

# Ефекти на аторвастатин върху различните етапи на атерогенезата

Д-р Борислав Георгиев, г-р Атанас Генов, г-р Иван Иванов

Национална кардиологична болница

Инхибиторите на 3-хидрокси-3-метилглутарил-ко-ензим А-регулкатаза (HMG-CoA) – статините, понижават ефективно нивото на холестерола, свързан с липопротеините с ниска плътност (LDL-C), а така също редуцират известните рискови фактори за развитие на атеросклероза и нейните клинични изяви.<sup>1</sup> Въпреки че имат общ механизъм на действие – инхибиция на HMG-CoA-регулкатаза, ензим, отговорен за каталитичното превръщане 3-хидрокси-3-ментилглутарата в мевалонат (ранна скоростно-определяща реакция в биосинтетичния път на холестерола), различията в молекулната структура на отделните представители на класа определят сизнификантните разлики в техните фармакокинетични качества, мощността на ефекта им, потенциала им за лекарствени взаимодействия и др.<sup>2</sup> Наскоро проведени проучвания потвърдиха разликите между отделните статини по отношение на способността им да забавят прогресията на атеросклерозата, която не може да се обясни единствено с редукцията на нивото на LDL-C.<sup>2</sup> Все повече данни се натрупват в подкрепа на тезата, че антиатерогенното действие (еден от т. нар. плеiotропни ефекти на статините), което включва ендотелни, противовъзпалителни и антиоксидантни ефекти, може да определя различията в клиничните им ефекти.<sup>2,3</sup>

Що се отнася до плеiotропните ефекти на статините, трябва да бъде отбелязано, че те могат да имат и негативен потенциал. За множество системни ефекти се допуска отчасти неблагоприятното им действие. Така например, миотоксичността варира от умерена миопатия до рядка, но фатална форма на рабдомиолиза<sup>4</sup> и се смята за нежелан ефект на статините.<sup>5</sup> Трябва също да се подчертае, че наличието и/или клиничната значимост на плеiotропните ефекти на статините остава противоречив въпрос.<sup>6</sup> Смята се, че някои от плеiotропните ефекти на статините могат да се дължат на понижението на нивото на LDL-C или групи атерогенни липопротеини.<sup>7</sup> В подкрепа на това схващане са и резултатите от нов регресионен мета-анализ на данните от проучвания, изследващи ефектите на статините върху коронарната болест на сърцето и групи интервенции, свързани с модулация на нивото на LDL-C, които потвър-

диха наличието на зависимост между понижението на нивото на LDL-C и редукцията на риска.<sup>8</sup>

## Ефекти на аторвастатин върху дебелината интима-медия на каротидните артерии и еволюцията на атеросклеротичната плака

Проучвания на ефектите на аторвастатин върху развитието на атеросклероза акцентират върху две важни стъпки на атеросклеротичния процес: 1) повишение на дебелината интима-медия (IMT) на каротидната артерия, за което се счита, че характеризира първия етап от съдовото увреждане, и 2) въздействие на еволюцията на атерома в по-напреднал етап на съдовото увреждане.

Тъй като IMT на каротидната артерия се смята за предиктор на сърдечно-съдовото заболяване,<sup>9</sup> ефектът на аторвастатин върху този параметър е обект на интерес на множество проучвания. Проучването ASAP (Atorvastatin and Simvastatin on Atherosclerosis Progression) изследва ефектите на агресивната спрямо конвенционалната липидопонижаваща терапия върху прогресията на атеросклерозата при фамилен хиперхолестеролемия.<sup>10</sup> Проучването е рандомизирано, двойно-сляпо, с 2-годишна продължителност и сравнява терапията с аторвастатин 80 mg дневно и терапията със симвастатин 40 mg дневно при 325 пациенти. Наблюдавана е сизнификантна редукция на IMT на каротидната артерия по време на периода на проследяване в групата на аторвастатин (-0.031 mm;  $p < 0.0017$ ), докато в групата на симвастатин IMT е нараснал (+0.036 mm). В края на 2 година понижението на IMT корелира с процентното понижение на плазменото ниво на LDL-C ( $r = 0.14$ ;  $p = 0.01$ ).<sup>10</sup>

Подобни са резултатите от проучване, сравняващо ефективността на терапията с аторвастатин, 80 mg дневно, и правастатин, 40 mg дневно, при пациенти с подлежаща коронарна болест на сърцето или пациенти с много висок риск за развитие на сърдечно-съдови инциденти.<sup>11</sup> В това проучване се наблюдава сизнификантна регресия на каротидната IMT (-0.034 mm) 1 година след началото при пациенти на терапия с аторвастатин в

сравнение с повишение на IMT (+0.025 mm) в групата на терапия с правастатин. Терапията с аторвастатин води и до сигнификантна редуция на нивото на LDL-C ( $p < 0.0001$ ) и C-реактивния протеин (CRP).<sup>11</sup>

Проучванията на ефектите на статините върху еволюцията на атерома са свързани със затруднения поради ограничението на наличните техники за прецизна оценка на атеросклеротичните плаки *in vivo*. Най-често използваните методи за оценка на наличните плаки в артериите е коронарната ангиография, но тя има ограничен капацитет за количествено характеризирани на лезиите. По-често за получаване на триизмерни образи на атероматозните плаки се използва интраваскуларната ехография (IVUS). Тази техника е използвана за оценка на процентната промяна на обема на коронарния атером в двойно-сляпото мултицентрово проучване REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid-lowering), изследващо пациенти с коронарна болест на сърцето на терапия с аторвастатин, 80 mg дневно (група на интензивна липидопонижаваща терапия), и правастатин, 40 mg (група на умерена липидопонижаваща терапия) за 18-месечен период.<sup>12</sup> В групата на правастатин е наблюдавана прогресия на коронарната атеросклероза (увеличение с 2.7% на обема на атерома спрямо началната стойност; 95% CI 0.2–4.7;  $p = 0.001$ ) и не е наблюдавана промяна в групата на аторвастатин (–0.4% спрямо изходната стойност; 95% CI –2.4; –1.5;  $p = 0.98$ ). Освен това сигнификантни разлики в полза на аторвастатин са отбелязани по отношение на вторичните критерии на проучването – промяна в общия обем на атерома ( $p = 0.02$ ), процентна промяна на обема на атерома ( $p < 0.001$ ) и обем на атерома в най-засегнатия сегмент на съда ( $p < 0.01$ ). Нивото на LDL-C също е редуцирано в сигнификантна степен в групата на аторвастатин ( $p < 0.001$ ), а така също и нивото на CRP (редуция 36.4 vs 5.2%;  $p < 0.001$ ). При пациенти с коронарна болест на сърцето интензивното липидопонижаващо лечение с аторвастатин понижава темпа на прогресията на коронарната атеросклероза в сравнение с умерената липидопонижаваща терапия с правастатин. Смята се, че тази разлика вероятно е свързана с по-изразената редуция на нивата на атерогенните липопротеини и нивото на CRP, ефект, който сам по себе си е вторичен по отношение на атенюирането на възпалителните процеси в съдовата стена в резултат на редуцията на нивата на атерогенните липопротеини при пациенти на терапия с аторвастатин.<sup>12</sup>

Проучването ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden) потвърждава, че изразената редуция на нивото на LDL-C е асоциирана с благоприятен ефект върху коронарния атером.<sup>1</sup> Това отворено, мултицентрово проучване използва IVUS-техниката за оценка на ефекта на интензивната терапия с розувастатин (в максимално позволена доза 40 mg дневно) върху коронарните плаки при 349 пациенти. За 2-годишен период на проследяване е установено понижено средното ниво на LDL-C с 53% и повишено средното ниво на холестерола, свързан с липопротеините с висока плътност (HDL-C) с 15%. Тези промени в липидните нива са

съпроводени с умерена редуция на процентния обем на атерома (от 39.6% до 38.6%) и на обема на атерома в най-засегнатия коронарен сегмент в сравнение с изходните стойности (от 65 до 59 mm<sup>3</sup>).<sup>1</sup> Липсата на контролна група на терапия с друг липидопонижаващ медикамент, липсата на оценка на коронарните сегменти с по-леко засягане за валидиране на възпроизводимостта на резултатите и изключването на пациенти с по-сериозни коронарни лезии (стеснение на лумена >50%) не позволяват сравнение на антиатерогенните ефекти на розувастатин с тези на аторвастатин.

## Други антиатерогенни ефекти на аторвастатин

Въз основа на фармакологичните ефекти на аторвастатин и другите представители на класа бе предположена хипотезата, че антиатерогенните ефекти на статините се дължат на повлияване на различни про-атерогенни механизми – модификация на ендотелната функция, на възпалителните процеси и липидната пероксидация, а вероятен е и директен ефект чрез повлияване на състава на атероматозните плаки.<sup>13</sup>

За аторвастатин са известни следните антиатерогенни ефекти:

- подобрение на ендотелната функция чрез стимулиране на продукцията на азотен оксид от ендотела и/или редуция на образуването на кислородсъдържащи свободни радикали<sup>14-17</sup>
- стабилизация на атероматозните плаки чрез атенюиране на възпалителните процеси<sup>18, 19</sup>
- супресия на пролиферацията на съдовите гладкомускулни клетки<sup>20, 21</sup>
- редуция на тромбоцитната агрегация чрез повишение на активността на NO-синтазата<sup>22, 23</sup>
- редуция на коагулантната активност на фактор VII<sup>24</sup>
- подобрение на общата фибринолитична активност<sup>25</sup>
- инхибиция на окислението на LDL<sup>26</sup>
- редуция на холестероловата акумулация в макрофагите<sup>20, 27</sup>
- редуция на нивото на CRP.<sup>28, 29</sup>

Трябва да се отбележи, че много от тези ефекти, поне до известна степен, могат да бъдат обяснени чрез индуцираната от аторвастатин редуция на количеството LDL, постъпващо в артериалната стена, и пред нас остава задачата да установим до каква степен тези ефекти се дължат на директното понижено на липидните нива и до каква степен се определят от други, плейотропни ефекти.

## Ефекти върху ендотелната функция

Установено е, че аторвастатин подобрява ендотелната функция при пациенти с хиперхолестеролемиа,<sup>14, 15</sup> пациенти, очакващи бъбречна трансплантация<sup>30</sup> и пациенти със захарен диабет тип 1.<sup>31</sup> Подобрене на кръвоток-медираната, ендотел-зависима вазодилатация се

установява още на 2 седмица от началото на терапията с аторвастатин<sup>15</sup> и по всичко изглежда, че не е количествено свързано с понижението на нивото на LDL-C.<sup>14</sup>

Ендотелната дисфункция при пациенти с хиперхолестеролемия е свързана с понижаване на концентрацията на азотния оксид в ендотела и/или ексцесивна продукция на супероксидни аниони с последваща деградация на азотния оксид преди той да достигне до подлежащите гладкомускулни клетки.<sup>32</sup> Важен въпрос е дали подобряването на ендотелната функция се дължи само на ефекта на аторвастатин върху нивото на холестерола или е въввлечен и друг механизъм. В това отношение от интерес са резултатите от проучване, изследващо ендотелната функция при 60 пациенти с клинически документирани атеросклеротични коронарни лезии на липидопонижаваща терапия (езетимиб 10 мг дневно, езетимиб/симвастатин 10/20 мг дневно, аторвастатин в повишаваща се доза от 10 до 40 мг дневно или *de novo* аторвастатин 40 мг дневно).<sup>33, 34</sup> Дизайнът на това проучване дава възможност за постигане на еквивалентна редукция на нивото на холестерола при терапия с аторвастатин и езетимиб+симвастатин, което позволява оценката на потенциалния ефект на съпоставими медикаментозни режими върху ендотелната функция. След 4-седмична терапия е постигната сигнификантна редукция на нивото на LDL-C и в четирите терапевтични групи, а нивото на HDL-C е останало непроменено. Съпоставима е и редукцията на нивото на CRP в четирите групи (фиг. 1).

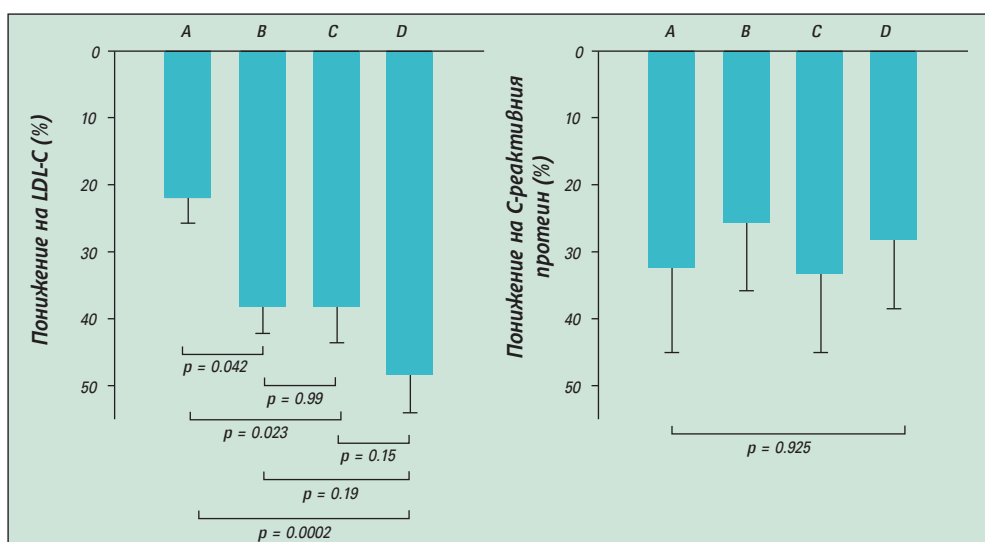
Ендотелната функция е оценена в началото на проучването и след 4 седмица чрез оценка на ендотел-зависимата вазодилатация в отговор на инфузията на ацетилхолин, а ендотел-независимата вазодилатация – чрез отговора на кръвотока към натриев нитропрусиd в областта на предмишницата. В групите на монотерапия с езетимиб, 20 мг, и езетимиб/симвастатин, 10/20 мг, не е наблюдавано сигнификантно повишение на ендотел-зависимата и ендотел-независимата вазодилатация; такива промени обаче са наблюдавани в групи на терапия с аторвастатин (фиг. 2).<sup>33</sup>

Въпреки съпоставимия ефект върху нивото на LDL-C, терапията с аторвастатин води до сигнификантно подобряване на ендотелната вазодилатативна функция, като ефектът на аторвастатин е сигнификантно по-изразен спрямо езетимиб и езетимиб/симвастатин. Следователно, понижението на липидните нива не е единственият механизъм, който допринася за подобряването на ендотелната функция при пациенти със стабилна коронарна болест на сърцето на статинова терапия.<sup>33</sup>

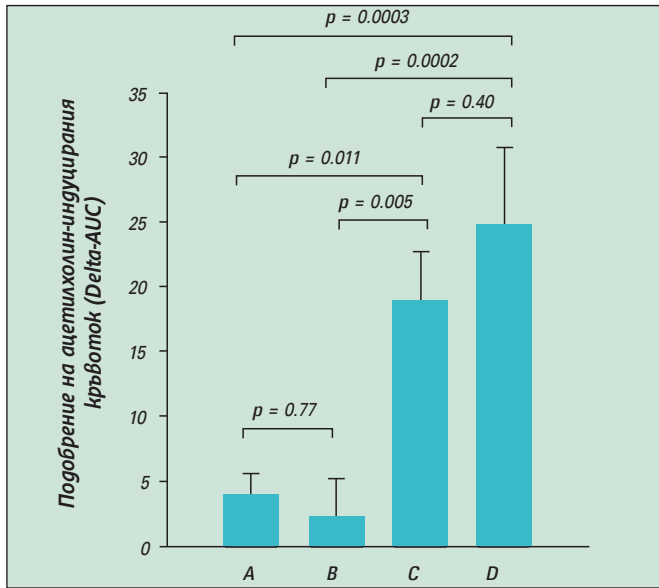
### Противовъзпалителни ефекти

Смята се, че възпалението играе важна роля в прогресията на съдовото увреждане. Сред множеството маркери на съдовото възпаление внимание заслужава С-реактивният протеин (CRP), чиято плазмена концентрация е в корелация със сърдечно-съдовия риск. Проучвания със статини показаха, че тези медикаменти понижават сигнификантно плазменото ниво на CRP и много автори приемат противовъзпалителния ефект за класова характеристика на статините. Систематични прегледи и директни сравнения показаха, че аторвастатин редуцира дозо-зависимо нивото на CRP, в по-голяма степен в сравнение с други представители на класа, като симвастатин, правастатин и ловастатин,<sup>11, 12, 34-36</sup> и в сходна степен с розувастатин и комбинацията езетимиб/симвастатин.<sup>37, 38</sup> В проучване, сравняващо терапията с аторвастатин, 20–80 мг дневно, и симвастатин, 40–80 мг, при пациенти с хиперхолестеролемия, аторвастатин сигнификантно редуцира нивото на CRP и друг маркер на възпалението – серумен амилоид А, докато ефектът на симвастатин върху двата параметъра е слаб или липсващ.<sup>36</sup> Подобни са резултатите от проучването REVERSAL, сравняващо аторвастатин с правастатин.<sup>12</sup> Редукцията на нивото на CRP е по-изразена в групата на активна терапия с аторвастатин, 80 мг дневно, в сравнение с групата на умерено-интензивна терапия с правастатин, 40 мг дневно (понижение спрямо изходните стойности съответно 36.4% и 5.2%,  $p < 0.001$ ).

Въпреки че някои проучвания показаха, че редукцията на CRP е ефект на статините, независим от липидопонижаващия им ефект,<sup>39, 40</sup> проучвания, използващи не-фар-



Фиг. 1. Средна редукция ( $\pm$ SEM) на серумната концентрация на (а) холестерола в състава на липопротеините с ниска плътност (LDL-C) и (б) С-реактивния протеин след 4-седмична терапия с езетимиб, 10 мг дневно (група А), езетимиб/симвастатин, 10/20 мг дневно (група В), аторвастатин в нарастваща доза от 10 до 40 мг дневно (група С) или *de novo* аторвастатин, 40 мг дневно (група D) при 60 пациенти със стабилна коронарна болест (Fichtlscherer et al.<sup>33</sup>)



Фиг. 2. Подобрение ( $\pm$ SEM) на ендотелната вазодилатативна функция, оценена чрез ацетилхолин-индуцирания отговор на кръвотока в областта на предмишницата, изразен чрез площта под кривата доза-отговор (AUC), след 4-седмична липидопонижаваща терапия с езетимиб, 10 mg дневно (група A), езетимиб/симвастатин, 10/20 mg дневно (група B), аторвастатин в нарастваща доза от 10 до 40 mg дневно (група C) или de novo аторвастатин, 40 mg дневно (група D) при 60 пациенти със стабилна коронарна болест (Fichtlscherer et al.<sup>33</sup>)

макологични техники (плазмафереза) и не-резорбируеми медикаменти (смоли, свързващи жлъчните киселини), демонстрираха линейна зависимост между понижението на нивото на холестерола и понижението на нивото на CRP.<sup>41, 42</sup> Някои изследователи смятат, че противовъзпалителният ефект на статините може да се дължи на способността им да блокират синтеза на важни медиатори на вътреклетъчните сигнални пътища (като изопреноидите) в артериалната стена.<sup>43</sup>

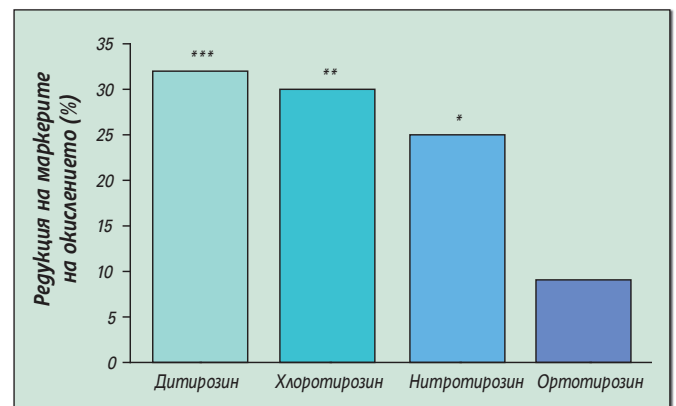
### Антиоксидантни ефекти

Окислението на липидите и липопротеините води директно до образуване на атероматозни плаки и е известно, че нивото на оксидативния стрес е повишено в артериалната стена при атеросклеротичен процес. Ново проучване с аторвастатин (10 mg дневно) при 35 пациенти с хиперхолестеролемиа без данни за коронарна болест показва сигнификантно понижение на нивата на множество маркери на възпалението (свързани с NO оксиданти – дитиозин, нитротитозин, хлоротиозин и орто-титозин) след 1-седмична терапия (фиг. 3).<sup>28</sup> Тези промени са независими от понижението на липидните нива. Други проучвания показаха, че антиоксидантните качества на аторвастатин се дължат предимно на неговия активен хидроксилиран метаболит, който повишава устойчивостта на LDL към окислителни изменения. Окислението на LDL *in vitro* се инхибира в много по-висока степен от хидроксилирания метаболит на аторвастатин, отколкото от самия медикамент – съответно 54% vs 12%;  $p < 0.01$ .<sup>44</sup> Антиоксидантното действие на активния хидроксилиран метаболит е независимо от взаимодействието му с HMG-CoA и вероятно се реализира чрез електронен

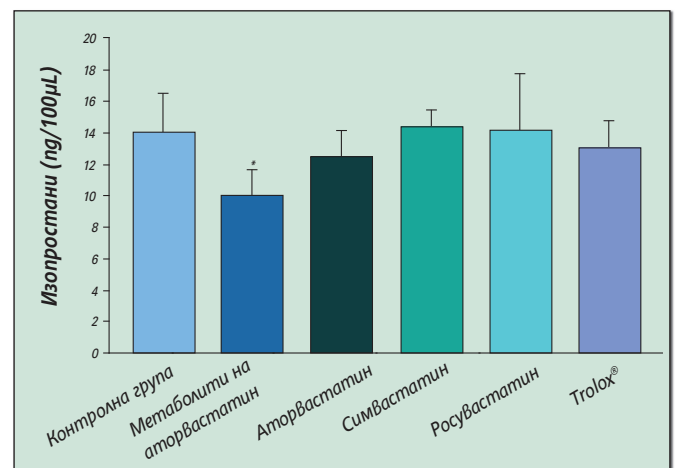
пренос и протонна стабилизация.<sup>45</sup> Нови проучвания потвърдиха силните физико-химични взаимодействия между хидроксилирания метаболит на аторвастатин и фосфолипидните мембранни молекули, а локализацията на метаболита в плазмата може да позволи преноса на електрони между хидроксилната му група и мембранните фосфолипиди. Антиоксидантният ефект на аторвастатин може да има специфично действие върху регресията на атеросклеротичния процес чрез редуцията на нивото на окислени LDL в артериалната стена.<sup>45</sup>

### Ефекти на аторвастатин върху състава на атеросклеротичната плака

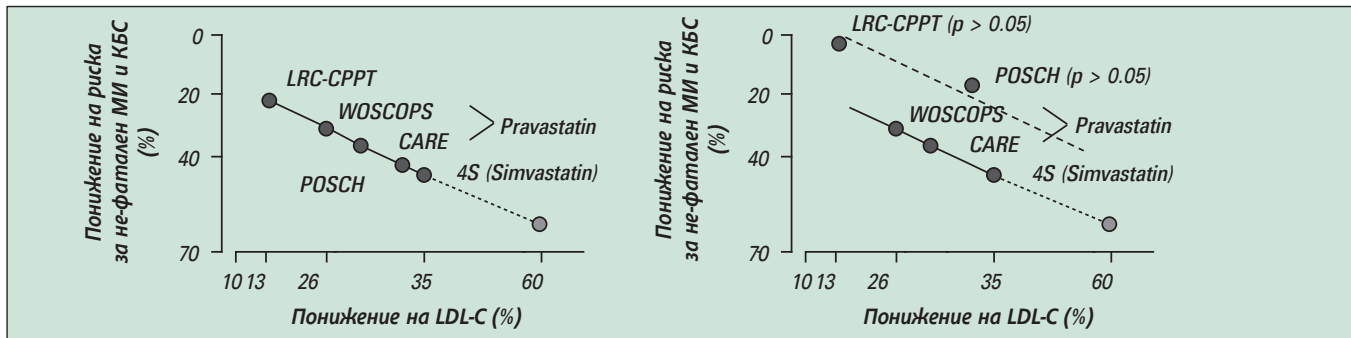
Наскоро проведени проучвания показаха, че възпалителните процеси играят важна роля в патогенезата на атеросклерозата и в руптурата на атеросклеротичните плаки. Атеросклеротичните плаки, свързани с изявата на клинични инциденти, често се означават като „вулнерабилни“ или „нестабилни“. Хистопатологични проучвания показаха инфилтрация на тези плаки с Т-лимфоцити, които стимулират макрофагите към продук-



Фиг. 3. Процентно понижение на нивата на окислителните протеинови маркери спрямо изходните нива при 35 пациенти с хиперхолестеролемиа без данни за коронарна болест на сърцето след 12-седмично лечение с аторвастатин, 10 mg дневно (Shishehbor et al.<sup>28</sup>). \* $p < 0.02$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  спрямо изходните стойности



Фиг. 4. Сравнителна ефективност на различни статини, включително о-хидроксилирания метаболит на аторвастатин и антиоксиданта 6-хидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоксилна киселина (Trolox®) в концентрация 100 nM/L върху липидната пероксидация, оценена чрез продукцията на изопростани (Mason et al.<sup>45</sup>). \*  $p < 0.01$  спрямо контролите



Фиг. 5. Зависимост между понижението на нивото на холестерола, свързан с липопротеините с ниска плътност (LDL-C) и риска от настъпване на не-фатален миокарден инфаркт (МИ) или коронарна болест на сърцето (ИБС) в 3 проучвания със статини – WOSCOPS и CARE с правастатин и 4S със симвастатин, и 2 проучвания без статини (пунктирна линия) – LRC-CPPT49 и POSCH50. (a) редукция на риска в края на проучването, след 4-5 години терапия; (b) по-слаба редукция на сърдечно-съдовия риск в проучванията без статини в сравнение с проучванията със статини за еднакъв период от време (пунктирна линия); с точки е отбелязана екстраполираната редукция на риска, очаквана при ниво на редукция на LDL-C 60% (Liao и Laufs48). 4S = Scandinavian Simvastatin Survival Study; CARE = Cholesterol and Recurrent Events; LRC-CPPT = Lipids Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial; POSCH = Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias; WOSCOPS = West of Scotland Coronary Prevention Study

ция на металопроотеинази, което пък от своя страна повишава нестабилността на плаката.<sup>46</sup> Проучвания със статини показаха, че те могат да редуцират тромбообразуването чрез модификация и стабилизация на състава на плаките, което се изразява клинично с редукция на честотата на сърдечно-съдовите инциденти.<sup>47</sup> Интересни са резултатите от проучването ATROCAP (Atorvastatin and Thrombogenicity of the Carotid Atherosclerotic Plaque),<sup>47</sup> в което са проследени възпалителните процеси в каротидните плаки, потенциалът за тромбообразуване и тромбогенните фактори в плаката (тъканния фактор и инхибитора на пътя на тъканния фактор) при 59 пациенти с билатерална каротидна стеноза, претърпели каротидна ендартеректомия, на терапия с аторвастатин, 20 mg дневно. Резултатите от това проучване показаха понижението на концентрацията на възпалителните клетки и понижението на концентрацията на макрофагите при терапия с аторвастатин спрямо изходните нива (съответно  $p=0.059$  и  $p=0.072$ ), а така също и понижението на концентрацията на антигените срещу тъканния фактор и неговия инхибитор в сравнение с плацебо.

Тези данни показват, че аторвастатин може да модифицира състава на атеросклеротичната плака и възпалителните процеси чрез поредица от ефекти, отнасящи се предимно до тъканните фактори.<sup>47</sup> На практика аторвастатин прави плаките по-слабо чувствителни към руптура.

### Анти-атерогенни ефекти на аторвастатин и редукция на сърдечно-съдовия риск

Въздействието на ефектите на статините върху ендотелната функция, възпалителните процеси и липидното окисление и наблюдаваните благоприятни клинични ефекти по отношение на редукцията на сърдечно-съдовата инцидентност остават отворен въпрос. Мета-анализ на резултатите от 19 проучва-

ния, изследващи различни липидо-понижаващи стратегии при повече от 81 000 пациенти, показва наличие на корелация между редукцията на нивото на LDL-C и редукцията на сърдечно-съдовия риск.<sup>8</sup>

Друг мета-анализ съобщава наличие на зависимост между понижението на нивото на холестерола и понижена смъртност както при терапия със статини, така и при терапия с други липидо-понижаващи медикаменти, като холестирамин.<sup>48</sup> Въпреки че нито едно от тези проучвания няма статистическа мощност да оцени сигнификантните разлики в продължителността на протективните ефекти, проучванията LRC-CPPT (Lipids Research Clinics Coronary Primary Prevention trial)<sup>49</sup> и POSCH (Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias)<sup>50</sup> демонстрират редукция на сърдечно-съдовия риск при медикация с други медикаменти, не статини, след съответно 7.9 и 9.7 години, докато проучванията със статини достигат до този резултат след период от 5 години. Установено е, че отношението редукция на LDL-C/редукция на риска при терапия със статини е различно от отношението при използване на не-статинови стратегии (фиг. 5): за фиксиран период от време от началото на проучването за дадено ниво на LDL-C терапията със статини ще доведе до по-висока редукция на риска за развитие на миокарден инфаркт и коронарна болест на сърцето в сравнение с не-статинова терапия.

### Книгопис

1. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295 (13):556–65
2. Mason RP, Walter MF, Day CA, et al. Intermolecular differences of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors contribute to distinct pharmacologic and pleiotropic actions. *Am J Cardiol* 2005; 96 (5A):11–23F.
3. Mason RP. Molecular basis of differences among statins and a comparison with antioxidant vitamins. *Am J Cardiol* 2006; 98 (11A):34–41P.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.