

## Приложение на статини при пациенти с периферна артериална болест

Огнян Шербанов, Теодора Недева

**Use of statins in patients with peripheral arterial disease.** Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality in developing countries. Peripheral arterial disease (PAD) results in obstruction of the arteries of the limbs. Statin therapy has proven beneficial effects on morbidity, mortality and quality of life in these patients. Statin prescription is recommended either in conservative or surgical treatment of the PAD.

**Key words:** peripheral arterial disease, cardiovascular diseases, LDL cholesterol, statins

### ВЪВЕДЕНИЕ

Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) са водеща причина за заболяемост и смъртност в развитите страни и голяма част от разходите за здравеопазване са насочени към профилактиката и лечението на тези заболявания. Например през 2000 година сърдечносъдовите заболявания са били причина за повече от 4,35 млн. смъртни случаи в Европа с 1,9 млн. случаи в Европейския съюз, като са били причина за смърт при 43% от починалите мъже и 55% от починалите жени. Особено голяма е честотата на ССЗ в страните от Източна Европа, сред които е и България.[2] Основните коригируеми рискови фактори за атеросклеротичните форми на ССЗ включват тютюнопушене, захарен диабет (ЗД), артериална хипертония (АХ), обезитет, адинамия, психо-социален стрес както и повишените серумни нива на холестерола и триглицеридите. Последните състояния са известни като дислипидемии. [6]Колкото по-високи са нивата на общия холестерол и LDL-холестрола, толкова по-висок е рискът от заболяемост и смъртност от ССЗ. [8]

### ИЗЛОЖЕНИЕ

В групата на ССЗ, освен исхемичната болест на сърцето (ИБС) и мозъчно-съдовата болест (МСБ), попадат и заболяванията на аортата, бъбречните съдове, както и периферната артериална болест (ПАБ), засягаща съдовете на горни и долни крайници. Според някои данни в >35% от случаите има препокриване на изявите ССЗ с ангажиране на  $\geq 2$  съдови области, а в до 30% е налице самостоятелна или съпътстваща изява на ПАБ. [7]

ПАБ може да се определи като атеросклеротична обструкция на артериите на крайниците, което води до намаляване на артериалния кръвоток по време на движение и почивка. Типичните клинични симптоми на ПАБ са интермитентна болка в мускулите на крайниците при натоварването им, промяна в цвета на кожата и понижена локална температура на засегнатия крайник, крампи, изтръпване на пръстите, а в напредналите стадии- болки в покой. Обичайно ПАБ се приема за маркер за сърдечносъдови усложнения и проучвания като Cardiovascular Health Study, Framingham Offspring Study, Edinburgh Artery Study и др. са установили, че пациентите с ПАБ имат еднакъв релативен риск за сърдечно-съдова смъртност, като тези с ИБС или МСБ. [1]

Основните препоръки за консервативно поведение при пациенти с ПАБ, независимо дали е налице клинично изявена симптоматика, са сходни с тези при другите форми на изява на атеросклерозата и са насочени към модифициране на рисковите фактори чрез промяна в стила на живот (спиране на тютюнопушенето, редукция на телесното тегло, особено при BMI  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, умерена физическа активност >30мин/дневно поне в четири дни от седмицата) и медикаментозна терапия, включваща съдоразширяващи средства, антиагреганти и/или антикоагуланти, липидопонижаващи лекарства. Там, където е необходимо се

включват антихипертензивни и антидиабетни средства. При липса на успех от консервативната терапия, както и при изявена симптоматика или критични исхемии, пациентът се насочва за извършване на рavasкуларизационни процедури, без това да променя драстично приложението и останалата на немедикаментозна и медикаментозна терапия. [5]

Липидопонижаващите средства са доказали своята ефективност при вторична профилактика на сърдечно-съдови инциденти. Най-проучени и с доказан ефект са инхибиторите на 3-хидрокси-3-метил-глутарил ко-ензим А-редуктазата, известни още като статини, чиято най-голяма тежест е в снижението на серумните нива на LDL-холестерола. Извън чисто липидопонижаващия си ефект, статините притежават и важни плейотропни ефекти, като способстват за стабилизирането на атероматозните плаки, намалявайки по този начин окислението на холестерола, възпалението, както и активността на матриксните металопроотеинази и колагена, и така редуцират като цяло клетъчната смърт. [3] Това обоснова и включването на статинотерапията, като задължителен елемент от вторичната профилактика при всички пациенти със ССЗ, независимо от изходните нива на LDL-холестерола. [8]

Най-масово приложение в България имат Разувастатинът, Аторвастатинът, Симвастатинът и Флувастатинът. Ефектът на всички статини е дозозависим и според препоръките за използването им за вторична профилактика при пациенти с ПАБ, целта е снижение на LDL-холестерола до нива <2,5 ммол/л, а при пациентите с много висок сърдечно-съдов риск се целят нива <1,8 ммол/л или поне 50% редукция спрямо изходните стойности. [5]

Доказана е ползата от приложение на статини при всички пациенти с ПАБ, включително и тези в краен стадии на заболяването. През 2013 година са публикувани резултатите от проучване, сравняващо случаите на миокарден инфаркт, инсулт и смъртност, като комбинирана първична крайна цел, при проследяване средно за 409 дни на две групи пациенти с поне един епизод на критична исхемия на крайник с или без прием на статин (най-често симвастатин и аторвастатин). Критичната исхемия на крайник е била потвърдена ангиографски, с или без провеждане на допълнително ендоваскуларно лечение. Проучването показало, че в групата на приемащите статин, комбинираната крайна цел е с много по-ниска честота (18%), спрямо честотата в групата пациенти, неприямащи статин (23%), а случаите на комбинирана цел смърт или ампутация на крайник са с около 50% по-малко в първата група. Резултатите от това проучване за пореден път потвърждават ползите от приложение на статини при пациенти с ПАБ. [10]

Статиновата терапия повлиява благоприятно и неоангиогенезата чрез понижаване нивата на холестерола и намаляване на подтискащия му ефект върху формирането на нови кръвоносни съдове. Подобни изследвания има проведени при експериментални животни, но косвено се потвърждават и в резултатите от проучвания при хора с ПАБ, приемащи статин, при които нараства времето на ходене без болка. По този начин статиновата терапия, не само редуцира сърдечно-съдовите инциденти, но и подобрява качеството на живот. [1]

В последните години са налице много публикации за ползата от приложението на статините в периперативния период при пациенти, интервенирани по повод ПАБ, като на конгреса на Европейската кардиологична асоциация (ESC) през 2008 година са изнесени и резултатите от проучването DECREASE III, проведено с Fluvastatin XL и доказващо ползите от приложението му за редукция честотата на следоперативните сърдечни инциденти при високорискови пациенти, подложени на големи съдови операции. [9] По този начин статиновата терапия залегна като клас I индикация при съдови оперативни интервенции в ръководството на ESC от 2014 година за периперативните стратегии при несърдечни операции, където е посочено, че оптималният период за включването на статин е 30 дни преди операцията, а минималният такъв е 2 седмици. Също така поради липсата на

венозни форми на приложение се препоръчва използването на статини с дълъг полуживот или бавно освобождаване в стомашно-чревния тракт, каквито са Аторвастатин, Розувастатин или Флувастатин XL и повторно им включване веднага, когато е възможно следоперативно. [4]

Наред с горепосочените доказателства за ползата от статиновата терапия при ССЗ се появиха нови публикации в специализирани медицински издания, като *Journal of the American Medical Association*, показващи, че добавянето на дълговерижни омега-3 мастни киселини към останалата терапия не намалява допълнително сърдечно-съдовия риск, като липсва статистическа разлика в честотата на сърдечно-съдова заболяемост и смъртност при петгодишно проследяване на пациентите.[11] Подобни резултати противоречат на публикувани по-рано съобщения и показват най-малкото несигурните ползи от употребата на хранителни добавки с омега-3 полиненаситени мастни киселини при пациенти с висок сърдечно-съдов риск на фона на все по-нарастващите им продажби.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Статиновата терапия е с доказани благоприятни ефекти върху заболяемостта, смъртността и качеството на живот при пациенти със сърдечно-съдови заболявания. Ефекта на статините е дозозависим, като отделните статини в еквивалентни дозировки достоверно снижават нивата на LDL-холестерола. Пациентите с установена вече ПАБ задължително трябва да приемат статин, независимо от серумните нива на холестерола, като приемането на други липидопонижаващи средства трябва да се прилага само при противопоказания за статинова терапия или като допълнение към нея.

### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Владимирова-Китова Л. Статини при специални популации. *Мединфо* 2012, година XII, бр.1:21-31.
- [2] Георгиев Б, Караславова Е, Гочева Н. Познаване на параметрите на липидния риск и контрол на липидните нарушения в реалния живот според международните препоръки. *Наука кардиология* 2012; година 13; брой 1: 4-24.
- [3] Шербанов О, Тишева С. Периоперативна медикаментозна стратегия за редукция на риска от сърдечно-съдови усложнения при несърдечни съдови операции. *Българска кардиология* том XVIII, 2012;бр.2;12-20.
- [4] ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery:cardiovascular assessment and management. *European Heart Journal* (2014) 35, 2383–2431, doi:10.1093/eurheartj/ehu282
- [5] ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *Eur Heart J* 2011. doi:10.1093/eurheartj/ehr211
- [6] Lewington S, Whitlock G et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829-1839.
- [7] Ness, Aronow. Overlap of Atherosclerotic Diseases. *JAGS* 1999;47:1255-56.
- [8] Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*(2012)33,1635–1701. doi:10.1093/eurheartj/ehs092
- [9] Schouten O, Boersma E, et al. Fluvastatin XL use in association with improved cardiac outcome after major vascular surgery. Results from a randomized placebo controlled trial: DECRAESE III. *Eur Heart J* 2008; 29 (abstract supplement)(Hotline session ESC).
- [10] Westin G, Armstrong E et al. Association between statin medication and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival rates in

patients with critical limb ischemia. Online first. J Am Coll Cardiol 2013; doi:10.1016/j.jacc.2013.09.073

[11] Writing Group for the AREDS2 Research Group, Bods D, Harington M, Worrall B et al. Effect of long-chain omega-3 fatty acids and lutein/zeaxanthin supplements on cardiovascular outcomes, JAMA Intern Med 2014;174(5):763-71.

**За контакти:**

Д-р Огнян Шербанов, Кардиологично отделение, МБАЛ-Русе, тел:082 887 337, e-mail: bat\_ogan@abv.bg

Д-р Теодора Недева, д.м., началник ОАИЛ, МБАЛ – Русе - АД, тел.: 082-887 430, e-mail: teddy\_nedeva@yahoo.com

**Докладът е рецензиран.**