

Zocor[®] (Simvastatin) в ежедневната практика

Д-р Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

През последното десетилетие бяха натрупани много данни за ефекта на статините върху сърдечно-съдовата болестност и смъртност. Още първите големи проучвания за техния ефект при болни с анамнеза за ИБС (4S и CARE) и без данни за коронарна болест (AFCAPS/TECHCAPS) доказаха без съмнение, че понижаването на нивото на LDL-холестерола при лечение със статини значимо намалява риска от големи сърдечно-съдови инциденти. Наскоро приключилото проучване за ефекта на simvastatin при високо-рискови пациенти (HPS) доказа благоприятните ефекти на медикамента при тези болни дори и при нормално ниски нива на LDL-холестерола. През последните години значително се разшириха нашите познания относно положителните ефекти от лечението със simvastatin и бе натрупан доказателствен материал и за другите ефекти на тези медикаменти, освен редуцията на нивото на общия и LDL-холестерола (плейотропни ефекти).

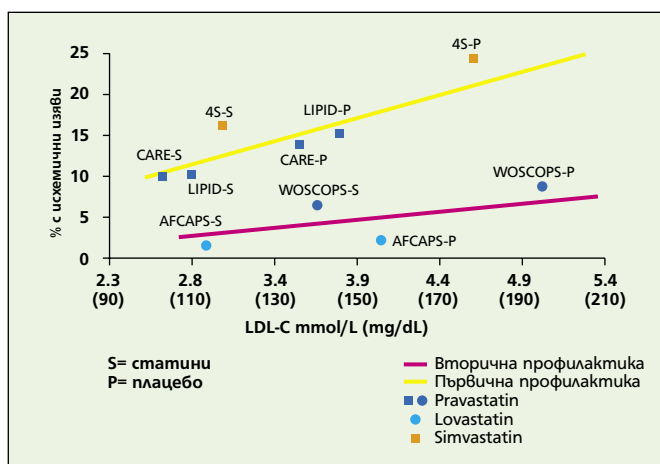
Натрупаният през последните години опит в лечението и профилактиката на сърдечно-съдовите заболявания наложи статините при голям кръг от болни. Вече не се подлага под съмнение техният ефект при лечението на хиперхолестеролемията за намаляване на риска от ИБС и други форми на атеросклеротична болест.

Първите големи проучвания бяха насочени

към пациенти (предимно мъже) с повишено ниво на LDL-холестрол, т.е. високо рискови популация за ИБС. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) доказа, че лечението на тези болни със simvastatin, 20-40 mg/ден, значимо намалява сърдечно-съдовата смъртност при болните с angina pectoris или на преживелите миокарден инфаркт. Включените в проучването пациенти бяха с общ холестерол между 5.8 и 8.0 mmol/L. Последваха много други проучвания, които доказаха резултатите от проучването 4S (фиг. 1).

През последните години се увеличиха възможностите за приложение на simvastatin. Промяна в мисленето направи проучването HPS (The Heart Protection Study), което оцени терапевтичните ефекти на simvastatin за намаляване на смъртността от ИБС при високо-рискови болни, независимо от стойностите на LDL-холестерола. Лечението на тези болни със simvastatin, 40 mg/ден, за 5.5 години намалява LDL-холестерола с 1.0 mmol/L, но редуцира миокардния инфаркт, инсулта и реваскуларизациите с ¼. Тези резултати са еднакви при различните категории болни – мъже, жени, пациенти над 70-годишна възраст, болни с "нормално" изходно ниво на LDL-холестерола (<3.1 mmol/L). Резултатите от HPS наложиха промяна в терапевтичните индикации на simvastatin.

Защо HPS е толкова важно и уникално проучване? Едно от големите открития на това изследване е доказателството за ефекта на simvastatin при болни със захарен диабет. В проучването, включило 20 536 болни, 5963 са с диабет и изходно ниво на LDL-холестерол 3.2 mmol/L. 3982 болни са били без анамнеза за ИБС, 1125 са преживелите миокарден инфаркт, 856 са били с друга форма на ИБС. Simvastatin, 40 mg/ден, понижаваше нивото на LDL-холестерола с 0.9 mmol/L и намалява големите сърдечно-съдови инциденти с 22%. При болните с диабет без предшестваща обективна коронарна болест на сърцето честотата на големите сърдечно-съдови заболявания намалява с 33%, а при тези, които са с изходно ниво на LDL-холестерола под 3.0 mmol/L – с 27%. С около ¼ е намаляването на атеросклеротичните усложнения при всички диабетици, независимо от типа и давността на диабета. След



Фиг. 1. Връзка между терапията, нивата на LDL-холестерола и риска от ИБС при болни, включени в големи клинични проучвания

анализ на резултатите и изключване на болните с лош комплайънс, в останалата група е установена редуция на инцидентите с 1/3. Петгодишното лечение със simvastatin, 40 mg/ден, при болни без сърдечно-съдово заболяване предпазва от големи сърдечно-съдови усложнения 45 болни от 1000 лекувани, а при тези 45 болни се профилактират 70 първични или последващи инциденти.

Голяма част от ефектите на статините, в частност на simvastatin, се обяснява с процесите на стабилизация на атеросклеротичната плака.

През последните две години се обръща все по-голямо внимание на биохимичните механизми, обясняващи благоприятните сърдечно-съдови ефекти на статините. Няколко изследователски колектива установиха независимо един от друг, че simvastatin, чрез серия молекулни сигнали, увеличава нивото на азотния окис и спомага за ангиогенеза *in vitro* и в експеримент със животни. Медикаментът създава нови съдови структури при липса на повишено ниво на холестерола. Ендотел-зависимата вазомоторика, профилактиката на инсулта, исхемично-реперфузионните увреди и стабилизацията на атеросклеротичната плака са повлияни благоприятно и това може да се обясни с ефекта на simvastatin чрез активиране на eNOS.

Острите коронарни синдроми се появяват при руптура на високорискова или вулнерабилна атеросклеротична плака (тип IV и Va) с последваща промяна в геометрията на плаката и тромбозирание. В коронарната патология "високорисковата плака" се нарича "вулнерабилна плака". Тези плаки обикновено са малки, меки и чувствителни на пасивно разкъсване поради високо липидно съдържание. За разлика от богатите на липиди коронарни вулнерабилни плаки, "високорисковите каротидни плаки" са по-бедни на липиди и постенотични. Напоследък се обръща изключително внимание на острите коронарни синдроми и стойностите на С-реактивния протеин (CRP). Доскоро бе известно, че статините понижават CRP през първите 8 седмици на лечение. Доказано бе, че simvastatin, 40 mg/ден, освен че понижават нивото на LDL-холестерола, намалява и концентрацията на CRP от 2.4 до 1.6 mg/L още през

първите 14 дни от началото на лечението. Изследователите на този ефект (г-р Дж. Плендж, Денвър, Колорадо) смятат, че понижаването на нивото на CRP става по механизъм, различен от механизма на понижаване на концентрацията на LDL-холестерола, и се обяснява с противовъзпалителната активност на simvastatin. Това проучване може допълнително да осветли данните за ефекта на статините при острите коронарни синдроми. Авторите дори предполагат, че този ефект на simvastatin, прилаган при болните с остър коронарен синдром, може да има същата важна роля при тях както аспирина, бета-блокери и ACE-инхибиторите.

Известна е бързата еволюция на атеросклеротичния процес при трансплантирани болни. Много ограничени са нашите познания за ефекта на статините върху еволюцията на атеросклерозата при тези пациенти. В проведено в Германия проучване върху болни със сърдечна трансплантация се установява, че 8-годишно лечение със simvastatin значително намалява съдовата болест на трансплантираното сърце, понижават LDL-холестерола, безопасно и ефективно удължава в дългосрочен план преживяемостта на болните. В групата със simvastatin 88.6% от болните доживяват до осмата година след трансплантацията спрямо 59.5% в групата с други липидопонижаващи медикаменти. Васкулопатия е доказана ангиографски при 24.4% от лекуваните със simvastatin и при 54.7% при лекуваните с други медикаменти. Счита се, че simvastatin действа по различен от липидопонижаващия си ефект, като инхибира пролиферацията на гладкомускулните клетки и намалява адхезията на моноцитите към ендотелната повърхност.

Дълго време се спекулираше с тезата, че значимото понижаване на серумното ниво на холестерола при терапия със статини може да доведе до увеличаване на честотата на злокачествените новообразувания. В представено на годишната сесия на Американската онкологична асоциация проучване се доказва, че статините намаляват релативния риск от развитие на карцином с 20%. При 79.6% от проследените болни е прилаган simvastatin.