А. Боризанова,
А. Гудев
Клиника по Кардиология, УМБАЛ „ Царица Йоанна-ИСУЛ“, Медицински университет - София

Предимства на фиксираната комбинация аторвастатин/езетимиб

Въпреки че честотата и смъртността от атеросклеротични сърдечно-съдови заболявания намалява в някои европейски държави, в други, като България, остават основна причина за заболеваемост и смъртност. Водещ атеросклеротичен рисков фактор е високият холестерол. Съвременните препоръки за лечение на дислипидемиите се фокусират върху значително по-ниски стойности на LDL-холестерола, като интензифицираният статинов режим е първо средство на избор. При недостигане на таргетни LDL-нива се препоръчва добавянето на езетимиб. Безспорно фиксираната комбинация на статин/езетимиб има предимства в постигането на таргетни нива на LDL-холестерола, има значение за придържането на пациентите към терапията и намаляване на страничните реакции, наблюдавани от високите дози статини.

ВЪВЕДЕНИЕ

Атеросклеротичните сърдечно-съдови заболявания са водеща причина за смърт[1,2]. Основен рисков фактор се явява холестеролът, като последните препоръки за лечение на дислипидемиите подчертават необходимостта от максималната му редукция[1,2]. За постигането на таргетните нива на LDL-холестерола се препоръчва интензифицирана статинова тарапия и при необходимост - добавяне на езетимиб. В случаите, когато не се постигнат очакваните резултати, е уместно включването и на PCSK9 инхибитор[1,2].

ФИЗИОЛОГИЧНИ ОСНОВИ

Холестеролът е важна съставна част на клетъчните мембрани, жлъчните киселини и стероидните хормони. Ендогенна синтеза се осъществява в черния дроб и екстрахепатални тъкани, като навлиза в кръвообращението като компонент на липопротеините или се екскретира с жлъчката, (*Фиг. 1*). Екзогенният път включва абсорбция му в тънкото черво от хранителни или жлъчни източници и навлиза в кръвообръщението като съставна част на хиломикроните[3].

МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ НА СТАТИНИТЕ

Циркулиращите плазмени нива на холестерола се получават по 2 механизма: холестеролова продукция от черния дроб и периферните тъкани и холестеролова абсорбция на хранителния и билиарния холестерол в гастроинтестиналния тракт. Синтезата започва с конверсията на ацетил-КОА в мевалонат, реакция катализирана от HMG-CoA редуктазата. Тук е мястото на действие на статините. Те инхибират холестеролова синтеза като увеличават по този начин LDL клирънса в циркулацията. Тъй като мевалоновата киселина е и прекурсор на много метаболити, инхибицията на HMG-CoA редуктазата води до плейотропни ефекти[4]. Тези благоприятни ефекти са: противовъзпалителни, антиоксидантни, подобряване на ендотелната функция, повишаване на бионаличността на азотен окис и забавяне в прогресията на атеросклеротичната плака, *Фиг. 2*.

МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ НА ЕЗЕТИМИБ

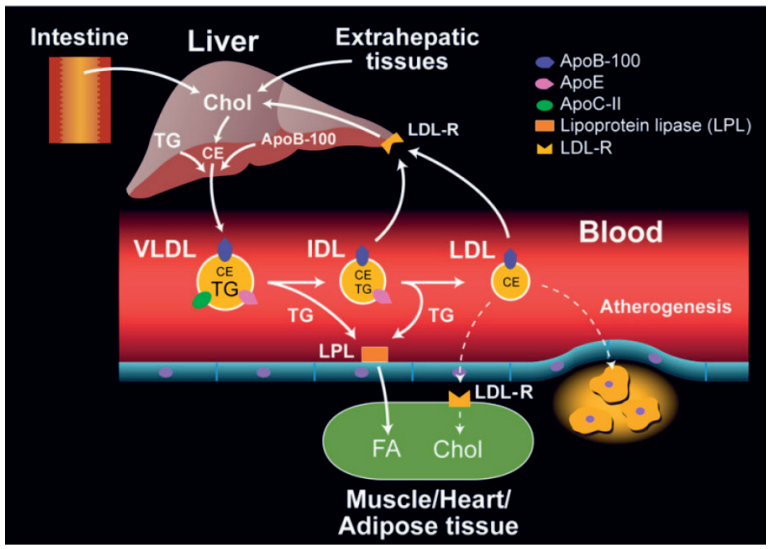
Интестиналната холестеролова абсорбция се осъществява в дуоденума и проксималния йеюнум. Хранителният холестерол е около 25%, докато останалият (билиарен холестерол) е ¾ от общия, навлизащ в тънкото черво. Холестеролът в тънкочревния лумен навлиза чрез свързване със стерол-сензиращия домейн на NPC1L1 протеина. Езетимиб инхибира интестиналната холестеролова абсорб-

ция чрез селективно блокиране на NPC1L1 протеина[5], *Фиг. 3*.

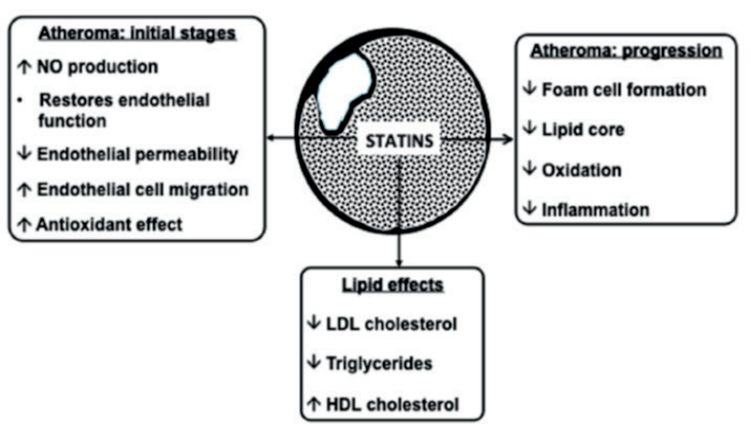
ПРЕПОРЪКИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ДИСЛИПИДЕМИИТЕ

При лечението на дислипидемиите използваме така наречения стъпаловиден подход. Той включва първоначална оценка на тоталния сърдечно-съдов риск и изследване на базовите нива на LDL-холестерола. След това се определят показанията за лекарствена терапия с дефиниране на таргетни нива на LDL-холестерола. Определя се мощен статин в максимална или толерирана от пациента доза и се проследява терапевтичният отговор. При недостигане на таргетни нива на LDL-холестерола, се включва езетимиб в комбинация със статин. И при много малка част от пациентите на следваща стъпка е добавяне на PCSK9 инхибитори[1].

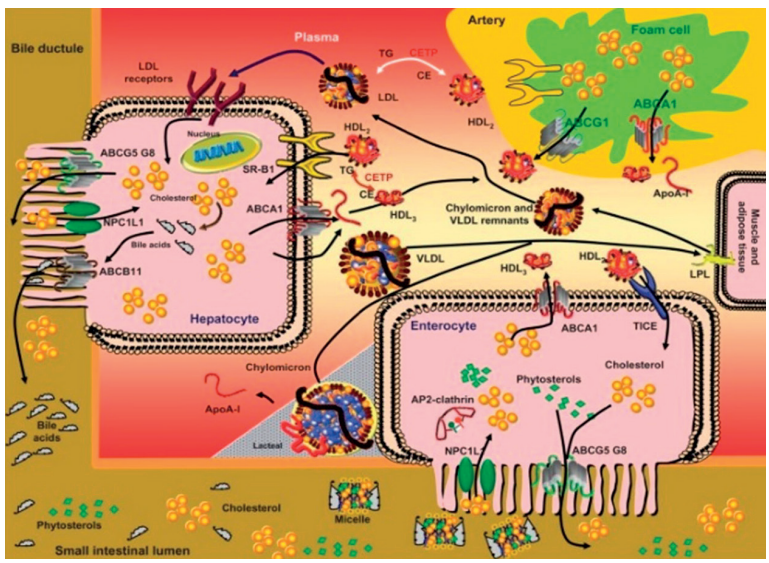
В последните няколко години се доказа, че колкото по-ниски са стойностите на LDL-холестерола, толкова по-малко сърдечно-съдови събития ще реализират пациентите[1,2]. На *Фиг. 4* е представен алгоритъм за прицелни стойности на LDL-холестерола спрямо рисковия профил на пациентите.



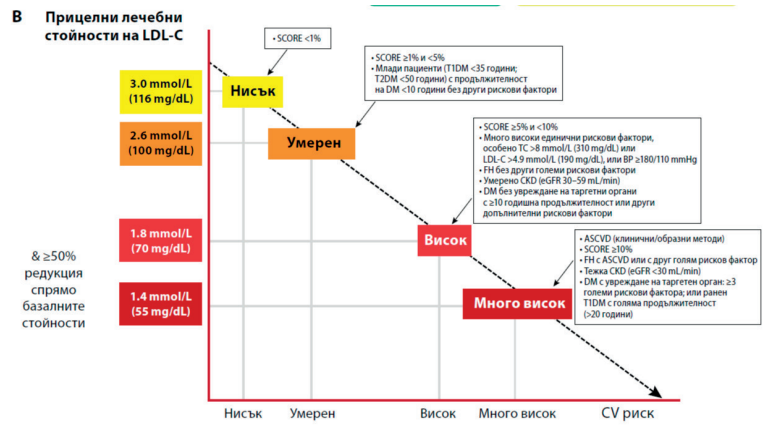
Фиг. 1
Ендогенен липопротеинов път. По Feingold KR. Introduction to Lipids and Lipoproteins[3]



Фиг. 2
Механизъм на действие на статините и плейотропни ефекти. По Climent et al. (2021) Front. Cardiovasc. Med.2021. 8:687585[4]

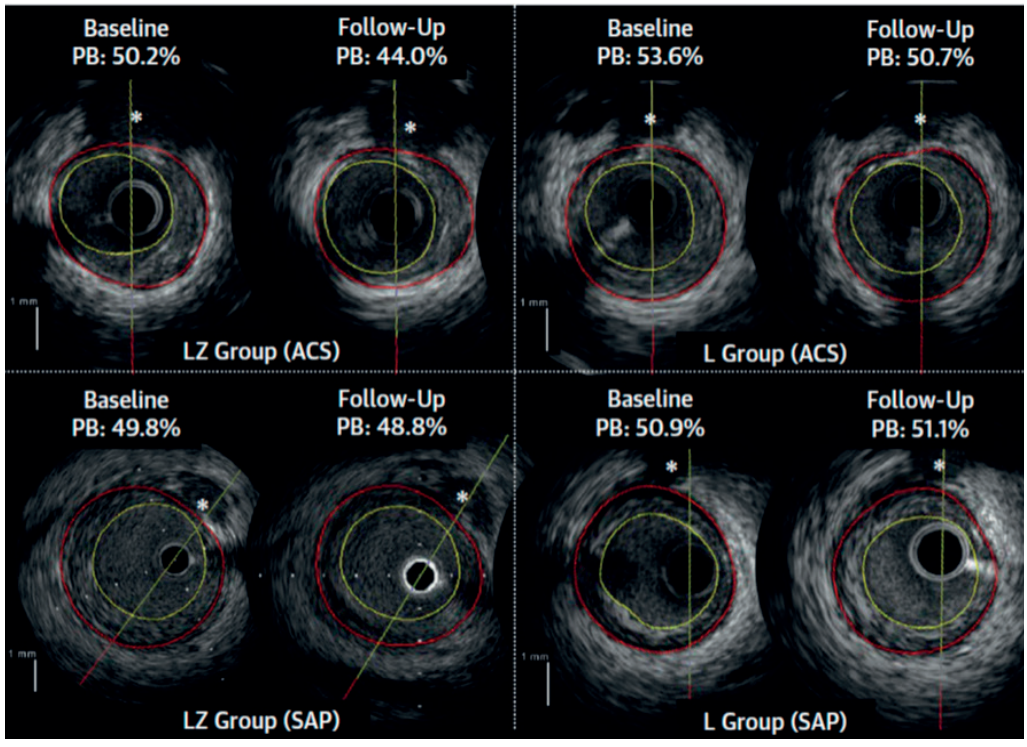


Фиг. 3
Механизъм на действие на езетимиб. По Phan et al. Vasc Health Risk Manag. 2012;8:415-427[5]



Фиг. 4
Алгоритъм за прицелни стойности на LDL-холестерола спрямо изчисления сърдечно-съдов риск. По 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[1]

Фиг. 5
Очаквана редукция на LDL-холестерола спрямо провежданата липидопонижаваща терапия. По 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[1]



Фиг. 6
IVUS изображения на едни и същи напречни срезове в началото (baseline) и при проследяването (follow-up). С жълта линия са очертани водещите ръбове на лумена, докато с червена линия е очертана външната част - еластичната мембрана. Значима редукция на площта на плаката се наблюдава в LZ-групата, в сравнение с L-групата. По Tsujita et al. J Am Coll Cardiol. 2015; 66:495–507[18]

При пациентите с много висок риск е необходима значителна редукция на LDL-холестерола. При тях са безспорни ползите от ниските нива на LDL, но това рядко може да се постигне само с монотерапия. Именно при тези пациенти е мястото на приложение на фиксираната комбинация статин/езетимиб за постигане на прицелните нива на LDL. На *Фиг. 5* е показана очакваната редукция на LDL-холестерола в зависимост от липидопонижаващото лечение.

КОГА Е ОБОСНОВАНА КОМБИНИРАНАТА ТЕРАПИЯ СТАТИН/ЕЗЕТИМИБ

Въпреки че статините са в основата на фармакологичното лечение на хиперхолестеролемията, те не са в състояние да задоволят клиничните нужди на значителна част от пациентите. Голямата вариабилност в индивидуалния терапевтичен отговор към различните статини се демонстрира в няколко проучвания[11]. Голям мета-анализ от над 32 000 пациента, лекувани с аторвастатин 10-80 мг, розувастатин 5-40 мг или симвастатин 10-80 мг показва, че стандартното отклонение на редукцията на LDL за всички статини и дози варира от 13-18%, докато процентът на пациентите със субоптимален отговор (редукция около 30% на LDL) варира от 5-53%[12]. Този непредвидим отговор към статините се предполага, че е в резултат на взаимодействие на генетични фактори и средата на живот[13,14].

Статините са добре толерирани медикаменти, но макар и рядко към тях се наблюдават странични ефекти като мускулно-свързани симптоми, повишени трансаминази. Обикновено тези симптоми се срещат при високи дози. Статиновата нетолерантност варира в различен процент, но вероятно при целенасочено разпитване на пациента, част от съобщените симптоми не биха се отнесли като последица от статинова терапия. Счита се, че не повече от 10% от пациентите, приемащи статин развиват нетолерантност към терапията. В тези ситуации преминаването към фиксирана комбинация статин/езетимиб, позволява продължаването на статиновото лечение, дори и при по-ниски дози, с доказани ползи за пациента.

Статиновата терапия носи и малък риск от развитие на захарен диабет 2 тип, но обикновено това са предразположени пациенти на умерено или високоинтензифициран статинов режим. В сравнителен анализ на 3 статинови режима (монотерапия с аторвастатин или розувастатин, или фиксирана комбинация аторвастатин/езетимиб) се установява, че комбинираната терапия е с по-добър метаболитен профил по отношение на кръвна захар, HOMA индекс, инсулинова резистентност и гликиран хемоглобин, в сравнение с монотерапията[15].

Друг проблем на монотерапията със статин е невъзможността за достигане на таргетни нива на LDL-холестерола при не малък процент от пациентите. Според данните, заложени в последните препоръки на Европейското дружество по кардиология, около 48.2% от пациентите на статинова монотерапия не достигат таргетни LDL нива, а при пациентите с много висок риск този процент е 46.8%[1]. Интензифицираната комбинирана терапия със статин/езетимиб повишава дела на пациентите, постигнали контрол на LDL-холестерола, в сравнение с пациентите на монотерапия[16].

В голям сравнителен мета-анализ на ниско/умерено интензифициран статинов + езетимиб режим и интензифициран статинов режим като монотерапия, се установява, че комбинираната терапия е по-ефективна и безопасна. От клинична гледна точка ранният избор на фиксирана комбинация е по-подходящ спрямо титриране на статиновата терапия, особено при пациенти с рискови фактори за нежелани реакции[17].

ПОВЛИЯВАНЕ НА АТЕРОСКЛЕРОТИЧНАТА ПЛАКА

Последните данни за ползите на комбинацията аторвастатин/езетимиб подкрепят приложението й за забавяне на прогресията на атеросклеротичната плака. В проспективното проучване PRECISE-IVUS участват високорискови пациенти, на които предстои коронарна интервенция за стабилна ангина или остър коронарен синдром. Назначена им е монотерапия с аторвастатин или комбинирана аторвастатин/езетимиб. Серийни волуметрични вътресъдови (IVUS) измервания са направени в началото и след 9-12 месеца терапия за оценка промяната на атеросклертичната плака в отговор на провежданата терапия. Установява се не само значима редукция на LDL-холестерола, но и значимо по-голям процент на регресия на коронарната плака в групата с комбинирана терапия – *Фиг. 6*[18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аторвастатин е един от най-изследваните статини с доказана ефективност и безопасност. Като моно- или комбинирана терапия с езетимиб има безспорни ползи в лечението на дислипидемиите. Предимствата на комбинираната терапия аторвастатин/езетимиб, в сравнение с монотерапията са няколко, а именно: повишаване на дела пациенти, достигнали таргетни LDL-нива; при пациенти със статинова нетолерантност позволява продължаване на статинова терапия; подобрява комплайанса на пациентите и е с доказан благоприятен метаболитен профил. При високорисковите пациенти с коронарна болест фиксираната комбинация аторвастатин/езетимиб води до регресия на коронарната плака.

ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА:

1. François Mach, Colin Baigent, Alberico L Catapano, Konstantinos C Koskinas et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), European Heart Journal, Volume 41, Issue 1, 1 January 2020, Pages 111–188,
2. Frank L J Visseren, François Mach, Yvo M Smulders, David Carballo et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Heart Journal, Volume 42, Issue 34, 7 September 2021, Pages 3227–3337
3. Feingold KR. Introduction to Lipids and Lipoproteins. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896
4. Climent et al. (2021) Hydrophilic or Lipophilic Statins?Front. Cardiovasc. Med. 8:687585.
5. Phan et al. Vasc Health Risk Manag. 2012;8:415-427.
6. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. J Am Coll Cardiol. 2014;64:485–94.
7. Ridker PM, Mora S, Rose L, Group JTS. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. Eur Heart J. 2016;37:1373–9.
8. Karlson BW, Wiklund O, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter P. Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2016;2(4):212–7.
9. Kim K, Bolotin E, Theusch E, Huang H, Medina MW, Krauss RM. Prediction of LDL cholesterol response to statin using transcriptomic and genetic variation. Genome Biol. 2014;15:460.
10. Postmus I, Trompet S, Deshmukh HA, Barnes MR, Li X, Warren HR, et al. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins. Nat Commun. 2014;5:5068
11. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376:1670–81.
12. Cholesterol Treatment Trialists C, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet. 2012;380:581–90
13. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2016;316:1289–97.
14. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. J Clin Pharm Ther. 2010;35:139–51.
15. Her A-Y, Kim J-Y, Kang S-M, et al. Effects of Atorvastatin 20 mg, Rosuvastatin 10 mg, and Atorvastatin/Ezetimibe 5 mg/5 mg on Lipoproteins and Glucose Metabolism. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. June 2010:167-174.
16. Foody JM, Toth PP, Tomassini JE, et al. Changes in LDL-C levels and goal attainment associated with addition of ezetimibe to simvastatin, atorvastatin, or rosuvastatin compared with titrating statin monotherapy. Vasc Health Risk Manag. 2013;9:719-727. doi:10.2147/VHRM.S49840
17. Ah Y-M, Jeong M, Choi HD Comparative safety and efficacy of low- or moderate-intensity statin plus ezetimibe combination therapy and high-intensity statin monotherapy: A meta-analysis of randomized controlled studies. 2022; PLoS ONE 17(3): e0264437
18. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K, et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. J Am Coll Cardiol. 2015;66:495–507.

TORVAZIN® PLUS

atorvastatin/ezetimib
capsule 10/10mg; 20/10 mg; 40/10 mg x30 броя

Двойна мощ в един удар!

BG 22 TRVP 002 PA, ИАЛ 21859/20.05.2022

Лекарствен продукт по лекарско предписание. Моля, преди да предпишете TorvazinPlus®, прочетете кратката характеристика на продукта (КХП).
TorvazinPlus® е запазена търговска марка на Egis Pharmaceuticals PLC.
Дата на последно одобрена КХП: 14.03.2022г.
За повече информация: **ТП ЕГИС ФАРМАСЮТИКЪЛС**
София 1113, ул. Александър Жендов №6 ет.6, тел.: 02/ 987 60 40
www.bg.egis.health

EGIS