

Kan högre HDL-kolesterol förebygga hjärtsjukdom ännu bättre?

Kombinationen av statiner–nikotinsyra höjer HDL och sänker LDL



LARS A CARLSON, professor emeritus, Konung Gustaf V:s forskningsinstitut, Karolinska

institutet, Stockholm
lars.a.carlson@bredband.net

Vid kardiovaskulära sjukdomar på aterosklerotisk bas finns multipla såväl genetiska som miljömässiga riskfaktorer. Stort intresse fokuseras för närvarande på lipidernas patogenetiska roll, kanske framför allt när det gäller prevention av aterosklerotiska hjärt–kärlsjukdomar.

Tillkomsten på 1980-talet av statinerna som effektiva och relativt biverkningsfria läkemedel för sänkning av LDL-kolesterol revolutionerade såväl den primärpreventiva som den sekundärpreventiva behandlingen av kardiovaskulära sjukdomar.

Det verkliga kliniska genombrottet kom i mitten av 1990-talet med den skandinaviska 4S-studien (Scandinavian simvastatin survival study). Studien visade att under fem års behandling med simvastatin hos 4 444 patienter med kranskärlssjukdom sjönk totalcholesterol med i genomsnitt 25 procent (från 6,8 mmol/l till 5,1 mmol/l) och LDL-kolesterol reducerades med 35 procent, varvid totalmortaliteten minskade med 29 procent och mortaliteten i kranskärlssjukdom med 41 procent [1].

Liknande resultat har sedan upprepats i stora studier med LDL-sänkande behandling med statiner, t ex i HPS (Heart protection study) omfattande 20 536 högriskpatienter [2] och i CARDS (Collaborative atorvastatin diabetes study) med 2 838 patienter med typ 2-diabetes och utan känd kardiovaskulär sjukdom [3].

Med den massiva evidens som nu finns är sekundärprevention av aterosklerotiska hjärt–kärlsjukdomar med statiner allmänt accepterad för såväl yngre som äldre, kvinnor som män, diabetiker som icke-diabetiker och vid både höga och »normala« kolesterolvärden.

Ju lägre, desto bättre

Diskussionen är inte längre fokuserad kring »behandling av högt kolesterol eller ej«, utan den berör nu frågeställningen »ju lägre LDL-kolesterol, desto bättre«.

Denna frågeställning har belysts och diskuterats i Läkartidningen av Anders G Olsson [4, 5]. I sin senaste artikel har han efter sin granskning av prövningarna TNT (Treating to new targets), IDEAL (Incremental decrease in end points through aggressive lipid lowering) och CTT (Cholesterol treatment trials) kommit fram till att »lägre LDL-kolesterol är bättre«. Hur detta skall åstadkommas diskuterar han inte.

För patienter med »normala« till måttligt höga värden på LDL-kolesterol – 2,5–3,5 mmol/l (lipidprofil: S-kolesterol 5–6 mmol/l, HDL-kolesterol 1,5 mmol/l, triglycerider <2 mmol/l och LDL-kolesterol 2,5–3,5 mmol/l) – går det vanligtvis att uppnå ett LDL-kolesterolvärde på 2 mmol/l eller lägre med statinbehandling.

Vid högre LDL-kolesterolvärden – 4,5–5,5 mmol/l (lipidprofil: S-kolesterol 7–8 mmol/l, HDL-kolesterol 1,5 mmol/l, triglycerider <2 mmol/l och LDL-kolesterol 4,5–5,5 mmol/l), eller ännu högre som vid familjär hyperkolesterolemi – måste man ofta använda kombinationsbehandling med statiner plus endera ezetimib (10 mg/dag), nikotinsyra (1–2 g/dag) eller resiner.

Statiner hörnsten vid sekundärprevention, men det räcker inte

Det blåser dock nya, friska vindar på lipidfronten när det gäller prevention av hjärt–kärlsjukdom. Det har från flera håll påpekats att de kliniska vinsterna med statinbehandling endast resulterar i en reduktion av mortalitet/morbiditet kring 25–35 procent [6–9].

Detta innebär att 65–75 procent av nya kardiovaskulära händelser inte kan förhindras med statinbehandling i högriskpopulationer – ett oacceptabelt faktum.

Nya riskfaktorer och behandlingsprinciper måste komma fram. Mycket talar för att HDL är en viktig kandidat för detta, kanske främst eftersom lågt HDL-kolesterol är en kraftig riskfaktor för hjärt–kärlsjukdom. HDL har en rad egenskaper som gör det till en attraktiv kandidat för prevention av ateroskleros-sjukdomar.

Främst bland dessa står HDLs aktiviteter för transport av kolesterol från perifera vävnader, även artärvägg och dess kolesteroladdade makrofager (skumceller), till levern för exkretion, s k omvänd kolesteroltransport (reverse cholesterol transport [RCT]).

Av betydelse är troligen också HDLs antiinflammatoriska, antioxidativa, antitrombotiska och endotelstabiliserande effekter [10].

Lågt HDL-kolesterol en riskfaktor

Epidemiologiska och prospektiva studier har klart visat att lågt HDL-kolesterolvärde är en riskfaktor för ateroskleros och den

SAMMANFATTAT

Reduktion av riskfaktorn LDL-kolesterol med statinbehandling vid sekundärprevention av kardiovaskulära sjukdomar är förstahandsterapi baserad på överväldigande evidens.

Behandling med statiner minskar antalet nya hjärt–kärlhändelser med 25–35 procent. Vid sekundärprevention kan statinbehandling således inte förhindra uppkomst av 65–75 procent nya kardiovaskulära händelser.

Aggressiv sänkning av LDL-kolesterol med statiner torde

inte kunna ge väsentligt bättre resultat.

Lågt HDL-kolesterol är en väsentlig riskfaktor för aterosklerotiska hjärt–kärlsjukdomar. Nyliga studier från mindre material antyder att kombinationsbehandling med LDL-sänkaren statin och den kraftiga HDL-höjaren nikotinsyra kan ge betydligt bättre resultat vid sekundärprevention än enbart statinbehandling vad gäller såväl morbiditet/mortalitet som regress av kranskärlsateroskleros.

vanligaste lipidrubningen vid såväl prematur som geriatrisk hjärt-kärlsjukdom [6].

Internationellt används benämningen »the protective HDL« [11]. Med data från stora amerikanska studier har det beräknats att en minskning av HDL-kolesterol med 1 procent ökar risken för kranskärlssjukdom med 1–3 procent.

Nikotinsyra höjer HDL-nivån kraftigt

Förbättrade livsstilsfaktorer som rökstopp, viktminskning och ökad fysisk aktivitet medför en höjning av HDL-kolesterol i storleksordningen endast 5–10 procent, men sådana förbättringar har ju andra mer positiva effekter.

Av tillgängliga lipidmodifierande läkemedel ger nikotinsyra den klart bästa ökningen av HDL-kolesterol, i storleksordningen 20–30 procent, medan statiner och fibrater ökar HDL-kolesterol endast 5–10 procent.

Studier från senare delen av 1900-talet har visat att nikotinsyrabehandling vid sekundärprevention i monoterapi såväl som kombinationsbehandling med resiner/fibrater minskar morbiditet/mortalitet i hjärt-kärlsjukdomar och resulterar i regress av kranskärlsateroskleros [12].

Under detta sekel har en välkontrollerad sekundärpreventiv studie, HATS (HDL atherosclerosis treatment study), med inriktning mot lågt HDL-kolesterol publicerats [13]. I denna behandlades patienter med koronarsjukdom och lågt HDL-kolesterol men normalt LDL-kolesterol med kombinationen statiner plus nikotinsyra. LDL-kolesterol och triglycerider minskade med 42 procent respektive 36 procent, och HDL-kolesterol ökade med 26 procent. Kardiovaskulära händelser minskade under den treåriga behandlingen med 60–90 procent jämfört med placebo. Uppmätt koronarstenos ökade med 3,9 procent i placebogruppen och minskade med 0,4 procent hos de aktivt behandlade.

Dessa resultat av kombinationsbehandling med statiner och nikotinsyra är betydligt bättre än de som erhållits med enbart statiner, såväl kliniskt som angiografiskt och lipidmässigt. HATS är en liten studie, och resultaten behöver verifieras, vilket kommer att ske i den av amerikanska NIH (National Institutes of Health) sponsrade studien AIM-HIGH (Atherothrombosis intervention in metabolic syndrome with low HDL-C/high triglyceride and impact on global health outcomes) (se nedan).

Nikotinsyra på toppen av statiner hejdar kärlförändringar

Nikotinsyra i gramdoser är ett suveränt lipidläkemedel som sänker alla aterogena lipoproteiner (VLDL, LDL, small dense LDL, Lp[a]) och som mer än något annat tillgängligt läkemedel höjer det skyddande HDL.

Den karakteristiska biverkan med flush har dock gjort att det används i ganska ringa utsträckning. Tillkomst av ett nikotinsyradepåpreparat (Niaspan), som ger mindre flush men lika goda lipideffekter som vanlig nikotinsyra (Nicangin, nu utgången) [14], har gjort att större kliniska prövningar av nikotinsyra påbörjats.

Bra exempel är de viktiga, men relativt små ARBITER 2- och 3-studierna (Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol), som påvisat kliniskt gynnsamma effekter av nikotinsyradepåpreparat på tjockleken av intima-media i karotis (CIMT, carotid intima-media thickness). CIMT är nu accepterad som en kardiovaskulär surrogatmarkör [15].

I ARBITER 2 rekryterades patienter av båda könen med kranskärlssjukdom som behandlades med statiner (framför allt simvastatin i dos 20 mg eller högre) sedan i genomsnitt fem år [16]. Alla hade LDL-kolesterol <3,4 mmol/l och HDL-kole-

sterol <1,16 mmol/l. Under fortsatt statinbehandling randomiserades patienterna till att dessutom få placebo eller nikotinsyra (Niaspan 1 g på kvällen) under ett års tid. Jämfört med placebo ökade nikotinsyratillägget HDL-kolesterol 21 procent, LDL-kolesterol förändrades inte, och triglycerider sjönk marginellt. CIMT ökade signifikant i placebogruppen (dvs de som behandlades med enbart statiner) men visade ingen progress i nikotinsyragrupperna (dvs de som fick statiner plus nikotinsyra). Kärlförändringarna som progredierade med statinbehandling hade alltså bromsats med nikotinsyratillägget.

I ARBITER 3-studien erbjöds alla patienter i ARBITER 2-behandling med nikotinsyra (Niaspan 1 g dagligen) på toppen av fortsatt statinbehandling i ytterligare ett år [17]. Tillägget av nikotinsyra till pågående och fortsatt statinterapi ledde till ökning av HDL-kolesterol med 24 procent. Vid studiens slut hade CIMT minskat signifikant – ett tecken på att kombinationsbehandlingen med statin och nikotinsyra gav regression av ateroskleros.

rHDL-infusion höjer HDL

Det är omöjligt att från tillgängliga läkemedelsprövningar, där man uppnått bra öknings av HDL-kolesterol, kunna säga hur mycket av de gynnsamma kliniska effekterna som beror på den HDL-höjning som nikotinsyrabehandlingen medfört, eftersom behandlingen samtidigt leder till andra lipidförbättringar, framför allt sänkning av LDL-kolesterol.

En selektiv ökning av HDL har åstadkommit genom infusion av rekonstituerat »syntetiskt« HDL (rHDL). Med rekombinant apo A-I, HDLs huvudsakliga protein och en aktiv transportör av kolesterol, och fosfolipidemulsioner har man framställt rHDL, som har infunderats till patienter.

Engångsinfusion av det kolesterolfria rHDL leder till en ökning av HDL-kolesterol inom en timme, och den varar i tre dygn som ett tecken på mobilisering av vävnadskolesterol till de cirkulerande rHDL-partiklarna [18].

Fyra patienter med obehandlad hyperkolesterolemi erhöjld en liknande engångsinfusion av rHDL. Under en dryg vecka efter infusionen ökade sterolutsöndringen i genomsnitt cirka 500 mg/dag, vilket visar att infusionen av rHDL inte enbart höjt HDL-kolesterol utan även resulterat i en ökning av RCT [19].

Patienter med akut koronart syndrom behandlades med engångsinfusioner av rHDL som rekonstituerats med rekombinant apo A-I Milano en gång i veckan under fem veckor. Volym av koronar ateroskleros, som bestämdes med intravaskulärt ultraljud, minskade signifikant i rHDL-gruppen men var oförändrad i placebogruppen.

En ljusnande framtid

En stor sekundärpreventiv studie (AIM-HIGH) med över 3 000 patienter har just startat med stöd av NIH. Två behandlingsgrupper ingår: 1) simvastatin och 2) simvastatin plus Niaspan.

Denna studie kommer att ge svar på frågan om behandlingen i grupp 2 är överlägsen den i grupp 1 vad gäller prevention av hjärt-kärlsjukdom vid sannolikt lika LDL-nivåer i grupperna 1 och 2 men högre HDL-nivå i grupp 2. Fast vi får förstås vänta några år.

Parallellt med AIM-HIGH pågår intensiv, avancerad forskning kring nya läkemedel, som kan höja HDL-kolesterol och komma till nytta vid prevention av hjärt-kärlsjukdom. Inhibitorer till CETP (cholesteryl ester transfer protein) är redan långt framme i kliniska prövningar och har visats ha kraftig HDL-kolesterolhöjande effekt. Studier med rHDL pågår. En intressant grupp av nya substanser är »apo A-I mimetic peptides« (A-I-härmare), små syntetiska peptider som har domä-

ner som liknar apo A-I:s amfipatiska domäner. En av dessa, D-4F, har djurexperimentellt mycket intressanta effekter, höjer HDL-kolesterol och motverkar ateroskleros, och den kan även ges peroralt.

Således har vi all anledning att tro på en ljusnande framtid vad gäller prevention av de aterosklerotiska hjärt-kärlsjukdomarna – en kombinationsbehandling kanske kan sänka LDL och höja HDL.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4 444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
2. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
3. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
4. Olsson AG. TNT-studien ger skjuts i debatten om högdos statiner. Lägre LDL-kolesterolvärde minskar kardiovaskulär risk ytterligare. *Läkartidningen*. 2005;102:1393-4.
5. Olsson AG. Lägre LDL-kolesterol är bättre. Sikta på 2 mmol/l i sekundärpreventiv behandling. *Läkartidningen*. 2006;103:22-3.
6. Chapman MJ, Assmann G, Fruchart JC, Shepherd J, Sirtori C. Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid – a position paper developed by the European consensus panel on HDL-C. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:1253-86.
7. Chapman MJ. Beyond the statins: new therapeutic perspectives in cardiovascular disease prevention. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;18:135-9.
8. Kastelein JJP. Future strategies in the management of dyslipidemia. *Future Cardiology*. 2005;1:1-4.
9. Myers CD, Kashyap ML. Pharmacologic augmentation of high-density lipoproteins: mechanisms of currently available and emerging therapies. *Curr Opin Cardiol*. 2005;20:307-312.
10. Barter PJ. Cardioprotective effects of high-density lipoproteins. The evidence strengthens. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1305-6.
11. Carlson LA, Grundy SM. The protective HDL-cholesterol. London: Science Press Ltd; 2001.
12. Carlson LA. Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. *J Int Med*. 2005;258:94-114.
13. Brown GB, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JC, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*. 2001;345:1583-92.
14. Carlson LA. Niaspan, the prolonged release preparation of nicotinic acid (niacin), the broad spectrum lipid drug. *Int J Clin Pract*. 2004;58:706-13.
15. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotis arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med*. 1998;128:262-9.
16. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation*. 2004;110:3512-7.
17. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HY. ARBITER 3: Atherosclerosis regression during open-label continuation of extended-release niacin following ARBITER 2. *Circulation*. 2005;112:II-179.
18. Carlson LA. Effect of a single infusion of recombinant human proapolipoprotein A-I liposomes (synthetic HDL) on plasma lipoproteins in patients with low high-density lipoprotein cholesterol. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 1995;5:85-91.
19. Eriksson M, Carlson LA, Angelin B. Stimulation of faecal steroid excretion after infusion of recombinant apo A-I Milano. Potential reverse cholesterol transport in humans. *Circulation*. 1999;100:594-8.
20. Nissen SE, Tsunoda T, Tuscum EM, Schoenhaugen P, Yasin M, Eaton GM, et al. Effect of recombinant apo A-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2292-300.

annons