата на

съпричастност към статинотерапията се понижава до 44% след 3 години.⁹ Едва половината от преживелите инсулт пациенти продължават да приемат статинотерапията си след 2 години.¹⁰ Същите са резултатите и при пациентите с диабет в друго проучване.¹¹

Причините за липсата на съпричастност към терапията са мултифакторни. Една от основните причини е страхът на пациентите и лекарите от токсичността и страничните ефекти на липидо-понижаващите медикаменти. Основен източник за тези страхове е информацията в медиите и интернет за страничните ефекти на статините. Тези данни не се потвърждават от новите рандомизирани проучвания. Въпреки че миалгия може да настъпи при 5% от пациентите на терапия със статини, страничните ефекти на статините са редки и статинотерапията рабдомиолиза настъпва при по-малко от 1 на 100 000 пациенти.¹²

Заклучение

Понижаващият ниво на LDL-холестерола ефект на статините е добре документиран, което ги прави медикаменти на първи избор при лечението на пациенти с повишени липидни нива и коронарна болест и пациенти с повишен риск. Терапевтичното достигане на препоръчаните прицелни стойности е свързано с понижаване на заболяемостта и смъртността.

Нарастват данните, които потвърждават благоприятните ефекти на статините по отношение на редуцията на заболяемостта и смъртността при пациенти с висок сърдечно-съдов риск както при първична, така и при вторична превенция. Националните и международните клинични препоръки за терапия на коронарна болест, инсулт, диабет, хронична бъбречна болест, сърдечна недостатъчност и периферна съдова болест препоръчват терапията със статини при индикации. Пациентите трябва да бъдат наясно за очакваните ползи от дългосрочното лечение. Бързите ефекти, свързани с намаление на нивата на LDL-холестерола и възстановяване на ендотела, се установяват през първите седмици и месеци от лечението, но, за да се постигне намаление на исхемичните епизоди и да се намали сърдечно-съдовата смъртност, са нужни години на редовна терапия с точния статин в адекватна доза, контролираща рисковия профил.

Съпричастността към статинотерапията обаче остава субоптимална, за което изграят роля икономически фактори и фактори, свързани с пациентите и лекарите. Тези фактори трябва да бъдат взимани предвид при избор на подход за терапия. За оптимално реализиране на благоприятните ефекти на статините се препоръчва използването на стратегии за повишение на дългосрочната съпричастност към терапията в реални условия.

Книгопис

1. Jones P, Kafonek S, Laurora I et al.: Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES Study). *Am J Cardiol* 1998; 81:528-587

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