

# ПОВИШАВАНЕ НА СТОЙНОСТИТЕ НА HDL-ХОЛЕСТЕРОЛА И НАМАЛЯВАНЕ НА РИСКА ОТ ИБС: ПОЛЗИ ОТ ЛЕЧЕНИЕТО С НИКОТИНОВА КИСЕЛИНА

Доц. Нина Гочева

Национална кардиологична болница

Корекцията на ниските стойности на нивото на HDL-холестерола предлага алтернативен подход за редуциране на сърдечно-съдовия риск, независим от стойностите на LDL-холестерола, които могат да бъдат ниски или високи. Данни сочат, че проявите на възпаление в атероматозната плака, ниските стойности на HDL-холестерола и повишеният сърдечно-съдов риск могат да бъдат обвързани в единна връзка. Деветгодишно проучване с 245 участници от Physicians Health Study, които развиват МИ, и 372 лица, включени в контролна група без сърдечно-съдови усложнения, се фокусира върху прогностичното значение на С-реактивния протеин и нивото на HDL-холестерола. Клинично здрави мъже, позиционирани в зоната на най-високите отношения (горна третина) на общия холестерол (HDL-холестерол  $>5,01$  и С-реактивен протеин  $>1,69$  мг/л) се оказват с 4,4 пъти по-висок риск за първи миокарден инфаркт в сравнение с пациенти, разположени в долната третина. Тези данни подкрепят хипотезата за възловото значение на HDL-холестерола в генерирането на сърдечно-съдов рисков профил.

Интервенции за коригиране на нивото на HDL-холестерола показват статистически достоверна и клинично изявена редукция на честотата на сърдечно-съдовите усложнения.

Специално място в тази посока заема Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT), което показва значително намаление на риска от коронарни усложнения с 24% при пациенти, лекувани с фибрат, в сравнение с пациенти, приемали плацебо ( $p = 0,006$ ) за период от 5,1 години. Това проучване представя сериозни доказателства за значението на ниските стойности на HDL-холестерола при поддържане на риска от развитие на усложнения, особено при пациенти с преживян миокарден инфаркт и със стойности на HDL-холестерола  $<1,0$  mmol/l. Статистическият анализ доказва връзката между ниските стойности на HDL-холестерола (релативен риск 0,89,  $p = 0,02$ ) и комбинираната крайна точка за смърт от коронарна болест или нефатален МИ. Такава връзка не се открива, ако се търси за различни нива на LDL-холестерола или за триглицеридите. Тези данни подкрепят резултатите на по-ранното проучване Helsinki Heart Study, които показват, че повишаването на стойностите на HDL-холестерола е от изключително значение за благоприятната промяна на прогнозата.

В групи клинични опити се оценява значението на никотинова киселина за модифициране на сърдечно-съдовия изход, за която е известно, че оказва най-мощно действие върху повишаването на нивата на HDL-холестерола. Проучването Coronary Drug Project показва значимо подобрене на сърдечно-съдовите крайни точки, включващо 14% намаление на честотата от коронарна смърт и на миокарден инфаркт ( $p = 0,05$ ) при 4000 пациенти, преживели МИ. Най-сериозно подобрене в прогнозата се открива при пациенти, лекувани с комбинация от никотинова киселина и статин. Клиничният опит HATS проследява приложението на тази комбинация при болни с ниско ниво на HDL-холестерол ( $<0,9$  mmol/l), с или без допълнителното използване на антиоксидантна тера-

пия. След 3-годишно лечение се наблюдават ангиографски доказателства за регресия на коронарната атеросклероза и 60-90% намаление на честотата на големи коронарни усложнения ( $p = 0,03$ ). Подобруването на клиничния изход, наблюдавано в HATS, е много по-подчертано в сравнение с други проучвания, в които се изследват резултатите от приложението само на статини, само на фибрати или само на никотинова киселина.

Общо 6 са проучванията, които изследват ефектите от приложението на никотинова киселина върху прогресията на атеросклерозата, 2 от тях включват пациенти с документирана коронарна болест и ниско изходно ниво на HDL-холестерол (HATS и АРБИТЕР 2). АРБИТЕР 2 Trial (2004) изследва ефектите от 12-месечно приложение на фармакологична форма никотинова киселина с удължено освобождаване. Не се наблюдава значима прогресия на атеросклерозата при пациентите, лекувани с никотинова киселина под форма на препарат с дълго освобождаване.

Специално внимание заслужават проучванията за намаляване на риска чрез комбинирано лечение на никотинова киселина с групи антитипемични медикаменти - статини, фибрати, смоли или секвестранти на жлъчните киселини: HATS, FATS, CLAS, AFREGS, UCSF-SCOR и др. Крайният резултат, който обединява тези клинични опити, е доказателството за сигнификантно редуциране на прогресията на атеросклерозата, както и подтвържане на нейната регресия във времето. Маркирано намаление на сърдечно-съдовите усложнения (смърт, МИ или реваскуларизации във връзка с влошаваща се клиника) се открива в проучването FATS, което сравнява два лечебни режима: никотинова киселина с холестипол и ловастатин с холестипол. Максималната препоръчана доза на никотинова киселина във форма с удължено освобождаване (2000 мг) в комбинация с ловастатин, 40 мг, води до увеличение на нивото на HDL-холестерола с 29 %. Едновременно с това се установява, че същата комбинация може да доведе също така и до по-изразено понижаване на стойностите на LDL-холестерола (средно 45%), отколкото самостоятелното лечение със статин (средно 24,4%).

Няколко опита проучват продължителността на ефекта от приложението на никотинова киселина във форма с удължено освобождаване със средна дневна доза 2000 мг. Пациентите са проследявани средно 48 до 96 седмици. Данните показват значимо увеличение на стойностите на HDL-холестрола в сравнение с изходните, което се наблюдава до крайния срок на наблюдение - 96 седмици ( $p = 0,001$ ). Нивата на общия холестерол, на LDL-холестерола и на  $Cr(a)$  също се променят в позитивна посока след 48 седмица от лечението ( $p = 0,001$ ). Тази тенденция се запазва до края на наблюдението - 96 седмица. Аров показва значимо положителна динамика във всяка времева точка от проследяването (на 48 седмица - 16 % и на 96 седмица - 17%). Степената на влияние върху нивата на HDL- и LDL-холестерола, както и върху триглицеридите, при използване на комбинирана терапия (никотинова киселина и статин) се запазва в хода на лечението до края на 96 седмица.

Дислипидемията, особено ниското ниво на HDL-холестерол, е важен двигател на усложненията при пациенти с диабет тип 2. Проучвания върху приложението на никотинова киселина при тази група пациенти показват, че лечението с никотинова киселина повишава значимо и дозо-зависимо стойностите на HDL-холестерола. Синхронно с контрола върху HDL-холестерола се наблюдава намаление на стойностите на триглицеридите, както и на нивата на LDL-холестерола (средно  $p = 0,05$ ). Резултатите показват също, че нивата на HDL2-холестерол маса нарастват от 0,15 до 0,28 mmol/l. Тези стойности са значимо по-високи от наблюдаваните при лечение само с аторвастатин или при лечение с комбинация никотинова киселина и аторвастатин.

Съществуващите в момента международни препоръки все още не предвиждат включването на модификация на нивата на HDL-холестерола като първична цел на лечението. Налице са обаче достатъчно натрупани данни за важността на ролята на HDL-холестерола като фактор за формирането на сърдечно-съдов рисков профил. Включването на HDL-холестерола като една от основните цели в антитипемичното лечение със сигурност ще бъде следващата стъпка в контрола на сърдечно-съдовия риск.