

УДК 616.127+591.111.4

ЖҮРЕК ҚАНТАМЫР АУРУЛАРЫ ҚАУІП-ҚАТЕРІ - ТӨМЕНГІ ТЫҒЫЗДЫҚТЫ ЛИПОПРОТЕИДТЕРДІҢ ТӨМЕНДЕТУ СТРАТЕГИЯСЫ (ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ)

Г.Ы. Какиманова

Семей қ. ЖМЖА, Стационар алмастыру бөлімшесі

Резюме

СТРАТЕГИИ СНИЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА – ЛИПОПРОТЕИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ

Крупные исследования показали преимущества снижения уровня ЛПНП с целью уменьшения риска сердечно-сосудистых заболеваний, однако остается значительный остаточный риск, особенно у пациентов с СД. Остаточный риск возникает в основном из-за низкого уровня ЛПВП и высокого уровня ТГ. NCEP рекомендует применять фибраты или ниацин, как дополнительную терапию при комбинированной дислипидемии. Продолжающиеся исследования должны продемонстрировать преимущества применения комбинированной терапии при кардио-васкулярных заболеваниях.

Summary

STRATEGIES TO REDUCE OF CARDIOVASCULAR RISK – LYOPROTEINS OF LOW DENSITY

The main investigations show the benefits of decreasing of level LPLD to reduction the risks of cardio-vascular diseases, however, significant residual risks may stay in patients, especially with diabetes mellitus. Residual risk arises mainly at low level of LPHD and high level of TG. NCEP recommends the use of fibrates and niacin as additional therapy with combined dyslipidemia. Ongoing studies have to demonstrate the benefits of combined therapy in cardio-vascular diseases.

Науқастарға статинды ем жүргізгеннен кейінгі жүректің ишемиялық ауруларының қауіпі.

Жүргізілген зерттеулердің нәтижелері статинді қолдану көп жағдайда тиімді болғанмен, қант диабеті (ҚД) кезіндегі жүректің ишемиялық аурулар (ЖИА) тобының қауіпін толық көлемде төмендете алмайды [1, 2, 5-10]. Кардиоваскулярлық қауіп туралы Cholesterol Treatment Trialists (CTT) зерттеуінде келтірілген. Жүргізілген 14 метаанализ 90056 науқастарда ЖИА қауіпі өте жоғары деңгейде болғаны анықтап, емнің қауіпсіз және тиімді екендігін және жүрек-қантамыр ауруларының төмендегенін растады. Төмен тығыздықты липопротеид мөлшерінің 39 мг/дл дейін төмендеуі, өз кезегінде 20% адамдардың миокард инфарктынан, тәждік ревазуляризациясынан болатын өлімділіктің азаюын байқатты [15].

Атерогенді дислипидемия. Қантты диабет және метаболизмдік синдромдар - үшглицеридтің жоғарғы дәрежесімен, төмен тығыздықты липопротеид деңгейінің көтерілуімен және жоғары тығыздықты липопротеид деңгейінің төмендеуімен көрінетін атерогенді дислипидемияға байланысты [12].

Осындай дислипидемия ЖИА дамуына деген қауіпті жоғарылатады.

АҚШ-тың холестерин бойынша ұлттық білімді бағдарламасына сәйкес (NCEP ATP 3) үшглицеридтердің мөлшерінің жоғарылауы атерогенді қалдықты липопротеидтердің [3] маркері болып табылады.

Атерогенді қалдықты липопротеидтер – өте төмен тығыздықты липопротеидтер болып есептеледі.

Үшглицеридтер және өте төмен тығыздықты липопротеидтер жоғары тығыздықты липопротеидті емес холестерин түзеді. Сонымен қатар, NCEP 3 бағдарламасында жоғарғы тығыздықты липопротеидтердің холестерині - санау арқылы анықталатыны берілген. Ол үшін жоғарғы

тығыздықты липопротеидтердің холестеринін жалпы холестериннен ажыратып санап есептейді. Үшглицеридтің деңгейі >200 мг/дл болады. Атерогенді дислипидемияның барлық 3 компоненті: Жоғары тығыздықты липопротеидтердің холестерині, төмен тығыздықты липопротеидтің холестерині, үшглицерид бір – бірімен байланысты және әрқайсысы ЖИА дамуының негізгі себепші факторлары бола алады.

Төмен тығыздықты липопротеидтердің холестерині дегеніміз - төмен тығыздықты липопротеидтер мен липидті холестериннің қосындысы болып табылады. Липопротеидті холестерин-холестерин эфирі түрінде болады және олар төмен тығыздықты липопротеидтердің холестеринін түзеді. Липопротеидтер - холестерин эфирінің мөлшері мен құрамына байланысты ажыратылады. Сондықтан, ұсақ төмен тығыздықты липопро-теидтер саны қанда холестеринмен бірдей көтерілуі де мүмкін. Мысалы: ұсақ төмен тығыздықты липопро-теидтердің саны жоғары болуы да мүмкін. Осының өзі, өз кезегінде ЖИА дамуына қауіпті жоғарылатады [13].

«Жоғарғы тығыздықты липопротеидтер - липидтердің бауырға қайта өтуіне көмектеседі. Жоғары тығыздықты липопротеидтің холестерин деңгейінің төмендеуі - ЖИА ауруларының дамуына әкелетін, аса қауіпті фактор болып табылады [3]. Обсервациялық зерттеу жүргізген кезде: ЖИА дамуының қауіптілігі 2-3% төмендеуі жоғары тығыздықты липопротеид деңгейінің 1 мг/дл жоғарылауымен байланысты [14]. TNT (Treating to New Targets) зерттеуі ЖИА даму қауіптілігі төмендеген науқастар мен жоғары тығыздықты липопротеидтің деңгейі одан әрі көтерілген науқастар арасында жүргізілді [15]. Бірақ бұл механизм толық анықталмаса да жоғарғы тығыздықты липопротеид холестеринінің антиатерогенді тиімділігі, холестериннің кері транспортының, антиоксидантты

және қабынуға қарсы қасиеттерінің нәтижесі болуы мүмкін деген болжам жасалды. Сонымен қатар, холестерин эфирін тасымалдаушы ақуыздар жоғары тығыздықты липопротеидтердің холестерин бөлшегінің мөлшерін анықтауда маңызды роль атқарады [16]. Холестерин эфирін тасымалдаушы ақуыздар - бауырда синтезделетін плазманың ақуызы. Холестерин эфирін тасымалдаушы ақуыздар жоғары тығыздықты липопротеид холестериннің эфирінің жойылуын іске асырады. Нәтижесінде ЛХАТ (лецитилхолестер-олацилтрансфераза) түзіледі де холестериннің гепатоциттерден плазмаға қарай үздіксіз қозғалысы дамиды. Бұл - жоғары тығыздықты липопротеидтердің холестерин эфиріне, өте төмен тығыздықты липопротеидтар құрамына кіретін үшглицеридтердің алмасуын жеңілдетеді. Нәтижесінде өте ұсақ тығыздықты липопротеид түзіледі. Жоғары тығыздықты липопротеидтің холестериннің ұсақ бөлшектері бүйрек арқылы оңай шығарылады. Олар өз кезегінде жоғары тығыздықты липопротеидтердің холестерин бөлшегінің санының төмендеуіне алып келеді.

Үшглицеридтердің тәуелсіз болжамдық мағынасы PROVE IT-TIMI-22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infectious Therapy Thrombolysis in Myocardial Infarction) зерттеуінде анықталды [4]. Жүргізілген зерттеу стационарлық жағдайда жедел тәждік синдромы бар науқастарға жүргізілген статиндік емнің қарқындылығын көрсетеді. 2 жыл бойы бақылауға алу барысында науқастарда төмен тығыздықты липопротеидтердің холестерин деңгейі $>79\text{мг/дл}$ болуына байланысты жүрек патологияларымен ауыру жағдайлары төмендеген. Сонымен қатар, төмен тығыздықты липопротеидтер мен үшглицеридтер арасындағы байланыс анықталып, олардың әсерінен ЖИА дамуына байланысты зерттеулер жүргізілді. Бірнеше деңгейлік тексеруден кейін үшглицеридтің деңгейі $<150\text{мг/дл}$ болатын науқастар тобын үшглицеридтің деңгейі $>150\text{мг/дл}$ болатын науқастар тобымен салыстырғанда [4] ЖИА даму қаупі анықталды.

Төмен тығыздықты липопротеидтің холестеринін қалыпқа келтіруге негізделген терапия. Қант диабетінің АҚШ-тық ассоциациясы мен NCEP-ке сәйкес төмен тығыздықты липопротеид холестерині - липидті статусы қалыпқа келтірудің ең бірінші мақсаты болып табылады. Жоғары айтылғандай ЖИА дамуының қауіп факторы болып табылатын бірнеше атерогенді бөлшектер бар [3, 16]. Американдық кардиолог ұжымдары мен қант диабетінің ассоциациясының анықтауы бойынша: жүрек-қантамыр жүйелерінің аурулары мен қант диабетімен ауратын науқастардағы жүрек ауруларының қауіп факторлары - шылым шегу, АГ, генетикалық бұзылыс-тар болып табылады. Жоғары қауіп топтарының мағынасы: Төмен тығыздықты липопротеидтер $<70\text{мг/дл}$; Төмен тығыздықты липопротеидтік емес холестерин $<100\text{мг/дл}$; Аполипропротеин $\beta <80\text{мг/дл}$. Статиндер таңдау препараттары болса да комбинирленген терапия барлық липидтерді қалыпқа келтіруі мүмкін [18].

Кардиоваскулярлық қауіпті статин көмегімен модификациялау.

1. Омега-3 май қышқылдары.

2007 ж. липидтің ұлттық ассоциациясы: омега-3 май қышқылдар емі үшглицеридтердің деңгейін төмендетудегі қауіпсіз манипуляция деген қорытындыға келген [19]. Обсервациялық зерттеулер кардиоваскулярлық бұзылыстардың жақсаруын, жүрек аритмиясының төмендеуін, жүрек ауруларынан болатын кенеттен өлім және артериялық қысым азайғанын көрсетті [20]. Бірақ омега-3 май қышқылдарының үшглицерид деңгейін түсіретіні толық анықталмаған. Кейбір зерттеулер төмен тығыздықты липопротеидтің холестерин деңгейін жоғарылату, δ -3 май қышқылдарының жоғары мөлшерін қолдану арқылы іске асырылатынын көрсетеді.

JELIS (Japan Era Lipid Intervention Study) зерттеуінде статин және омега-3 май қышқылдарымен аралас емдеуді монотерапиямен салыстырды [21]. Аралас емді статинді монотерапиямен салыстырғанда тәждік патологияның 19% төмендегені бақыланды.

Ниацин.

Никотин қышқылы - жоғары тығыздықты липопротеидтің холестерин деңгейін жоғарылатудағы ең тиімді препарат болып табылады [28]. The Coronary Drug Project (CDP) жобасы 1966 жылдан 1975 жылдар аралығында рандомизирленген әдіс ретінде науқастар арасында зерттеу жүргізілді [25]. Ниацин тобында біріншілік өлімділік деңгейі төмендемеді. Бірақ ЖИА-нан болатын өлім және цереброваскулярлық патологиялар азайды.

Моностатинді терапияны комбинирленген (статин+ниацин) терапиясымен салыстырғанда, соңғысы дислипидемиялық өзгерістері бар науқастарға қауіпсіз әдіс болып табылады [22, 25]. NATS клиникалық зерттеулерінде 160 науқаста жоғары тығыздықты липопротеид төмен мөлшерде болды және төмен тығыздықты липопротеид мөлшері $<145\text{мг/дл}$ көрсетті. Тәждік ангиография негізгі визитте және соңғы 2 жылда жүргізілді. Тәждік зерттеудің соңында ангиография нәтижесінің өзгерісі біріншілік кардиоваскулярлық жағдайдың пайда болуы, яғни миокард инфаркты, өлімділік, тәждік ревааскуляризация және инсульттік жағдайлар бағаланып, авторлар төменгі тәж артериясының патологиясын емдеу барысында науқастарда атеросклероздың жеңіл регрессиясының дамуына әкеледі деген қорытындыға келді [22].

Фибраттар және фенофибраттар. Фибраттар α -рецепторларды белсендіру жолымен әсер етеді. Олар липидті метаболизмнің бірнеше аспектілерін модельдейді. Бұл экспрессия жоғарылау немесе төмендеумен жүзеге асырылады. Сонымен қатар, олар жоғары тығыздықты липидтердің холестеринінің бөлшектік санын жоғарылатады [19, 25]. Фибраттар липопротеидлипазаның синтезін жоғарылатады. Ол өз кезегінде үш глицеридтердің төмендеуін және өте төмен тығыздықты липопротеидтердің продукциясын іске асырады. Фенофибратпен терапия жөнінде FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) зерттеуінде тестілеу өткізілді [23]. Фенофибратпен терапия нәтижесінде ЖИА 11%, миокард инфаркты 24%, тәждік ревааскуляризация 21% төмендеген. Сонымен қатар, қант диабетінің ұсақ қантамырлық асқинуларға әкелуі, микроальбуминурия, диабеттік ретинопатия және ампутацияға әкелуі қарастырылды. Фенофибраттарды қолдану қант диабетімен ауратын

науқастарда травмалық емес ампутациялардың санын азайтып, фенофибраттың тиімділігін көрсетті [24].

Фибраттар мен статиндердің комбинациясы.

Фибраттардың дислипидемияның барлық аспектілеріне әсері статинмен бірге қолданса тиімділігі жоғарылайды [24]. Бірақ екі топтың дәрілері де миопатияны дамытады, яғни ол дәрілердің фармакокинетикалық әсеріне байланысты [24-25]. Фенофибраттар статиндердің метаболизміне әсер етпейне байланысты статинмен комбинациясы қауіпсіз болып келеді. NLA зерттеуі фармакокинетикалық ерекшеліктерді ескере отырып, гемфиброзил мен статиннің комбинациясын қолдануға болмайды деп есептейді.

NCEP АТP-3 2004 ж гемфиброзилден өзгеше, фенофибрат пен статин комбинациясы миоцит деңгейін көтермейтіндігін анықтады [24, 25].

Қорытынды.

Көптеген зерттеулер төмен тығыздықты липопротеидтер деңгейінің төмендеуі, жүрек қантамыр жүйесінің ауруларына қауіптің азаюына әкеледі деген. Бірақ, қант диабетімен ауратын науқастарда қауіп-қатер факторлары төмендемеген. Қосымша қауіп жоғары тығыздықты липопротеидтің төмендеуі мен үшглицеридтің жоғарылауы кезінде көрінеді. NCEP аралас дислипидемия кезінде фибрат немесе ниацинді қосымша терапия ретінде қолданғанды дұрыс санайды.

Әдебиеттер:

1. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S) // *Lancet*. 1994; 344 (8934): 1383-1389.
2. Sacks F.M. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators // *N Engl J Med*. 1996; 335 (14): 1001-1009.
3. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report // *Circulation*. 2002; 106 (25): 3143-3421.
4. Miller M. et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial // *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51 (7): 724-730.
5. Shepherd J. et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial // *Lancet*. 2002; 360 (9346): 1623-1630.
6. Sever P.S. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT_LLA): a multicentre randomized controlled trial // *Lancet*. 2003; 361 (9364):1149-1158.
7. Davidson M.H. Reducing residual risk for patients on statin therapy: the potential role of combination therapy. *Am J Cardiol*. 2005;96(9A): 3K-13K; discussion 34K-35K.

8. Collins R. et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial // *Lancet*. 2003; 361 (9374): 2005-2016.

9. Shepherd J. et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study // *Diabetes Care*. 2006; 29 (6): 1220-1226.

10. Kearney P.M. et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis // *Lancet*. 2008; 371 (9607): 117-125.

11. 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 (9493):1267-1278.

12. Garvey W.T. et al. Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance // *Diabetes*. 2003; 52 (2):453-462.

13. Otvos J.D. et al. Measurement issues related to lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol*. 2002; 90 (8A): 22i-29i.

14. Gordon D.J. et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies // *Circulation*. 1989; 79 (1): 8-15.

15. Barter P. et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events // *N Engl J Med*. 2007; 357(13): 1301-1310.

16. Berliner J.A. et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation*. 1995; 91 (9): 2488-2496.

17. Grundy S.M. Low-density lipoprotein, non-high-density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy. *Circulation*. 2002; 106 (20): 2526-2529.

18. Brunzell J.D. et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation // *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51 (15): 1512-1524.

19. Bays H.E. Safety considerations with omega-3 fatty acid therapy // *Am J Cardiol*. 2007; 99 (6A): 35C-43C.

20. Bays H.E. et al. Prescription omega_3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications // *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008; 6 (3): 391-409.

21. Yokoyama M. et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007; 369(9567): 1090-1098.

22. Brown B.G. Expert commentary: niacin safety // *Am J Cardiol*. 2007; 99 (6A): 32C-34C.

23. The Coronary Drug Project Research Group: Clofibrate and niacin in coronary artery disease. *JAMA*. 1975; 231: 360-381.

25. Ballantyne C.M. et al. Comparison of the safety and efficacy of a combination tablet of niacin extended release and simvastatin vs simvastatin monotherapy in patients with increased non-HDL cholesterol (from the SEACOAST I study) // *Am J Cardiol*. 2008; 101(10): 1428-1436.