

Роля на HDL-холестерола в профилактиката и лечението на коронарната болест на сърцето: препоръки на експертната група

д-р Франк Сакс

от името на Експертната група по HDL-холестерол

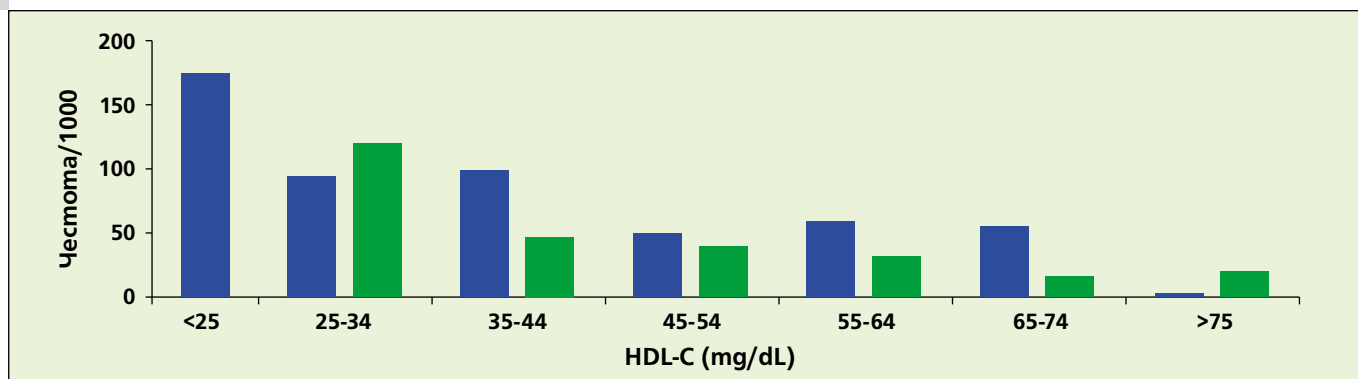
Популационни проучвания от всички части на света показват недвусмислено, че ниското плазмено ниво на холестерола в липопротеините с висока плътност (HDL-холестерол) е надежден показател за вероятността за поява на коронарна болест на сърцето (ИБС). Много източници свидетелстват, че HDL оказват пряк благоприятен ефект върху артериалната стена. От метаболитна гледна точка HDL-частиците индуцират екскрецията на холестерола от клетките, включително и от тези в атеросклеротичните плаки. Аполипопротеин А-I (апоА-I), основен протеин в HDL, активира мобилизацията на натрупаните в макрофагите холестеролови естери, причинявайки редукция на холестероловото съдържание в този основен клетъчен тип при атеросклерозата. В осъществяването на този протективен ефект участват поне два рецептора. Интравенозната инфузия на HDL при зайци профилактира появата на атеросклероза, а въвеждането и експресията на човешки ген за апо-А-I в мишки стимулира регресията на съществуваща по-рано атеросклероза. Очевидно HDL доставя холестерол за екскреция към черния гроб, която функция се означава като "обратен транспорт на холестерола". HDL, под формата на рекомбинантни човешки апоА-I-липозоми, инфузирани на хиперхолестеролемични лица, предизвиква обща екскреция на холестерола от тялото, което директно демонстрира стимулирането на обратния транспорт на холестерола. HDL има и други функции, които допринасят за неговия протективен ефект по отношение на развитието на ИБС. Сред примерите са противовъзпалителните и антиоксидантните му свойства. Експерименти, демонстриращи директния антиатеросклеротичен потенциал на HDL, подкрепят наблюденията от епидемиологичните и клиничните проучвания, че очевидният благоприятен клиничен ефект на повишеното ниво на HDL-холестерола не е вторично следствие на неговото отношение към другите коронарни рискови фактори и аргументират нововъзприетото схващане за повишаване на нивото на HDL-холестерола като цел в профилактиката и лечението на ИБС.

Много пациенти с ниски нива на HDL-холестерол имат също увеличени триглицериди и повишени кон-

центрации на високоатерогенните, богати на триглицериди липопротеинови остатъци (гоставяни от хиломикроните и липопротеините с много ниска плътност [VLDL]). Проучването PROCAM демонстрира високия риск, свързан с този особен липиден профил. Тези пациенти могат да имат преобладаващ абдоминален тип затлъстяване и имат висока честота на инсулинова резистентност, характеризираща се с относително високи нива на глюкоза и инсулин на гладно. Повишената продукция на VLDL и увредената им липолиза свързват високите нива на триглицеридите с ниската концентрация на HDL-холестерола. Високата концентрация на триглицериди може да бъде индикатор за повишено съдържание на атерогенни хиломикрони и VLDL-остатъци, а тези богати на триглицериди остатъци, съдържащи аполипопротеин С-III, са свързани с повишен риск за развитие на ИБС. Инсулиновата резистентност предизвиква повишена продукция на VLDL. Тази констелация на метаболитно свързани фактори често се обозначава като "метаболитен синдром".

Връзката между HDL-холестерола и заболяемостта от ИБС е нелинейна и огледална на съответстващата крива за LDL-холестерола, което е установено при Framingham Heart Study. Ниското ниво на HDL-холестерол е предиктор за развитието на ИБС и при двата пола (фиг. 1), но степента на зависимост вероятно е по-голяма при жените, отколкото при мъжете. Мета-анализът на 4 големи проспективни епидемиологични проучвания установява връзката между нивата на HDL-холестерола и промените в сърдечно-съдовия риск. Увеличаването на нивото на HDL-холестерола с 1 mg/dl (0.026 mmol/L) е свързано с независимо понижение на относителния риск за поява на коронарни инциденти с 2% при мъжете и 3% при жените. С други думи, понижението нива на HDL-холестерола са показател за повишен риск за ИБС при всички нива на LDL-холестерола и триглицеридите при лица с диабет и при недиабетно болни, при мъже и при жени и при лица с анамнеза за ИБС или без такава.

US National Health and Nutrition Examination Survey III (1988 до 1991) показва, че около 35% от зрелите мъже и 15% от зрелите жени имат нива на HDL-холестерола <40 mg/dl (<1 mmol/L). Въпреки това, по-големият



фиг. 1

процент мъже и жени, развиващи ИБС, имат ниво на HDL-холестерола <40 mg/dl. При Framingham Heart Study 57% от мъжете, които развили ИБС, имали HDL-холестерол <40 mg/dl, а при Cholesterol and Recurrent Events (CARE) около 40% от жените с преживян миокарден инфаркт имали HDL-холестерол <40 mg/dl.

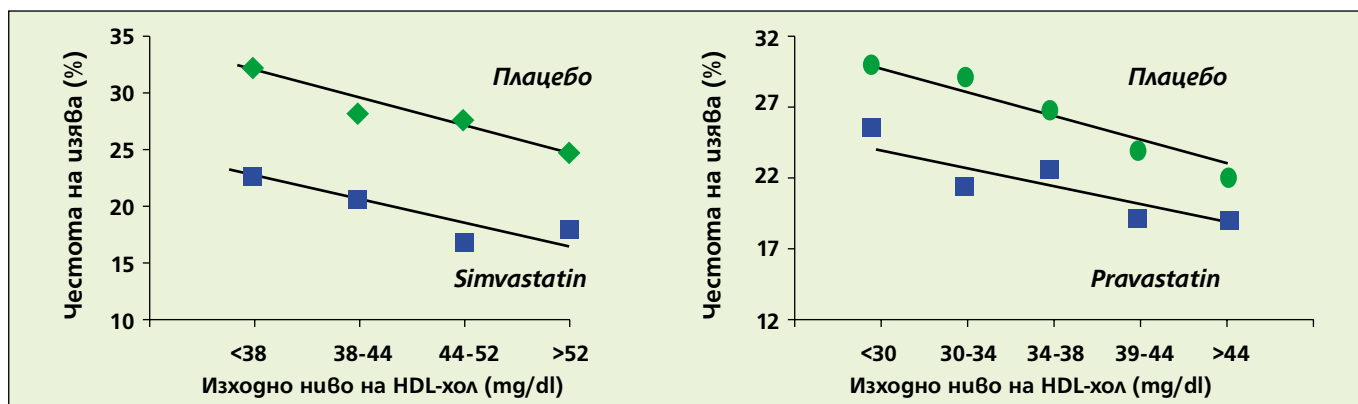
Терапията със статини редуцира честотата на коронарните инциденти при пациенти с ниски концентрации на HDL-холестерол. Въпреки това, в 5 от 6 големи проучвания е била установена силна зависимост между изходните концентрации на HDL-холестерола и последвалата честота на инциденти в групите на лечение със статини. Така например при проучванията Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) и Long term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) честотата на коронарните инциденти намалява в случаите, в които изходните концентрации на HDL-холестерола се повишават с наклон, почти идентичен при групите, лекувани със статин и с плацебо (фиг. 2). По такъв начин, **въпреки че изследванията ясно показват, че статините намаляват честотата на коронарните инциденти при пациенти с нисък HDL-холестерол, лицата с нисък HDL-холестерол, подложени на терапия със статини, продължават да имат по-висок риск от тези с повишен HDL-холестерол.**

Прехранването, затлъстяването и понижената физическа активност допринасят за понижаване нивото на HDL-холестерола. Пушенето понижава HDL-холестерола и прекратяването на тютюнопушенето е важна промяна в стила на живот при профилактиката на ИБС. **Редовната физическа активност, особено аеробната, като тичане, или силовите упражнения, повишават HDL-холестерола.** Интензивност-

та на упражненията, която е практична за повечето пациенти, увеличава умерено HDL-холестерола. Намаляването на телното при затлъстели лица също води до повишение на HDL-холестерола. Въпреки че диети, бедни на мазнини и богати на въглехидрати, понижават LDL-холестерола, те понижават и HDL-холестерола и повишават триглицеридите. Това е от особено значение при пациенти с диабет или с метаболитен синдром. Ето защо експертите често препоръчват използването на ненаситени мазнини или масла за замяна на наситените мазнини, тъй като нивата на HDL-холестерола и триглицеридите се запазват. Високото съдържание на фибри в храната намалява хипертриглицеридемичния, но не и понижаващия нивата на HDL ефект на въглехидратите. **Редовният прием на една до две алкохолни напитки повишава нивото на HDL-холестерола и е свързан с редуциране на общата и коронарната смъртност.** Въпреки това **благоприятните ефекти на алкохола трябва да бъдат преценени и съпоставени с опасността от потенциалната злоупотреба.**

Антилипемичната терапия с фибрати, никотинова киселина (ниацин) или статини увеличава HDL-холестерола и понижава триглицеридите по механизми, различни за отделните групи медикаменти. Статините понижават активността на плазмения транспортен протеин на холестероловите естери, който пренася холестероловите естери от HDL към VLDL; влиянието на този ефект върху атеросклерозата остава неясно. От по-голямо значение за атеросклерозата е фактът, че при хора статините повишават секрецията на апоА-I в плазмата.

Все още не е установено до каква степен повишаването на HDL допринася за клиничните благоприят-



фиг. 2

ни ефекти на статините. В проучването LIPID, използващо правастатин, понижаването на LDL обяснява преобладаването на редуцията в честотата на коронарните събития, въпреки че повишението на HDL-холестерола и апоА-I предизвиква по-ниска, но статистически сигнификантна редуция (от 11% до 12%). При проучването 4S, използващо симвастатин, са отчетени сходни резултати. При CARE и West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) промените в HDL не са били свързани с намаляване на честотата на инцидентите. При Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TEXCAPS), проучващо ефектите на ловастатин, повишаването на апоА-I, но и на HDL-холестерола, било свързано с редуция на инцидентите.

Фибратите активират потенцирания от перокси-зомния пролиферативен рецептор алфа ядрен транспортен протеин, който предизвиква няколко свързани метаболитни ефекта, стимулиращи обратния транспорт на холестерол. Тези ефекти включват стимулиране на продукцията на HDL от черния дроб, засилено отделяне на холестерол от натоварените с холестерол макрофаги към HDL чрез транспортера ABC-A1 и рецептора SRB-1, увеличен холестеролен транспорт към черния дроб от HDL също чрез SRB-1. Фибратите повишават HDL чрез увеличаване синтезата на апоА-I и А-II от черния дроб. Фибратите засилват липолизата на богатите на триглицериди липопротеини, което води до формиране на HDL от свързването в плазмата на подпродуктите на липолизата, апоА-I, апоА-II, фосфолипиди и холестерол. Тези многостранни ефекти могат да обяснят защо индуцираното от фибратите повишение на HDL-холестерола в Helsinki Heart Study е свързано в по-голяма степен с понижението на честотата на коронарните инциденти, отколкото увеличението на HDL при проучвания с холестирамин или статини. Всеки процент увеличение на HDL-холестерола с гемфиброзил е свързан с 3% редуция в честотата на коронарни събития, сравнена с 1% редуция със симвастатин.

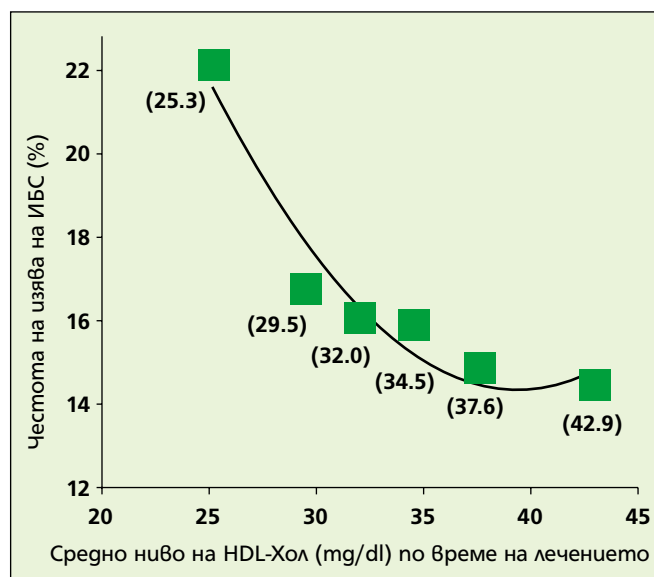
Известно е, че ниацинът също повишава съществено нивото на HDL-холестерола по дозозависим начин. Този ефект се осъществява посредством понижаване на катаболизма на апоА-I без увеличаване на холестероления транспорт от HDL към черния дроб, но не е ясно дали се повлиява обратният транспорт на холестерола. Ниацинът не стимулира синтезата на HDL. Въпреки това нивата на HDL по време на комбинирана терапия със симвастатин и ниацин са свързани с подобрение на коронарната артериална стеноза и редуция на ИБС.

И фибратите, и ниацинът са ефективни в профилактиката на ИБС. В Helsinki Heart Study, целящо изследване на първичната профилактика с гемфиброзил, увеличението с 9% на HDL-холестерола и редуцирането с 35% и 8% съответно на триглицеридите и на LDL довело до 34% понижението в честотата на коронарните събития. Пациентите с нисък HDL-холестерол (<42 mg/dl [1.08 mmol/L]) или с високи нива на триглицеридите (>200mg/dl [2.3 mmol/L]) получили най-значим благоприятен ефект от лечението. Анализът на липидните промени в Helsinki Heart Study показва доминиращата роля на повишаващия ни-

вото на HDL ефект на медикамента в профилактиката на коронарните събития. Всеки 1% увеличение на HDL-холестерола бил свързан с 3% редуция на коронарните инциденти, независимо от промените в LDL-холестерола и триглицеридите.

Проучването Veterans Administration HDL Intervention Trial (VA-HIT) провери хипотезата, че терапията с фибрати би редуцирала честотата на коронарни инциденти при пациенти с анамнеза за ИБС, нисък HDL-холестерол и нисък LDL-холестерол. При това проучване средните нива на HDL-холестерол били 32 mg/dl (0.83 mmol/L), на LDL-холестерол - 111mg/dl (2.87 mmol/L), а на триглицеридите - 161 mg/dl (1.82 mmol/L). Пациентите имали висока честота на затлъстяване и диабет. В сравнение с плацебо, гемфиброзил увеличил HDL-холестерола с 6%, понижил триглицеридите с 35%, докато LDL-холестеролът останал непроменен. Гемфиброзил значително редуцирал важните коронарни събития (нефатален миокарден инфаркт или смърт от ИБС) и мозъчно-съдовите инциденти (инсулт или преходно нарушение на мозъчното кръвообращение). Многофакторният регресионен анализ разкрил, че концентрацията на HDL-холестерола по време на лечение с гемфиброзил имала висока обратнопропорционална предиктивна стойност за коронарни инциденти (фиг. 3), докато LDL-холестеролът и триглицеридите нямали такава стойност. VA-HIT показва, че увеличението на концентрациите на HDL3-холестерола, показател за малките HDL-частици с апоА-II, води до значително понижението на коронарните инциденти. Концентрациите на HDL2-холестерола и апоА-I, показател за HDL-частици с по-големи размери, не нарастват под влияние на гемфиброзил. Тези резултати са в съгласие с данните от проучвания с други фибрати – безафибрат и фенофибрат, които отчитат редуция в прогресирането на коронарната артериална стеноза.

Профилът на пациентите, получили най-значим благоприятен ефект при Helsinki Heart Study и VA-HIT, т.е. тези, които са със затлъстяване или с високи нива на инсулин в серума на гладно, показва, че терапията с фибрати може да бъде високоефективна при



фиг. 3

лечението на пациенти с високорискови характеристики за метаболически синдром, най-често резултат от абдоминален тип затлъстяване. В подкрепа на тази концепция Helsinki Heart Study показва, че редуцията на риска в групата с гемфиброзил е свързана с индекса на телесна маса (ИТМ). Редуцията на риска била по-голяма сред пациентите със затлъстяване (ИТМ >30 kg/m²), умерена при пациентите с наднормено тегло (ИТМ от 26 до 30 kg/m²) и най-малка при слабите индивиди (ИТМ ≤25 kg/m²). Редуцията на риска при пациентите с наднормено тегло и при затлъстелите се потенциира допълнително от наличието на дислипидемия или хипергликемия. При VA-NIT пациентите с високи нива на инсулин на гладно показали по-висока редуция на риска, отколкото тези с нормални инсулинови нива.

Ниацинът е ефективен при вторичната профилактика на коронарната болест, както доказва Coronary Drug Project. При това проучване, проведено през 60-те и началото на 70 години на века, не е било изчислявано повишението на HDL-холестерола. Ниацинът е използван в комбинация със статини при изследвания, които използват като критерий коронарна ангиография. Напоследък проучването HDL Atherosclerosis Treatment Study (HATS) показва, че комбинацията симвастатин и ниацин оказва значителен благоприятен ефект върху коронарната атеросклероза и коронарните събития. Това подкрепя ползата от комбинираната терапия въпреки липсата (в същото проучване) на директна демонстрация на допълнителните благоприятни ефекти на ниацина върху ИБС в сравнение с монотерапията със статини. Липсват данни и за комбинираната терапия с фибрати.

Въпреки че е налице постоянна обратна връзка между концентрацията на HDL-холестерола и честотата на коронарните събития, кривата на риска за коронарни инциденти добива платовиден вид при увеличаване на HDL-холестерола над средната концентрация 40 mg/dl или 1 mmol/L. Освен това, редуцията на относителния риск за ИБС при изследваната с фибрати е била по-голяма при тези от тях, в които пациентите били с ниски изходни стойности на HDL-холестерола. Редуцията на абсолютния риск (клиничен ефект) е толкова по-голяма, колкото пониско е изходното ниво на HDL-холестерола. Ето защо **повишението на HDL-холестерола от ниска концентрация като <40 mg/dl до ≥40 mg/dl (1 mmol/L) е практическа цел в терапията за увеличаване на HDL. Предполага се, че това би понижало честотата на коронарните събития повече, отколкото повишаването на концентрацията на HDL, която е вече със средни или високи стойности.** За мъже и за жени е предложена една и съща прицелна стойност на HDL-холестерола. Въпреки че жените обикновено имат по-висока концентрация на HDL-холестерола от мъжете, формата на кривата HDL/риск при тях е сходна с тази при мъжете (също нелинейна), с остро покачване на коронарните инциденти при концентрация <40 mg/dl (фиг. 1).

Закljučения и препоръки

Изобилие от данни подкрепя значението на HDL-холестерола за развитието на ИБС. **Повишаването на**

ниските нива на HDL-холестерола, подобно на понижаването на LDL-холестерола, трябва да се постави като важна цел в профилактиката на ИБС, а на HDL-холестерола да се отдава значително внимание като обект на терапевтично повлияване.

Ето защо ние предлагаме следните препоръки:

1. HDL-холестерол ≥ 40 mg/dl (≥ 1 mmol/L) се препоръчва като цел при пациенти със сърдечно-съдово заболяване и при тези без такова, но с висок риск и особено при пациенти с диабет тип 2 и симптоми на метаболически синдром - най-вече с абдоминален тип затлъстяване и с високи нива на инсулин на гладно.
2. За постигане на поставените прицелни нива на HDL-холестерола е необходимо да се насърчават промените в стила на живот, включващи прекратяване на тютюнопушенето, намаляване на теглото, предимно умерен, а не нисък прием на ненаситени мазнини в диетата, както и редовни физически занимания.
3. Терапия с фибрати да се има предвид при споменатите по-горе пациенти с ниско ниво на HDL-холестерол и нискорисков LDL-холестерол, оценени под прага за назначаване на понижаваща LDL медикаментозна терапия съгласно приетите препоръки (напр. според National Cholesterol Education Program <130 mg/dl за вторичната профилактика). Ниацинът също е показан при подходящи пациенти.
4. Тези препоръки могат да се прилагат при пациенти, които не изискват терапия със статини за редуция на LDL-холестерола и при тези, които се лекуват със статини в съгласие с настоящите национални или международни препоръки.

ЕКСПЕРТНА ГРУПА ПО HDL-ХОЛЕСТЕРОЛ

Signatories: G. Assmann, Westfälische Wilhelms-Universität, Münster, Germany; C.M. Ballantyne, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA; P. Barter, Adelaide University, Adelaide, Australia; U. Beisiegel, University Hospital Eppendorf, Hamburg, Germany; B. Boland, Saint-Luc University Hospital, Brussels, Belgium; H.B. Brewer, National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland, USA; E. Bruckert, INSERM, Paris, France; R. Carmena, University Hospital, Valencia, Spain; A.L. Catapano, University of Milan, Milan, Italy; M.J. Chapman, INSERM, Paris, France; J. Davignon, Clinical Research Institute, Montreal, Quebec, Canada; J.P. Despres, Institut de Cardiologie de l'Hôpital Laval, Quebec, Canada; S. Fazio, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, USA; G. Franceschini, Università di Milano, Milan, Italy; J.C. Fruchart, Pasteur Institute, INSERM, Uille, France; A. Fuertes Garcia, Hospital Ramon y Cajal, Madrid, Spain; H.N. Ginsberg, Columbia University, New York, New York, USA; Y. Goto, Tokai University, Kanagawa, Japan; A. Hamsten, Karolinska Institute and Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden; H.N. Hodis, University of Southern California, Los Angeles, California, USA; P. Jones, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA; G. Kolovou, Onassis Cardiac Surgery Center, Athens, Greece; J.M. LaBlanche, Hôpital Cardiologie, Lille, France; P. Libby, Harvard Medical School and Brigham & Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA; M.F. Linton, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, USA; P. Marques da Silva, Nucleo de Investigacao Arterial, Lisbon, Portugal; Y. Matsuzawa, Osaka University Medical School, Osaka, Japan; D.P. Mikhailidis, Royal Free and University College Medical School, London, United Kingdom; J. Millan Nunez-Cortes, Hospital General Universitario, Madrid, Spain; J.M. Silva, Hospital da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal; L. Mosca, Columbia and Cornell Universities, New York, New York, USA; C. Packard, University of Glasgow, Glasgow, Scotland; R. Paoletti, Università di Milano, Milan, Italy; J. Plutzky, Harvard Medical School, Brigham & Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA; D.J. Rader, University of Pennsylvania Medical Center, Philadelphia, Pennsylvania, USA; K. Raslova, Bratislava, Slovakia; S.J. Robins, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA; H. Rosolova, University Hospital, Pilsen, Czech Republic; G. Ruotolo, MedStar Research Institute, Washington, DC, USA; P.M. Sacks, Harvard School of Public Health and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA; E. Schaefer, Tufts University Medical Center, Boston, Massachusetts, USA; J. Shepherd, University of Glasgow, Glasgow, Scotland; C. Sirtori, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy; V. Soska, Oddeleni Klinicke Biochemie, Brno, Czech Republic; M.J. Stampfer, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA; A. Steinmetz, Teaching Hospital, University of Bonn, Bonn, Germany; A. Tall, Columbia University, New York, New York, USA; C.E. Tan, Singapore General Hospital, Singapore; A. Tonkin, University of Melbourne, Melbourne, Australia; A. Wierzbicki, Guy's and St. Thomas' Hospitals, London, United Kingdom; P. Wilson, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA; S. Yamashita, Osaka University Medical School, Osaka, Japan; J.-R. Zhu, Shanghai Medical University, Shanghai, China.

Превод: д-р Ал. Апостолов