

## РЪКОВОДНИ ПРАВИЛА ЗА ДИСЛИПИДЕМИЯ, 2016 – ПОЛЗИ ОТ КОМБИНИРАНАТА ТЕРАПИЯ

А. Постаджиян<sup>1</sup>, В. Велчев<sup>1</sup>, В. Гегусков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по кардиология, УМБАЛ “Света Анна“, Медицински университет – София

<sup>2</sup>Клиника по кардиохирургия, УМБАЛ “Света Анна“ – София

**Резюме.** В публикацията са представени най-новите ръководни насоки на Европейското кардиологично дружество за поведение при дислипидемии и при миокардна реваскуларизация, резултатите от метаанализи, касаещи ефикасността и безопасността на статиновата терапия при пациенти с исхемична болест на сърцето. Обединяващото звено във всички посочени препоръки е, че своевременната и продължителна терапия с адекватна доза статин до достигане прицелни нива на LDL холестерола е основа на съвременната кардиопротективна терапия.

**Ключови думи:** дислипидемии/терапевтично поведение, статинова терапия/ефикасност и безопасност, поведение при рискови пациенти

## THE 2016 GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA: THE BENEFITS OF COMBINATION THERAPY

A. Postadjian<sup>1</sup>, V. Velchev<sup>1</sup>, V. Geguskov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Cardiology, UMHAT Sveta Anna, Medical University – Sofia

<sup>2</sup>Clinic of Cardiosurgery, UMHAT "Sveta Anna" – Sofia

**Abstract.** The present publication presents the latest guidelines of the European Cardiology Society for conduct in dyslipidemias and myocardial revascularization, the results of metaanalyses concerning the efficacy and safety of statin therapy in patients with ischemic heart disease.

**Key words:** dyslipidemia/therapeutic behavior, statin therapy/efficacy and safety, therapeutic behavior in risk patients

През последните година бяха публикувани няколко важни документа като препоръките на Европейското кардиологично дружество за поведение при дислипидемии и при миокардна реваскуларизация, резултатите от метаанализи, касаещи ефикасността и безопасността на статиновата терапия при пациенти с исхемична болест на сърцето [1-5]. Обединяващото звено във всички посочени препоръки е, че своевременната и продължителна терапия с адекватна доза статин до достигане прицелни нива на LDL холестерола е основа на съвременната кардиопротективна терапия. Същевременно има някои новости и нюанси в контекста на необ-

ходимостта от допълнителна липидомодулираща терапия при определени групи рискови пациенти. Необходимо е новостите от тези ръководни насоки и метаанализи да се познаят с оглед ефективното им приложение в ежедневната клинична практика – табл. 1.

### Ръководни правила на ESC/EAS за поведение при дислипидемии

Съобразно ръководните правила определянето на общия сърдечно-съдов риск се основава на [2, 3, 6]:

Таблица 1. Какво намира място в ръководните правила ESC за поведение при дислипидемии 2016 г.

■ Рекласификация при бъбречна дисфункция
■ Обогадена терапевтична схема
■ Таргети на терапията в абсолютна стойност в зависимост от риска, но и процентна редукция
■ Препоръки за нестатиново лечение и лекарствени комбинации
■ Фамилна хиперхолестеролемия
■ PCSK-9
■ Статинова нетолерантност

- Данни за преживян атеротромботичен инцидент (миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, периферносъдов инцидент), както и документирани данни от инвазивни или неинвазивни тестове за атеросклеротично съдово засягане, независимо от неговата локализация

- Данни за захарен диабет първи или втори тип и бъбречно засягане

- Оценка на 10-годишния риск за първи фатален атеросклеротичен инцидент по SCORE.

#### Рискови категории и прицелни нива в хода на терапията

Съобразно получените данни, пациентите се разделят в четири рискови категории – с много висок, с висок, с умерен и с нисък сърдечно-съдов риск.

Пациентите с **много висок риск** са болните, при които се наблюдава всяко от посочените:

- Документирано сърдечно-съдово (СС) заболяване от инвазивни (коронарна ангиография) или неинвазивни тестове (компютърнотомографска (СТ) или ядрено-магнитна (ЯМР) ангиография, стрес-ехокардиография (стрес-ЕхоКГ), наличие на каротидни плаки при ехо-доплер скениране), преживян миокарден инфаркт, остър коронарен синдром (ОКС), коронарна реваскуларизация (PCI или AoCB) или други реваскуларизационни процедури (периферносъдова реконструктивна хирургия, каротидна ендартеректомия или стентирание), исхемичен мозъчен инсулт, периферносъдова болест

- Пациенти със захарен диабет тип I или II с белези на органна увреда (микроалбуминурия)

- Пациенти с хронично бъбречно засягане – скорост на гломерулна филтрация GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>

- Изчислен 10-годишен риск за фатално СС заболяване по SCORE ≥ 10%.

В групата пациенти с **висок риск** попадат:

- Пациенти със значимо повишение на отделен рисков фактор като фамилна дислипидемия, тежка хипертония или хиперхолестеролемия. За отбелязване е фактът, че диаграмите по SCORE включват стойности на систолното артериално налягане до 180 mmHg и общ холестерол до 8 mmol/l. Наличието на стойности над посочените автоматично поставя пациентите в групата с висок риск

- Изчислен 10-годишен риск за фатално СС заболяване по SCORE ≥ 5% до < 10%.

В групата с **умерен риск** попадат пациенти с изчислен SCORE ≥ 1% до < 5%. Това е може би най-многобройната група пациенти. Различни фактори, като фамилна история за преждевременна коронарна болест, абдоминално затлъстяване, ниски нива на HDL-C и повишени триглицериди, hsCRP, Lp(a), фибриноген, хомоцистеин, apoB, могат да предоставят допълнителна информация за по-прецизна оценка на риска сред тази група пациенти.

В групата с **нисък риск** попадат пациенти с изчислен SCORE под 1%.

Същевременно ръководните правила за Европейското дружество на кардиолозите препотвърждават достигането на прицелни нива на LDL-C като основен таргет на провежданите немедикаментозни мерки и лекарствена терапия. Препоръката се поддържа от резултатите от проведените широкомащабни проучвания, които установяват паралелна редукция на честотата на сърдечно-съдовите инциденти с понижаване на LDL-C. В зависимост от определената рискова категория са и новите таргети на терапията (табл. 2).

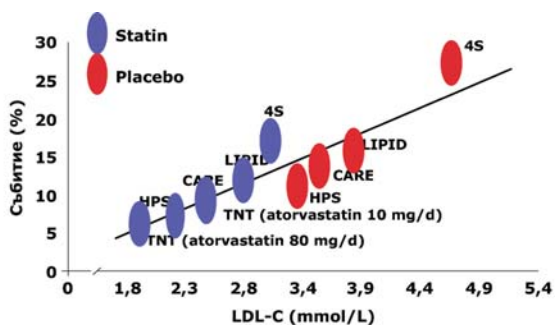
Таблица 2. Таргетни нива за LDL-C в зависимост от рисковата категория

Рискова категория	Таргетни нива за LDL-C
Много висок риск	< 1.8 mmol/L, или 50% редукция от изходните стойности на LDL-C при изходен LDL между 1.8-3.5 mmol/L
Висок риск	< 2.6 mmol/L, или 50% редукция от изходните стойности на LDL-C при изходен LDL между 2,6-5,1 mmol/L
Умерен риск	< 3 mmol/L

Новост в ръководните правила е въвеждането на прицел като абсолютна стойност, но и процентна редукция при определени изходни нива на LDL холестерола. Причина за подобно разделение е отчетената полза като редукция на сърдечно-съдови инциденти, в това число сърдечно-съдова смърт, миокарден инфаркт и мо-

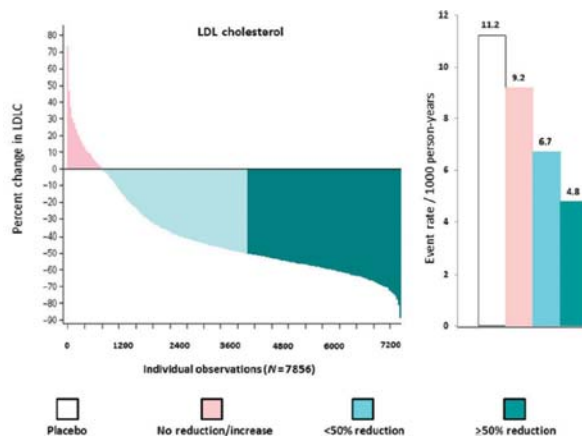
зъчен инсульт при достигане на по-ниски прицели спрямо либералното понижаване на LDL без определен таргет (фиг. 1). Важно за отбелязване е, че очакваните ползи и групите пациенти, при които подобна стратегия е препоръчвана, са тези с висок и много висок сърдечно-съдов риск. От друга страна, се натрупват все повече доказателства, че постигането на 50% редукция от изходните нива е свързано с подобряване на прогнозата на пациентите. Така например данните от проучването JUPITER недвусмислено показват най-ниска честота на последващи инциденти именно при достигната редукция на LDL над 50% спрямо изходния (фиг. 2) [18,19]. Допълнителни данни са получени и от проведени проучвания с вътресъдов ултразвук, които демонстрират, че при постигната 50% редукция от изходния LDL холестерол се спира прогресията на атеросклеротичната плака.

От вторичните цели на терапията трябва да се отбележи значението на **nonHDL-C** (комбинация от VLDL, IDL и LDL-C), особено при пациентите с комбинирана дислипидемия, захарен диабет, метаболитен синдром и хронична бъбречна недостатъчност [9, 10]. NonHDL-C може да бъде лесно изчислен като разлика между общия и HDL-C в mmol/L. Не трябва да се забравя обаче, че основният смисъл при изследване на вторични таргети е едва след достигане на прицелните стойности за LDL-C с оглед оптимизиране на липидопонижаващата терапия при пациентите с много висок или висок риск. Препоръчаните **таргети за nonHDL-C** са **< 2,6 mmol/L** при пациентите с много висок и **< 3,3 mmol/L** при пациентите с висок риск, или ориентиловъчно таргетът за LDL-C в дадената рискова група е +0.8 mmol/L.



TNT=Treating to New Targets; HPS=Heart Protection Study; CARE=Cholesterol and Recurrent Events Trial; LIPID=Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease; 4S=Scandinavian Simvastatin Survival Study.  
LaRosa JC et al. N Engl J Med. 2005;352:1425-1435.

Фиг. 1. Връзка между достигнатите нива на LDL-C и честотата на СС събития



Фиг. 2. Достигната процентна промяна на LDL-C и отношение към последващите инциденти в проучването JUPITER

### ПРАКТИЧЕСКИ ПОДХОДИ В ИЗБОРА НА СТАТИН

Както се посочва в ръководните правила на ESC, отделните статини се различават по степента на понижаване на LDL-C, като в практически аспект се препоръчва изборът на статин да е основан на необходимата редукция на LDL-C с оглед достигане и поддържане на таргетните нива за определената рискова група. В ръководните правила се предлага следната последователност в избора на статин при конкретния пациент [2, 3]:

- Оценка на общия сърдечно-съдов риск
- Информирание и включване на пациента в лечебния процес
- Идентифициране на таргетните нива на LDL-C за конкретната рискова категория
- Изчисляване на процентната редукция на LDL-C с оглед достигане таргетни нива – табл. 3.
- Избор на статин и дозировка, която да доведе до търсената редукция – фиг. 3.
- Повишаване на дозата на статина до достигане на таргетни нива
- В случай на недостигане на прицелни нива в хода на статинова монотерапия и приложени високи дозировки да се обсъдят лекарствени комбинации с други холестерол-понижаващи медикаменти.

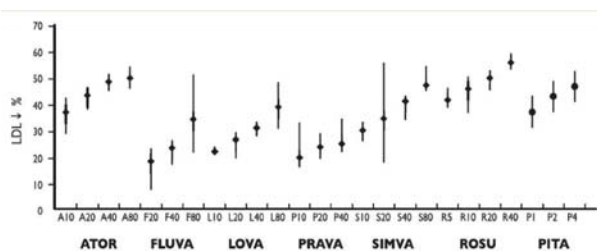
Подобен практически подход е особено актуален в светлината на докладваните резултати от проучването SERPHEUS – България, включващо данните на 2500 пациенти, получаващи с оглед първична или вторична превенция на сърдечно-съдовите инциденти медикаменти за намаляване на холестерола от най-малко 3 месеца [20]. Основна цел на проучването е да се оцени

спазването на препоръките за постигане и поддържане на LDL-C в нашата страна. Въпреки че пациентите приемат лечение за понижаване на холестерола, изследваната липидограма показва, че над половината от тях не постигат препоръчаните стойности на LDL-C. Като част от проучването е проведена анкета с лекари и пациенти, която изследва причините за непостигане на контрол на холестерола. Резултатите изтъкват значението на няколко фактора, които определят успеха на лечението, а именно:

- доброто познаване от лекаря на Европейските препоръки за контрол на сърдечно-съдовия риск
- информираност на пациента за поставените цели на лечението.

**Таблица 3. Процентна редукция на LDL-C за достигани таргетни нива като функция от изходните нива на показателя**

Изходен LDL-C		% редукция за достигане на LDL-C		
mmol/L	~mg/dL	<1.8 mmol/L (~70 mg/dL)	<2.5 mmol/L (~100 mg/dL)	<3 mmol/L (~115 mg/dL)
>6.2	>240	>70	>60	>55
5.2-6.2	200-240	65-70	50-60	40-55
4.4-5.2	170-200	60-65	40-50	30-45
3.9-4.4	150-170	55-60	35-40	25-30
3.4-3.9	130-150	45-55	25-35	10-25
2.9-3.4	110-130	35-45	10-25	<10
2.3-2.9	90-110	22-35	<10	-
1.8-2.3	70-90	<22	-	-



**Фиг. 3. Терапевтична еквивалентност на различни дозировки на статините**

### Нови данни в контекста на комбинирана антилипемична терапия

Успоредно с прилаганите нефармакологични мерки, сред лекарствените средства за лечение на хиперхолестеролемията с доказан ефект върху редукция на сърдечно-съдовите инциденти е водещо значението на хидрокси-метил-глутарил

СоА-редуктазните инхибитори (статините). При редица пациенти, като тези с много висок риск, тяхното приложение е доказано, независимо от изходните нива на LDL-C. Други групи пациенти, показани за статинова терапия, са тези с висок риск (SCORE от  $\geq 5\%$  до  $< 10\%$ ) и стойности на LDL-C над 2,6 mmol/L, както и лица с умерен риск (SCORE  $\geq 1-5\%$ ), при които LDL-C остава над 3 mmol/L, независимо от приложените немедикаментозни мерки.

Няколко нови метаанализа хвърлят допълнителна светлина върху ефикасността и безопасността на статиновата терапия при отделни клинични показания. Метаанализът на СТТ от 2010 г. включва близо 170 000 пациенти от общо 26 рандомизирани проучвания [4]. Този метаанализ допълва публикуваните през 2005 г. резултати на същия колектив за приблизително 20% редукция на съдовите инциденти (коронарна смърт, нефатален МИ, коронарна реваскуларизация или смърт) за всеки 1 mmol/L понижение на LDL-C при употребяващите статини [11]. От специален интерес за авторите е въпросът дали редукцията на LDL-C с около и над 50% от изходните нива е свързана с намаление на честотата на големите сърдечно-съдови инциденти спрямо обичайната 30-40% редукция при употреба на стандартна доза статин. Освен данните за ефикасност, е проследена и безопасността, свързана с достигане на ниски нива на LDL-C. В търсене на отговор са включени данните от 2 групи проучвания – 5 проучвания (39 612 болни) с интензивна срещу стандартна доза статин и среден период на проследяване 5.1 години и 21 проучвания (129 526 болни) на стандартна доза статин спрямо плацебо и средно 2.8-годишен период на проследяване. Публикуваните резултати са особено важни в няколко направления:

- Високите дози статин водят до допълнително понижаване на LDL-C със средно 0.51 mmol/L, което е свързано със значима допълнителна редукция на големите съдови събития с 15% ( $p < 0,0001$ ), на коронарната смъртност и на нефаталния миокарден инфаркт с 13% ( $p < 0,0001$ ), на нуждите от коронарна реваскуларизация с 19% ( $p < 0,0001$ ) и на исхемичния мозъчен инсулт с 16% ( $p = 0,005$ ).

- Установява се значима 10% пропорционална редукция на общата смъртност и 14% на смъртността, дължаща се на съдови причини за 1 mmol/L понижаване на LDL-C. Редукцията на съдовата смъртност е свързана с понижаване на смъртността, дължаща се на коронарна болест с 20% и на други сърдечни причини с 11% за 1

mmol/L понижение на LDL, без значим ефект върху смъртността, дължаща се на мозъчен инсулт или други съдови причини.

- Ефектът върху сърдечно-съдовите инциденти е значим още през първата година (12% редукция) и нараства с увеличаване на времето на приложение на статиновата терапия (~ 25% редукция за последващите години)

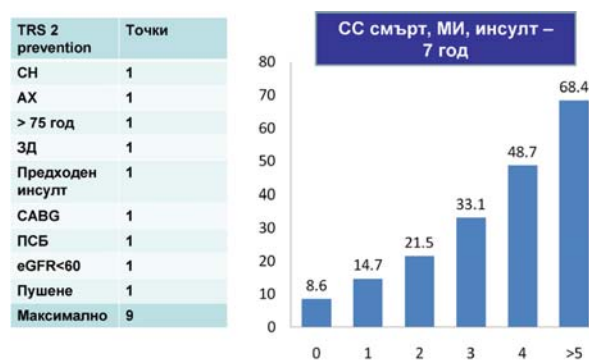
- Намалението на релативния риск от големи сърдечно-съдови събития е пропорционално на понижението на LDL-C и е налице, независимо от изходните стойности на LDL.

- Намалението на LDL-C до много ниски стойности не води до повишаване на несъдовата смъртност или честотата на карциномите.

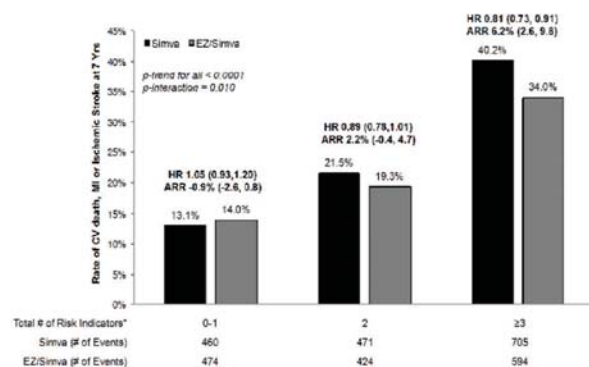
- Налице е несигнификантно повишение на честотата на рабдомиолиза единствено за сметка на високи дози Simvastatin (80 mg).

Пациентите с остър коронарен синдром са група болни с много висок риск и абсолютна индикация за провеждане на статинова терапия, независимо от изходните нива на LDL-C, с цел достигане и поддържане на таргет под 1,8 mmol/L. Именно сред тази група пациенти е доказана ползата от приложението на езетимиб в добавка към статинова терапия в рамките на широкомащабното проучване IMPROVE-IT [14, 15]. Някои нови публикации от проучването са изключително интересни в насока намиране на пациентите, при които подобна стратегия би довела до значима полза от провежданата терапия. TIMI групата въз основа на получените резултати от проучването изведе **нов рисков калкулатор** за вторична превенция на сърдечно-съдовите инциденти. Параметрите с прогностична стойност са посочени на фиг. 4 и включват история за артериална хипертония, сърдечна недостатъчност, захарен диабет, тютюнопушене, възраст над 75 години, предходен инсулт, байпас хирургия, периферна съдова бълест или изчислен eGFR < 60 ml/min. Интересен е фактът, че честотата на сърдечно-съдови инциденти – сърдечно-съдова смърт, миокарден инфаркт и нов мозъчен инсулт, нараства линейно с увеличаване на броя точки от TIMI рисковия калкулатор, като при над 5 налични фактора се достига до честота на големи инциденти от 68.4% в рамките на 7-годишен период на проследяване. Важно от клинична гледна точка е, че калкулаторът може да се използва с оглед идентифициране на пациентите, при които добавянето на езетимиб към статиновата терапия води до по-изразена абсолютна редукция от последващия риск от големи сърдечно-съдови събития, като резултатът варира от липса

на полза до абсолютна редукция от 6% (фиг. 5) [16]. Друга, по-нова публикация на същия авторски колектив изследва влиянието на предходната байпас хирургия като маркер на дифузно атеросклеротично заболяване върху ефекта от провежданата комбинирана антилипемична терапия и отново установява по-голяма полза от добавянето на езетимиб и респективно търсенето на пониски достигнати нива на LDL холестерол в дългосрочен план [17].



Фиг. 4. IMPROVE-IT – TIMI рискова скала за вторична профилактика



Фиг. 5. Ефект на добавянето на езетимиб към статин в зависимост от компонентите на TIMI рисковата скала

#### Библиография

1. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, Eur Heart J, ehy394, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>.
2. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J, 2011; 32, 1769-1818.
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. ESC Scientific Document Group; 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J, 2016, 37 (39):2999-3058.
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670-1681.

5. Patti G, Cannon C, Murphy SA et al. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention. A collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation* 2011; 123: 1622-1632

6. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007, 14 (Suppl 2):S1-S113.

7. Cooney M, Dudina A, Bacquer DD et al. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009; 16: 304-314.

8. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis*, 2009, 206: 611-616.

9. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53: 316-322.

10. Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H et al. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem*, 2009; 55: 473-480.

11. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. 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: 1267-1278.

12. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2009;338:b2376.

13. Mills EJ, Rachlis B, Wu P et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments. A network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 1769-1781.

14. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2015, 372 (25): 2387-2397.

15. Laufs U, OS Descamps, AL Catapano, CJ Packard. Understanding IMPROVE-IT and the cardinal role of LDL-C lowering in CVD prevention. *Eur Heart J*, 2014, 35 (30): 1996-2000.

16. Bohula EA, DA Morrow, RP Giugliano, et al. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69 (8): 911-921.


17. Eisen A, CP Cannon, MA Blazing et al. The benefit of adding ezetimibe to statin therapy in patients with prior coronary artery bypass graft surgery and acute coronary syndrome in the IMPROVE-IT trial. *Eur Heart J*, 2016, 37 (48): 3576-3584.

18. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet*. 2009;373:1175-1182.

19. Ray KK, Cannon CP. The potential relevance of the multiple lipid independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1425-1433.

20. Gotcheva N, Raev D, Trendafilova E et al. Assessment of lipid-lowering treatment in Bulgaria – The CEPHEUS study. *Cent Eur J Med*, 2013; 8 (5): 627-637.

✉ *Адрес за кореспонденция:*  
Проф. д-р Арман Постаджиян, дм  
Клиника по каридология  
УМБАЛ "Св. Анна"  
ул. В. Моллов" № 1  
1750 София  
e-mail: armanp@abv.bg



**Марин Мухтаров**

**КИСТНА ЕХИНОКОКОЗА. ПОДЦЕНЕНА ХРОНИЧНА БОЛЕСТ: МЕДИЦИНСКИ, ЕКОЛОГИЧНИ, СОЦИАЛНО-ИКОНОМИЧЕСКИ АСПЕКТИ**

Холотера, София, 2018 г.

В монографията „Кистна ехинококоза. Подценена хронична болест: медицински, екологични, социално-икономически аспекти“ от д-р Марин Мухтаров, дм, са представени съвременните знания за паразита *Echinococcus granulosus*, както и етиологията, епидемиологията, патогенезата, клиниката, диагностиката, лечението, епидемиологичният надзор и контрол, а също и профилактиката на заболяването кистна ехинококоза. Анализите и изводите се основават на проучванията на автора върху ендемичен за заболяването район, който включва областите Кърджали, Смолян и Хасково. По-подробно са разгледани ехографските особености на кистната ехинококоза и резултатите от ултразвуков скрининг, съчетан с имунологични изследвания. За първи път след въвеждане на здравноосигурителната система са анализирани икономическите загуби при хората в региона и в страната.

Книгата е ценна и необходима за много специалисти: общопрактикуващи лекари, хирурзи, интернисти, гастроентеролози, педиатри, паразитолози, епидемиолози, стажант-лекари, студенти от горните курсове по медицина, специалисти по медицински грижи, ветеринарни лекари.