

# Аторвастатин в профилактиката на мозъчно-съдовата болест

Д-р Борислав Георгиев, г-р Вера Байчева

Университетска национална кардиологична болница

До момента обсервационните проучвания не показват ясно дефинирана връзка между хиперхолестеролемията и исхемичния инсулт. Клиничните проучвания обаче демонстрират, че холестерол-понижаващата терапия редуцира риска за настъпване на инсулт. Много проучвания за първична профилактика – ALLHAT-LLT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack, Lipid-Lowering Therapy), ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, Lipid-Lowering Arm), CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), WOSCOPS (West of Scotland COronary Prevention Study), и вторична профилактика – 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), CARE (Cholesterol and Recurrent Events), GREACE (GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation), HPS (Heart Protection Study), LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease), MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering), SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), TNT (Treating to New Targets), потвърдиха способността на статините да редуцират риска за настъпване на инсулт.

По отношение на първичната превенция, *post hoc* анализи показаха, че правастатин редуцира относителния риск за инсулт с 9–11% (несигнификантна редукция) в проучванията ALLHAT-LLT и WOSCOPS, докато аторвастатин редуцира риска с 27–48% в проучванията ASCOT-LLA ( $p=0.024$ ) и CARDS. Очаква се проспективните проучвания да покажат дали холестерол-понижаващата терапия е ефективна в първичната превенция на инсулта.

Що се отнася до вторичната превенция, пет плацебо-контролирани проучвания (4S, CARE, HPS, LIPID, MIRACL), включващи повече от 40 000 пациенти с коронарна болест на сърцето, доказаха, че статинотерапията редуцира относителния риск за фатален и нефатален инсулт с 19–50% ( $p \leq 0.048$ ); най-голяма редукция е наблюдавана при терапия с аторвастатин в проучването MIRACL (-50%,  $p=0.045$ ). Освен това, високо-дозовата терапия с аторвастатин редуцира с 25% ( $p=0.02$ ) риска в сравнение със терапията в стандартна доза в проучването TNT и с 47% ( $p=0.034$ ) в сравнение със стандартната терапия в проучването GREACE. *Post hoc* анализ на данни за 3280 участници от проучването HPS,

преживели инсулт, показва, че симвастатин редуцира тежките съдови инциденти с 20% ( $p=0.001$ ).

Проучването SPARCL оцени ефективността на аторвастатин спрямо плацебо във вторичната превенция при 4731 пациенти с анамнеза за инсулт или преходна исхемична атака, но без коронарна болест на сърцето. Аторвастатин редуцира ажустирания относителен риск за фатален и нефатален инсулт с 16% ( $p=0.03$ ) и с 43% ( $p=0.03$ ) риска за фатален инсулт. Аторвастатин редуцира риска за преходна исхемична атака (-26%;  $p=0.004$ ), риска за исхемичен инсулт (-22%;  $p=0.01$ ) и комбинирания риск за инсулт и преходна исхемична атака (-23%;  $p < 0.001$ ). Резултатите от проучването SPARCL показват, че интензивната терапия с аторвастатин трябва да бъде стартирана незабавно след настъпването на инсулт или преходна исхемична атака.

Тези данни показват мястото на аторвастатин в първичната и вторичната превенция на мозъчно-съдовата болест и особено му значение в профилактиката на тези заболявания при пациенти с коронарна болест на сърцето и пациенти след преживян инсулт или преходна исхемична атака.

## Статините в първичната превенция на инсулта

4 големи проучвания предоставят данни за първичната профилактика на инсулта със статини; трябва да се подчертае обаче, че нито едно от тях не е предварително проектирано за оценка на ефектите на статините върху профилактиката на инсулта – ALLHAT-LLT, ASCOT-LLA, CARDS и WOSCOPS.

Терапията с правастатин 40 mg дневно не редуцира сигнификантно риска от инсулт в сравнение със стандартната терапия и плацебо при пациенти с хиперхолестеролемия в проучванията ALLHAT-LLT и WOSCOPS (съответно -9% и -11%). Обратно, терапията с аторвастатин 10 mg дневно редуцира значително риска за настъпване на фатален или нефатален инсулт (спрямо плацебо) с 27% ( $p=0.024$ ) при пациенти с хипертония в проучването ASCOT-LLA и с 48% при пациентите с диабет тип 2 и хиперхолестеролемия в проучването CARDS.

## Статините във вторичната превенция на инсулта

Няколко проучвания за вторична превенция са изследвали основно ефективността на терапията със статини при пациенти със съществуваща коронарна болест на сърцето. Статините редуцират нивото на LDL-холестерола с 25–50% в сравнение с плацебо при повече от 40 000 пациенти и сигнификантно редуцират относителния риск за настъпване на не-фатален или фатален инсулт с 19–50% ( $p \leq 0.048$ ). В тези пет плацебо-контролирани проучвания най-голяма редукция на относителния риск от инсулт (-50%,  $p=0.045$ ) е наблюдавана в проучването MIRACL при интензивна терапия с аторвастатин при пациенти с остър коронарен синдром; съответната редукция на относителния риск за правастатин е 19–31% в проучванията CARE и в LIPID и 25–30% за симвастатин в проучването 4S и HPS.

В проучването TNT интензивната терапия с аторвастатин (80 mg дневно) в сравнение с нискодозовата терапия (10 mg дневно) намалява относителния риск за настъпване на не-фатален и фатален инсулт с 25% ( $p=0.02$ ), а съответната стойност в проучването GREACE е 47% ( $p=0.034$ ).

По отношение на вторичната превенция на инсулта, особено при пациенти с анамнеза за инсулт, данните за статините са доста ограничени и се базират почти и изцяло на *post hoc* анализ на 3280 пациенти с преживян инсулт, участващи в проучването HPS. В тази популация аторвастатин не редуцира сигнификантно риска от настъпване на повторен инсулт – честотата на новите случаи на инсулт е 10.4% в групата на симвастатин спрямо 10.5% в плацебо-групата. Възможно е липсата на разлика да се дължи на избора на пациенти – средният период от настъпването на първия инсулт е 4.3 години, а е известно, че рискът от повторен инсулт е най-висок в първите няколко години след първия инсулт.

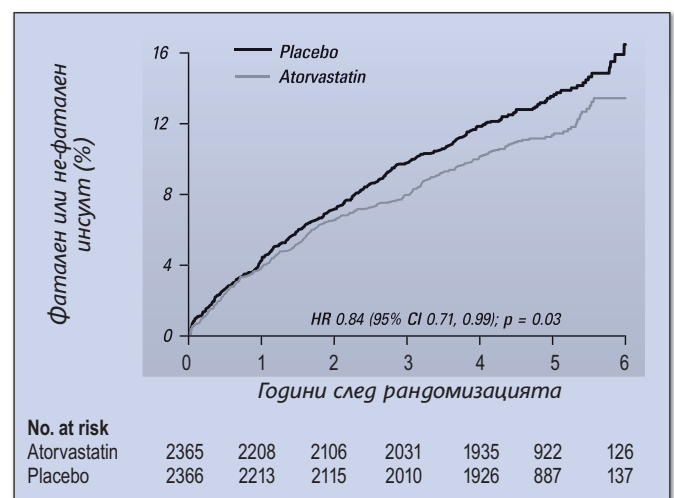
## Аторвастатин за превенция на инсулта – резултати от проучването SPARCL

Проучването SPARCL е единственото проучване до момента, в което директно е оценена ефективността на високо-дозовата терапия със статини за редукция на риска от настъпване на не-фатален или фатален инсулт при пациенти с преживян инсулт или преходна исхемична атака в предходните 6 месеца, но без данни за коронарна болест на сърцето. Проучването SPARCL е проспективно, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, проведено в 205 центъра и включващо общо 4731 пациенти с анамнеза за инсулт или преходна исхемична атака. Пациентите са рандомизирани към терапия с аторвастатин 80 mg дневно ( $n=2365$ ) или плацебо ( $n=2366$ )

за среден период от 4.9 години. Пациентите имат преживян исхемичен или хеморагичен инсулт или преходна исхемична атака, диагностицирани от невролог по-рано от 6 месеца към момента на включване в проучването. Всички пациенти имат ниво на LDL-холестерола 2.6–4.9 mmol/L. Схожен процент от пациентите в двете групи са получавали допълнителна терапия – аспирин ( $\approx 94\%$ ), АСЕ-инхибитори ( $\approx 47\%$ ), дихидропиридинови калциеви антагонисти ( $\approx 29\%$ ), бета-блокери ( $\approx 32\%$ ), ангиотензин-рецепторни блокери ( $\approx 14\%$ ) и антагонисти на витамин К, включително варфарин ( $\approx 12\%$ ).

Изходното ниво на LDL-холестерола е подобно в двете групи – 132.7 mg/dL (3.4 mmol/L) в групата на аторвастатин, 133.7 mg/dL в групата на плацебо. На 1 месец след рандомизацията нивото на LDL-холестерола в групата на аторвастатин вече е 61.3 mg/dL (-53% спрямо изходното;  $p < 0.001$ ), докато в групата на плацебо то остава непроменено (133.5 mg/dL). Средните стойности за нивото на LDL-холестерола в хода на проучването са 72.9 mg/dL и 128.5 mg/dL ( $p < 0.001$ ) съответно за групата на аторвастатин и плацебо, средното ниво на HDL-холестерола – съответно 52.1 mg/dL и 51.0 mg/dL ( $p=0.006$ ), средното ниво на общия холестерол – 147.2 и 208.4 mg/dL ( $p < 0.001$ ), а средното ниво на триглицеридите – съответно 111.5 и 145.0 mg/dL ( $p < 0.001$ ) за групата на аторвастатин и плацебо.

Честотата на първичния критерий на проучването – фатален и не-фатален инсулт, е сигнификантно по-ниска в групата на аторвастатин спрямо плацебо (11.2% vs 13.1%) (фиг. 1). Аторвастатин редуцира ажуртирания относителен риск за настъпване на фатален инсулт с 43% ( $p=0.03$ ), но не оказва сигнификантен ефект върху честотата на не-фаталния инсулт (-13%;  $p=0.11$ ). Аторвастатин редуцира и вторичните критерии спрямо плацебо – относителния риск за настъпване на инсулт или преходна исхемична атака (-23%;  $p < 0.001$ ), риска за преходна исхемична атака (-26%;  $p=0.004$ ), за тежък коронарен инцидент (-35%;  $p=0.003$ ), не-фатален



Фиг. 1. Честотата на фаталните и не-фаталните инсулти в проучването SPARCL

миокарден инфаркт (-49%;  $p=0.001$ ), за тежък сърдечно-съдов инцидент (-20%;  $p=0.002$ ), за остър коронарен инцидент (-35%;  $p=0.001$ ). Не се установява сигнификантна разлика между аторвастатин и плацебо по отношение на общата смъртност (9.1% vs 8.9%).

*Post hoc* анализи, базирани на вида на инсулта, показват, че аторвастатин редуцира относителния риск за настъпване на исхемичен инсулт с 22% ( $p=0.01$ ) и риска за недиференциран инсулт с 45% ( $p=0.01$ ). Честотата на хеморагичните инсулти обаче е сигнификантно висока в групата на аторвастатин спрямо плацебо (2.3% vs 1.4%;  $p=0.01$ ), въпреки че смъртността поради хеморагичен инсулт не е сигнификантно различна между двете групи (17 vs 18 пациенти). Епидемиологичните проучвания съобщават за зависимост между ниските нива на общия холестерол и повишения риск от хеморагичен инсулт. В проучването HPS също се наблюдава повишен риск за хеморагичен инсулт в групата на симвастатин при пациенти с мозъчно-съдова болест. Предполага се, че повишеният риск от настъпване на хеморагичен инсулт е свързан с изразеното понижение на плазменото ниво на общия холестерол. 1/3 от пациентите на терапия с аторвастатин в проучването SPARCL обаче понижават нивото си на LDL-холестерола с >50% и при тях не се установява повишение на риска от хеморагичен инсулт. Регресионен анализ показва, че повишен риск от хеморагичен инсулт се наблюдава при пациенти с анамнеза за хеморагичен инсулт (HR 6.17;  $p<0.0001$ ), при хипертония (HR 1.56;  $p=0.061$ ), при възрастни пациенти (HR 1.40;  $p=0.018$  за повишение на възрастта с 10 години) и при хипертония II стадий (HR 2.22;  $p=0.035$ ). Обратно, рискът от хеморагичен инсулт е по-нисък при жени (HR 0.63;  $p=0.045$ ). Необходимо са допълнителни проучвания, които да обяснят резултатите от проучването SPARCL.

Аторвастатин показва добра поносимост в проучването SPARCL. Не е установена сигнификантна разлика

между групите на аторвастатин и плацебо по отношение на честотата на тежки нежелани ефекти (41.8% vs 41.2%), миалгия (5.5% vs 6.0%), миопатия (0.3% vs 0.3%) или рабдомиолиза (0.1% vs 0.1%). Леко повишен е броят на пациентите в групата на аторвастатин спрямо плацебо (2.2% vs 0.5%;  $p<0.001$ ), при които е наблюдавано персистиращо повишение на чернодробните трансаминизи – над трикратно повишение спрямо горната граница на нормата, и ниво на креатин-киназата над 10 пъти над горната граница на нормата. Не е наблюдавана чернодробна недостатъчност при нито един пациент.

Резултатите от проучването SPARCL потвърждават, че високо-дозовата терапия с аторвастатин е сигурна и ефективна терапевтична възможност за понижаване на риска от настъпване на не-фатален и фатален инсулт, тежки коронарни инциденти и необходимост от реваскуларизация при пациенти с преживян наскоро инсулт или преходна исхемична атака, но без коронарна болест на сърцето.

Аторвастатин редуцира сигнификантно относителния риск за настъпване на инсулт с 16–50% по данни на няколко големи проучвания за първична и вторична профилактика на мозъчно-съдовата болест. Въпреки необходимостта от допълнително изясняване на евентуалната връзка между терапията със статини и риска от хеморагичен инсулт, за момента не се приема причинно-следствена зависимост между ниското плазмено ниво на общия холестерол и повишения риск от хеморагичен инсулт. Терапията с аторвастатин във висока доза (80 mg дневно) е добре поносима и не се наблюдават дозо-зависими странични ефекти.

Тези данни показват мястото на аторвастатин в първичната и вторичната превенция на мозъчно-съдовата болест и особено му значение в профилактиката на тези заболявания при пациенти с коронарна болест на сърцето и пациенти след прекаран инсулт или преходна исхемична атака.

## Книгопис

1. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. *Lancet* 1995; 346:1647–53.
2. Bots ML, Elwood PC, Nikitin Y, et al. Total and HDL cholesterol and risk of stroke: EUROSTROKE, a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community [25] Health* 2002; 56 Suppl. 1:19–25.
3. Patel A, Woodward M, Campbell DJ, et al. Plasma lipids predict myocardial infarction, but not stroke, in patients with established cerebrovascular disease. *Eur Heart J* 2005; 26:1910–5.
4. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, et al. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA* 2001; 285:2729–35.
5. Tirschwell DL, Smith NL, Heckbert SR, et al. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups. *Neurology* 2004; 63:1868–75.
6. Di Mascio R, Marchioli R, Tognoni G. Cholesterol reduction and stroke occurrence: an overview of randomized clinical Cerebrovasc Dis 2000; 10:85–92.
7. Amarenco P, Labrueche J, Lavallée P, et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004; 35:2902–9.
8. Corvol JC, Bouzamondo A, Sirol M, et al. Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2003; 163:669–76.

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