



# Високи дози аторвастатин при остър коронарен синдром

Д-р Борислав Георгиев

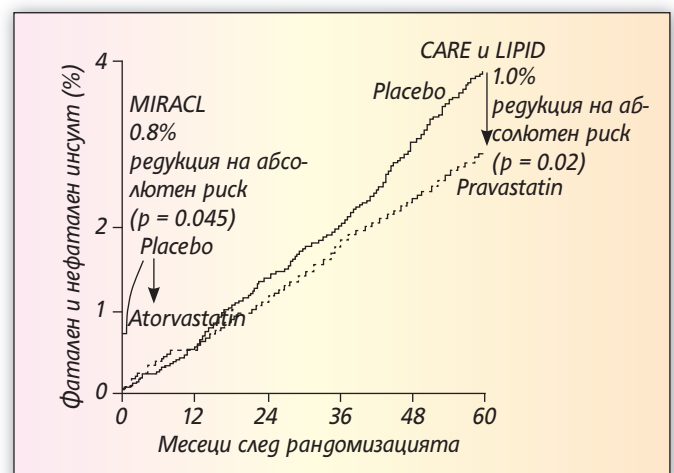
Национална кардиологична болница

Терапията със статини е в основата на LDL-центричната теория за редукция на коронарния риск при повишени над прицелните стойности нива на LDL-холестерола. Съвременните препоръки за профилактика на сърдечно-съдовите заболявания на Европа и САЩ лансират тезата за максимално ниските нива на LDL, постигнати чрез моно- или комбинирана терапия, базирана на приложение на статини. Резултатите от значими мултицентрови мега-проучвания залегнаха в основата на тези разсъждения и лансираха идеята за приложение на високи дози изключително добре проучени медикаменти. Данните от тези проучвания потвърждават стратегията, залегнала в последното осъвременяване на препоръките на NCEP на САЩ за стремеж към постигане на възможно най-ниско ниво на LDL-холестерола, особено при високорискови пациенти с установена коронарна болест на сърцето и други сърдечно-съдови и мозъчно-съдови заболявания. В препоръките на САЩ се посочва прицелно ниво за LDL-холестерола <2.6 mmol/L (100 mg/dL) при антихиперлипидемична терапия при пациенти с висок риск, а в осъвременените препоръки се предлага прицелно ниво <1.8 mmol/L (70 mg/dL) при пациенти с много висок риск (каквито са и болните с доказана коронарна болест). Европейските препоръки лансират тезата за понижаване на LDL-холестерола <2.5 mmol/L и ако е възможно <2.0 mmol/L. Тези стойности са в съгласие с наблюденията от редица проучвания. Проучванията MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) и PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) демонстрираха, че терапията с аторвастатин 80 mg подобрява клиничната прогноза при пациенти с остър коронарен синдром.

## Остър коронарен синдром

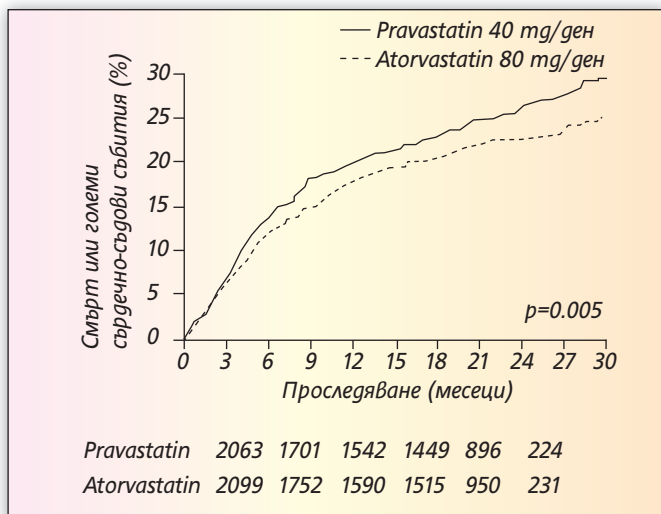
MIRACL е 16-седмично, рандомизирано, двойно-слепо, плацебо-контролирано проучване, което изследва ефективността на аторвастатин 80 mg дневно, стартирана рано (24-96 часа) след остър коронарен синдром (нестабилна ангина или миокарден инфаркт без Q-зъбец).<sup>1</sup> 3086 пациенти са рандомизирани към терапия с аторвастатин (n=1548) или плацебо (n=1538).

В групата на аторвастатин средното плазмено ниво на LDL-холестерола се е понижало от 124 mg/dL (3.25 mmol/L) до 72 mg/dL (1.87 mmol/L). Първичната крайна цел на проучването (комбинация от смърт, нефатален миокарден инфаркт, сърдечен арест с ресуситация или рекурентна симптоматична миокардна исхемия, налагаща рехоспитализация) е настъпила при 14.8% от пациентите на терапия с аторвастатин и при 17.4% от пациентите на плацебо (относителен риск 0.84; 95% CI 0.7, 1.0; p=0.048). От четирите компонента на комбинираната първична крайна цел в групата на аторвастатин сигнификантно намалява рискът от рекурентна симптоматична миокардна исхемия, налагаща рехоспитализация, с 26% в сравнение с плацебо (честота 6.2% vs 8.4%; p=0.02). Терапията с аторвастатин във висока доза също редуцира и риска от мозъчна исхемия: честотата на фаталния и нефаталния инсулт е с 50% по-ниска в групата на аторвастатин 80 mg спрямо плацебо (0.8% vs 1.6%; относителен риск 0.50; p=0.045). Интересен е фактът, че след 4-месечна терапия в проучването MIRACL<sup>1</sup> абсолютната редукция на риска от инсулт (0.8%) е съпоставима с редукцията на риска след 5-годишна терапия с правастатин 40 mg дневно в проучванията CARE и LIPID<sup>4</sup> (фиг. 1).<sup>10</sup>



Фиг. 1. Ранно понижаване на абсолютния риск за настъпване на инсулт в проучването MIRACL в сравнение с проучванията CARE и LIPID.<sup>10</sup>

CARE = Cholesterol and Recurrent Events; LIPID = Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease; MIRACL = Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering



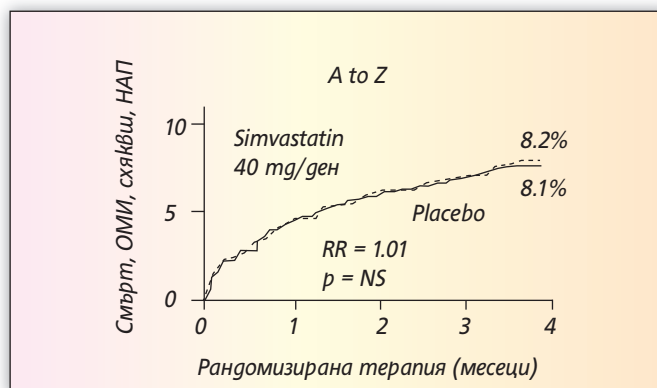
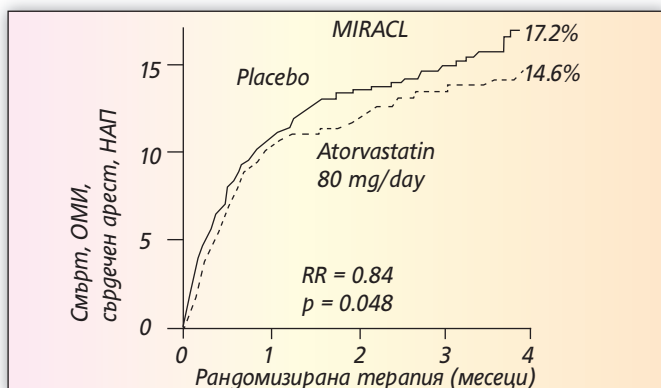
Фиг. 2. Честота на първичния критерий (обща смъртност и тежи сърдечно-съдови инциденти) в проучването PROVE-IT. Високодозовата терапия с аторвастатин в сравнение със стандартната терапия с правастатин понижава относителния риск за настъпване на първичния критерий с 16%.<sup>11</sup> PROVE-IT = PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy

В проучването PROVE-IT са включени 4162 пациенти, хоспитализирани поради остър коронарен синдром (остър миокарден инфаркт с/без ST-елевация или високорискова нестабилна ангина) в предходните 10 дни.<sup>2</sup> Пациентите са рандомизирани двойно-сляпо към терапия с аторвастатин 80 mg дневно (n=2099; интензивна терапия) или правастатин 40 mg дневно (n=2063; стандартна терапия) за период от 18–36 (средно 24 месеца) и са проследени по отношение на комбинирана първична крайна цел, включваща обща смъртност, миокарден инфаркт, нестабилна ангина, изискваща рехоспитализация, реваскуларизация ( $\geq 30$  дни след рандомизацията) и инсулт. По време на терапията средното плазмено ниво на LDL-холестерола е било 62 mg/dL (1.6 mmol/L) в групата на аторвастатин в сравнение с 95 mg/dL (2.46 mmol/L) в групата на правастатин ( $p < 0.001$ ). Честотата на първичната крайна цел е 22.4% в групата на аторвастатин и 26.3% в правастатин, което води до понижение на относителния риск с 16% в полза на аторвастатин (95% CI 5,

26;  $p = 0.005$ ) (фиг. 2).<sup>2</sup>

В подпроучване на IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering)<sup>6</sup> за остър коронарен синдром (IDEAL-ACS)<sup>3</sup> са включени 999 пациенти (11% от всички в IDEAL) с остър миокарден инфаркт, преживян през последните 2 месеца преди рандомизацията. В подпроучването IDEAL-ACS<sup>3</sup> високодозовата терапия с аторвастатин (80 mg) спрямо стандартната терапия със симвастатин (20–40 mg) за среден период от 4.8 години редуцира относителния риск от тежки сърдечно-съдови инциденти с 34% ( $p = 0.02$ ) и общата честота на всички сърдечно-съдови инциденти с 21% ( $p = 0.02$ ). В това подпроучване събитията от първичната крайна цел, дефинирана в PROVE-IT (смърт, миокарден инфаркт, нестабилна ангина, реваскуларизация, инсулт), намаляват с 18% ( $p = 0.04$ ). На втората година след рандомизацията аторвастатин редуцира относителния риск за първичната крайна цел на PROVE-IT с 14% в сравнение със симвастатин, като резултатите са сходни с тези от PROVE-IT (-16%).<sup>2</sup> Следователно данните от MIRACL, PROVE-IT и IDEAL-ACS потвърждават, че аторвастатин 80 mg има благоприятен ефект в протекцията по отношение на рекурентната исхемия при пациенти с ОКС както в краткосрочен, така и в дългосрочен план.<sup>1, 2, 3</sup>

Други статини също показваха благоприятни ефекти при подобни клинични състояния – правастатин в PACT (Pravastatin in Acute Coronary Treatment),<sup>7</sup> флувастатин във FLORIDA (FLuvastatin On Risk Diminishment after Acute MI)<sup>8</sup> и симвастатин в A to Z (Aggrastat to Zocor).<sup>9</sup> В последното проучване<sup>9</sup> е наблюдавана редукция на първичния критерий (сърдечно-съдова смъртност, миокарден инфаркт, ОКС и необходимост от хоспитализация, инсулт) с 11% при високодозова спрямо нискодозова терапия със симвастатин, макар и незначителна ( $p = 0.14$ ). Каплан-Майеровите криви за честотата на инцидентите не показват значима разлика между симвастатин 40 mg дневно и плацебо в проучването A to Z, докато в MIRACL дивергенцията между кривите за аторвастатин 80 mg дневно и плацебо към 4 месец е значима и показва бърз клиничен ефект (фиг. 3).<sup>10</sup>



Фиг. 3. Аторвастатин сигнификантно редуцира риска от рекурентни исхемични инциденти след остър коронарен синдром в проучването MIRACL, а симвастатин в проучването A to Z – не. В проучването A to Z пациентите са получавали начална терапия със симвастатин 40 mg дневно за 1 месец, последвана от доза 80 mg дневно.<sup>10</sup>

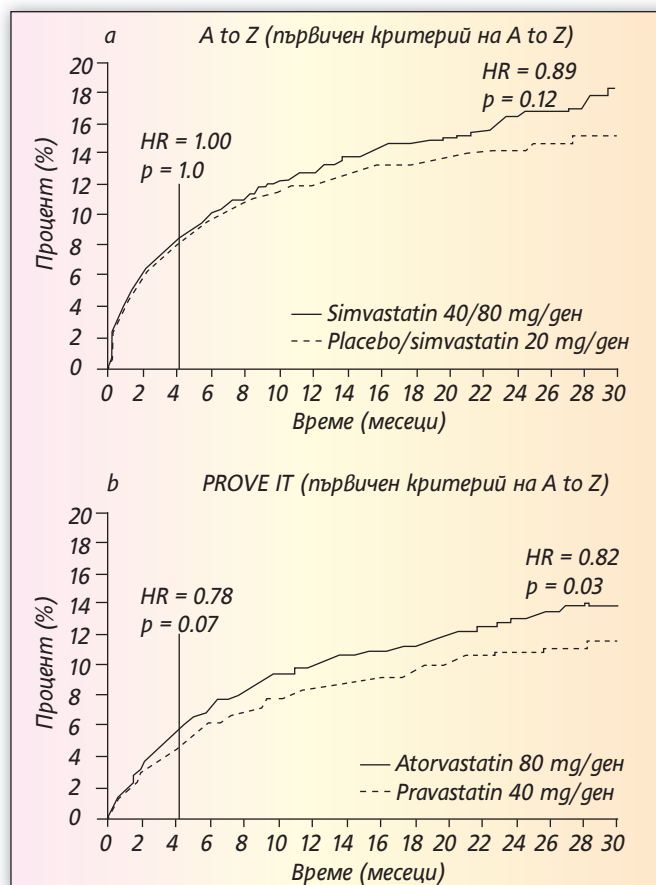
ОМИ = остър миокарден инфаркт; A to Z = Aggrastat to Zocor; MIRACL = Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering; NS = незначително; RR = относителен риск; НАП = нестабилна ангина



Бързият клиничен ефект на аторвастатин при ОКС е демонстриран и в други проучвания и анализи.<sup>2, 11, 12</sup> В проучването PROVE-IT<sup>2</sup> благоприятният ефект на аторвастатин спрямо правастатин по отношение на първичната крайна цел се демонстрира към 30 ден след рандомизацията (честота на инцидентите 1.9% vs 2.2%) и се установява редукция на относителния риск с 17% в полза на аторвастатин. Ранният клиничен ефект на аторвастатин се задръжва по време на цялото проучване – на 180 ден след рандомизацията честотата на инцидентите е съответно 12.2% vs 14.1%, а понижението на относителния риск при аторвастатин спрямо правастатин – 14%.<sup>2</sup> *Post hoc* анализ на данните от PROVE-IT за ранни и късни ползи показва редукция на относителния риск на 30 ден с 28% ( $p=0.046$ ) при интензивна терапия с аторвастатин в сравнение със стандартна терапия с правастатин по отношение на комбинирания критерий (обща смъртност, миокарден инфаркт и рехоспитализация поради рекурентен инфаркт)<sup>12</sup> и 18 % редукция на риска от 6 месец след ОКС до края на проучването.<sup>12</sup>

Сравнителен анализ на данните от PROVE-IT и A to Z потвърди ранния клиничен ефект на аторвастатин при ОКС.<sup>13</sup> Към 4 месец след рандомизацията интензивната статинова терапия не оказва ефект върху първичния критерий на проучването A to Z (сърдечно-съдова смъртност, нефатален миокарден инфаркт, рехоспитализация поради ОКС или инсулт), докато в групата на високоедозова терапия с аторвастатин в PROVE-IT е наблюдавано понижено на относителния риск с 22% ( $p=0.07$ ) (фиг. 4). При използване на първичния критерий на проучването PROVE-IT (обща смъртност и тежки сърдечно-съдови инциденти) интензивната терапия със симвастатин не показва благоприятен ефект както през първите 4 месеца, така и през цялото проучване A to Z, докато в PROVE IT високоедозовата терапия с аторвастатин води до понижено на риска с 20% ( $p=0.03$ ) пред първите 4 месеца и с 16% ( $p=0.005$ ) за цялата продължителност на проучването. Късната редукция на риска е статистически сигнификантна (съответно  $p=0.003$  и  $p=0.03$ ) в сравнение с проучването A to Z.<sup>13</sup> Тези данни показват, че терапията с аторвастатин има бърз клиничен ефект при ОКС, но към окончателно заключение трябва да се пристъпи с повишено внимание. Wiviott et al. отбелязват, че ранните благоприятни ефекти, наблюдавани в PROVE-IT, но не и в A to Z, могат да бъдат обяснени с разликите между двете проучвания – различни изходни рискови фактори, ранна честота на реваскуларизацията, интензитет на интензивната терапия, време и степен на понижението на нивата на LDL и CRP.<sup>13</sup>

Предполага се, че благоприятният ефект на аторвастатин се дължи предимно на изразена редукция на плазменото ниво на LDL-холестерола.<sup>5</sup> Някои анализи обаче опровергават това схващане.<sup>14</sup> Така например е установено, че статиновата терапия редуцира нивото на LDL-холестерола за 4-месечен период в



Фиг. 4. Каплан-Майерови криви за първичния критерий на проучването A to Z (сърдечно-съдова смъртност, нефатален миокарден инфаркт, рехоспитализация за остър коронарен синдром или инсулт). А. Данни от проучването A to Z (Aggrastat to Zocor). В. Данни от проучването PROVE-IT (Pravastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy)<sup>18</sup>

сходна степен (около 60 mg/dL, 1.55 mmol/L) в сравнение със сравнителни групи от проучванията MIRACL и A to Z.<sup>14</sup> Аторвастатин редуцира комбинирания риск за обща смъртност и сърдечно-съдови инциденти към 4 месец с 16% в проучването MIRACL,<sup>1</sup> но в проучването A to Z е установена несигнификантна редукция на риска в групите на високоедозова спрямо нискодозова терапия със симвастатин.<sup>9</sup> Резултатите от PROVE-IT<sup>2</sup> са дори още по-впечатляващи – 90 дни след рандомизацията в групата на аторвастатин спрямо правастатин е наблюдавано относително понижено на средното плазмено ниво на LDL-холестерола само с 33 mg/dL (0.85 mmol/L), но редукцията на относителния риск за настъпване на смърт или сърдечно-съдов инцидент е 18%.<sup>14</sup> Поради това се предполага, че противовъзпалителните ефекти на статиновата терапия са важна причина за ранните благоприятни клинични ефекти, наблюдавани при пациенти с остър коронарен синдром.<sup>14</sup> В проучването MIRACL<sup>1</sup> плазменото ниво на CRP на 16 седмица е понижено с 34% в групата на аторвастатин в сравнение с плацебо, а в PROVE-IT<sup>2</sup> – с 38% в групата на аторвастатин спрямо правастатин.<sup>14</sup>

Подобни са и заключенията от нов сравнителен анализ на дизайна, изпълнението и резултатите от проучванията PROVE-IT и A to Z. Този анализ показва, че 1 месец след рандомизацията средното плазмено ниво

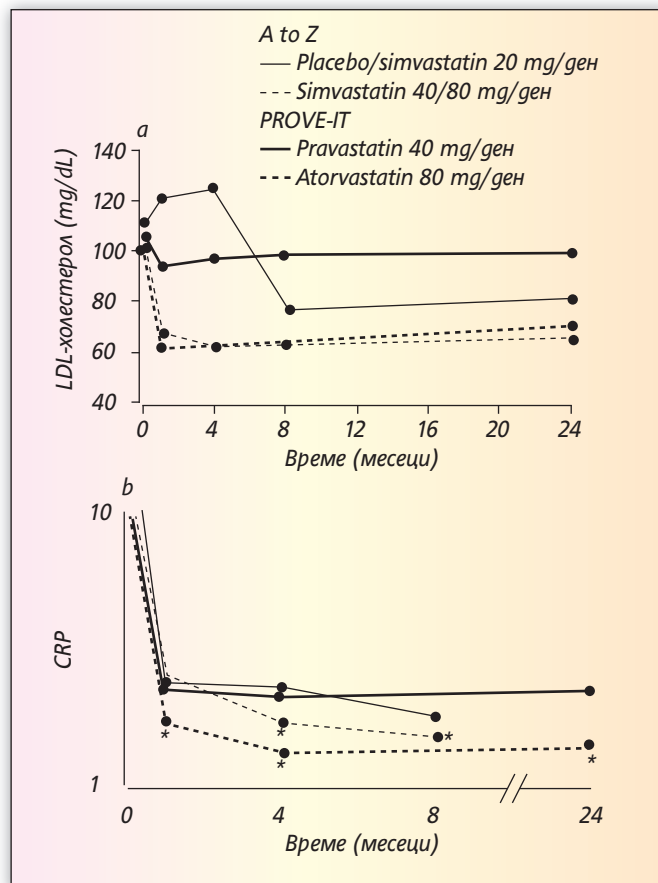


на LDL-холестерола е значително редуцирано при стандартна терапия с правастатин (PROVE-IT), интензивна терапия с аторвастатин (PROVE-IT) и интензивна терапия със симвастатин (A to Z).<sup>13</sup> Един месец след рандомизацията интензивната терапия с аторвастатин води до сигнификантна редукция ( $p < 0.05$ ) на средното ниво на CRP в сравнение с интензивната терапия със симвастатин, която не редуцира сигнификантно нивото на CRP спрямо плацебо (A to Z) (фиг. 5). Повече пациенти на интензивна терапия със статини в PROVE-IT в сравнение с A to Z са постигнали понижаване на плазменото ниво на LDL-холестерола  $< 70$  mg/dL (1.81 mmol/L) и на високочувствителния CRP  $< 2$  mg/dL един месец след рандомизацията (44% vs 24% от пациентите), въпреки близостта на стойностите към 4 месеца (41% vs 36%). Разликите в началото на терапията и стъпките на титриране между PROVE-IT и A to Z затрудняват директното сравнение на резултатите от тези две проучвания.<sup>13</sup>

Хипотезата, че противовъзпалителните ефекти на статиновата терапия изграят важна роля за благоприятните ефекти на статините в терапията на острия коронарен синдром, се потвърждава и от позитивната асоциация между аторвастатин и възпалителния маркер разтворим CD40 лиганд (sCD40L).<sup>10</sup> В проучването MIRACL<sup>1</sup> например пациентите с високо ниво на sCD40L (над 90 перцентил) на плацебо имат сигнификантно повишен риск за рекурентен исхемичен инцидент в сравнение с пациентите под 90 перцентил. Аторвастатин напълно елиминира повишения риск, свързан с високото изходно ниво на sCD40L.<sup>10</sup>

## Заключение

Статиновата терапия има ясно изразени благоприятни ефекти върху сърдечно-съдовото здраве. Във високите си дози отделните статини имат различен клиничен профил на ефективност и безопасност. Аторвастатин във високи дози има предимства пред другите статини, потвърдени в големи проучвания



Фиг. 5. Средна плазмена концентрация на LDL-холестерола и С-реактивния протеин (CRP) в проучванията PROVE-IT и A to Z. Средното ниво на CRP е представено в логаритмичен bug.<sup>18</sup> A to Z = Aggrastat to Zocor; PROVE-IT = Prpravastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy; \*  $p < 0.05$

за първична и вторична превенция. Проучванията MIRACL, PROVE-IT и IDEAL-ACS доказаха благоприятните ефекти на интензивната терапия с аторвастатин при остър коронарен синдром. Изразената ефективност на аторвастатин в първичната и вторичната превенция на сърдечно-съдовите инциденти показва ключовата му роля в терапията на сърдечно-съдовите болести и повишената му ефективност при специфични сърдечно-съдови състояния.

## Книгопис

1. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes, the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:1711–8.
2. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495–504.
3. Pedersen TR, Olsson AG, Carter NB, et al. Comparison of the efficacy of intensive atorvastatin versus standard simvastatin therapy in patients with acute coronary syndrome: the IDEAL trial [abstract no. 5015]. 28<sup>th</sup> Annual Congress of the European Society of Cardiology; 2006 Sep 2-6; Barcelona, Spain. *Eur Heart J* 2006; 27 Suppl.:856–7.
4. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349–57.
5. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267–78.
6. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after MI, the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294:2437–45.
7. Thompson PL, Meredith I, Amerena J, et al. Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute MI or unstable angina: the Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial [abstract]. *Am Heart J* 2004; 148:e2.

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