

Sortis® (atorvastatin) – спира прогресията на атеросклерозата

REVERSAL¹ е първото проучване със статин, което доказва, че процесът на атеросклероза може да бъде спрян

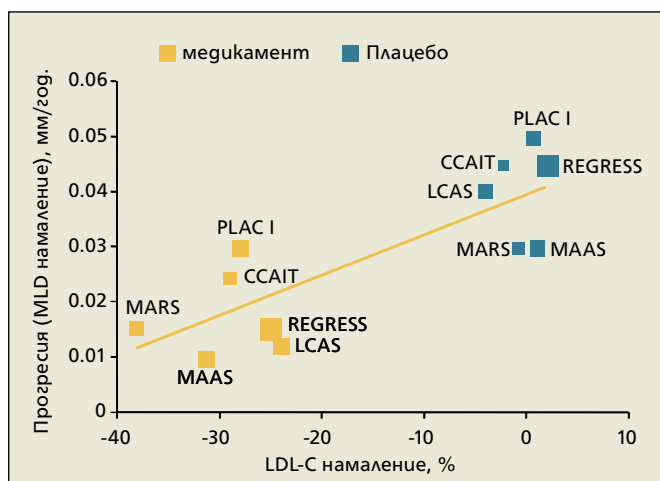
Д-р Иво Петров

УМБАЛ "Света Екатерина" - София

Атеросклерозата е прогресивно заболяване, водеща причина за заболяемост и смъртност в съвременния свят. Въпреки многобройните инвазивни и медикаментозни терапевтични схеми, борбата за намаляване на смъртността и заболяемостта, дължащи се на основните клинични форми на атеросклерозата – исхемичната болест на сърцето и мозъчно-съдовата болест, все още не дава значителни резултати. Една от основните причини за това вероятно е лошият контрол на рисковите фактори, дори при високорисковите пациенти.

В последните години статините се наложиха като основен клас медикаменти за първична и вторична профилактика на исхемичната болест на сърцето (ИБС). В редица големи проучвания бе доказан техният ефект за намаляване на сърдечно-съдовите инциденти. В последните години обаче се натрупаха все повече и повече доказателства за разлика в благоприятните ефекти между различните статини, които са независими от техния липидопонижаващ ефект. Появиха се и първите директни сравнителни проучвания между различни статини, които представиха научни аргументи, подкрепящи тази теза.

REVERSAL (REVERSing Atherosclerosis with



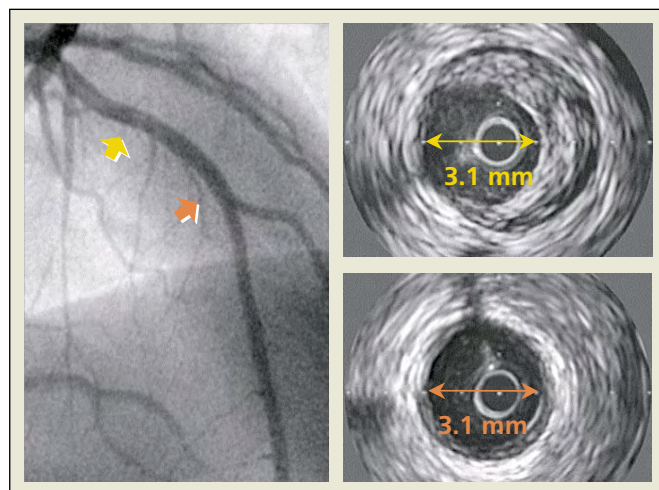
Фиг. 1. Ефект на липидопонижаващата терапия със статини върху прогресията на ИБС²

Aggressive Lipid Lowering) бе първото от тези проучвания, доказващо, че с atorvastatin (Sortis, медикамент на Pfizer) процесът на атеросклероза може да бъде СПРЯН.

Съществуващите досега инвазивни проучвания доказаха благоприятния ефект на статините върху атеросклерозата, но по отношение на прогресията ѝ демонстрираха единствено нейното забавяне (фиг.1).

Защо REVERSAL е уникално проучване?

REVERSAL е първото голямо проучване, сравняващо ефекта на два активни липидопонижаващи агента върху прогресията на атеросклерозата. Освен това REVERSAL използва иновативната технология на интраваскуларния ултразвук (IVUS) за измерване на плаката в артериалната стена. IVUS осигурява триизмерен образ на артерията, позволявайки съвсем точното измерване на обема на плаката. Това осигурява предимство спрямо стандартната коронарографска технология, която осигурява само двуизмерен образ на изследвания съг (фиг. 2).



Фиг. 2. Артерия, която при конвенционална коронарография не демонстрира стеснение, при изследване с IVUS показва голяма плака (жълтия сегмент) и липса на такава (оранжевия сегмент) при един и същи диаметър на лумена.

Описание и дизайн на проучването

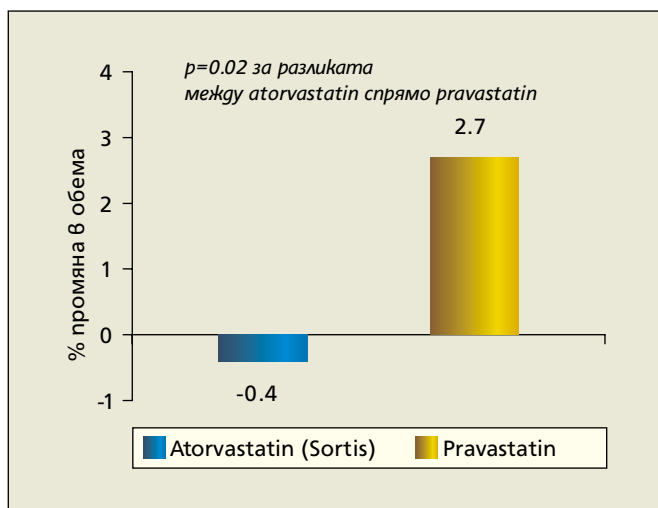
- 1 REVERSAL е многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо проучване с паралелни групи, планирано да оцени ефекта на липидо-понижаващото лечение с максимална доза SORTIS® (atorvastatin calcium) 80 mg в сравнение с липидо-понижаващото лечение с максимална доза pravastatin 40 mg върху прогресията на натрупване на плаката или атеросклерозата при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС).
- 2 Проучването включва 502 мъже и жени на възраст от 30 до 75 години с анамнеза за ИБС и клинични показатели за коронарография.
- 3 Проучването е проведено в 34 центъра на САЩ за период от 18 месеца.
- 4 IVUS е бил направен преди започване на лечението и в самия край на проследяването за измерване на процентната промяна на общия обем на плаката (TPV) във всички изобразени срезове на сравними сегменти от прицелната коронарна артерия при даден пациент.

Основни резултати

- 1 Липидо-понижаващото лечение със SORTIS®, 80 mg, е спряло прогресията на атеросклерозата при пациенти с ИБС, докато лечението с pravastatin, 40 mg, е забавило прогресията на болестта.
- 2 **Процентна промяна на общия обем на плаката (TPV):** Средната стойност на TPV е намаляла леко при пациенти, лекувани със SORTIS®, 80 mg (промяна с -0.4%), докато при пациенти, лекувани с pravastatin, 40 mg, средният TPV е продължил да нараства (средна промяна с +2.7%) ($P=0.0244$) (фиг. 3)

Допълнителни резултати

- 1 **LDL-холестерол:** SORTIS® е понижил изходния LDL-холестерол в сигнификантно по-голяма



Фиг. 3. Промяна в обема на атерома

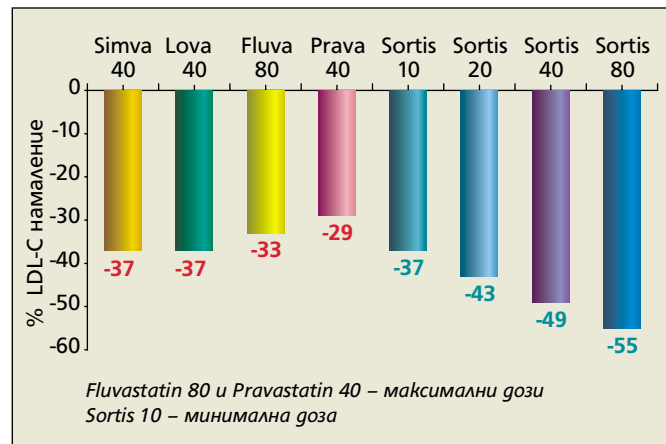
степен от pravastatin (-46.3% vs -25.2%; $P < 0.001$).

- 2 **C-реактивен протеин (CRP):** Пациентите, лекувани със SORTIS®, са получили сигнификантно понижение на нивото на възпалителния маркер CRP. При пациентите на SORTIS® е установена промяна с -36.4% на CRP спрямо изходните стойности срещу промяна -5.2% в групата на pravastatin ($P < 0.0001$).
- 3 **Безопасност:** Не е била наблюдавана клинично сигнификантна разлика по отношение на безопасността в двете терапевтични групи. Стойностите на ASAT и СРК при SORTIS®, 80 mg, са сравними с тези при pravastatin, 40 mg.

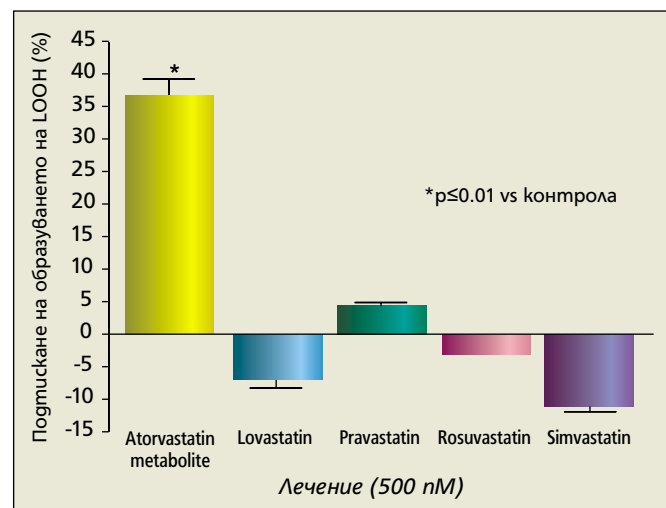
Коментар

Добре известна истина е, че повишените нива на холестерола са свързани с повишен риск за ИБС. По-силно изразеният липидопонижаващ ефект на atorvastatin (Sortis) спрямо simvastatin, pravastatin, fluvastatin и lovastatin (фиг. 4) би бил логично обяснение на резултатите от проучването REVERSAL.

През последните години все по-усилено се дис-



Фиг. 4. Сравнително намаление на нивата на холестерола при метаанализ на 164 проучвания



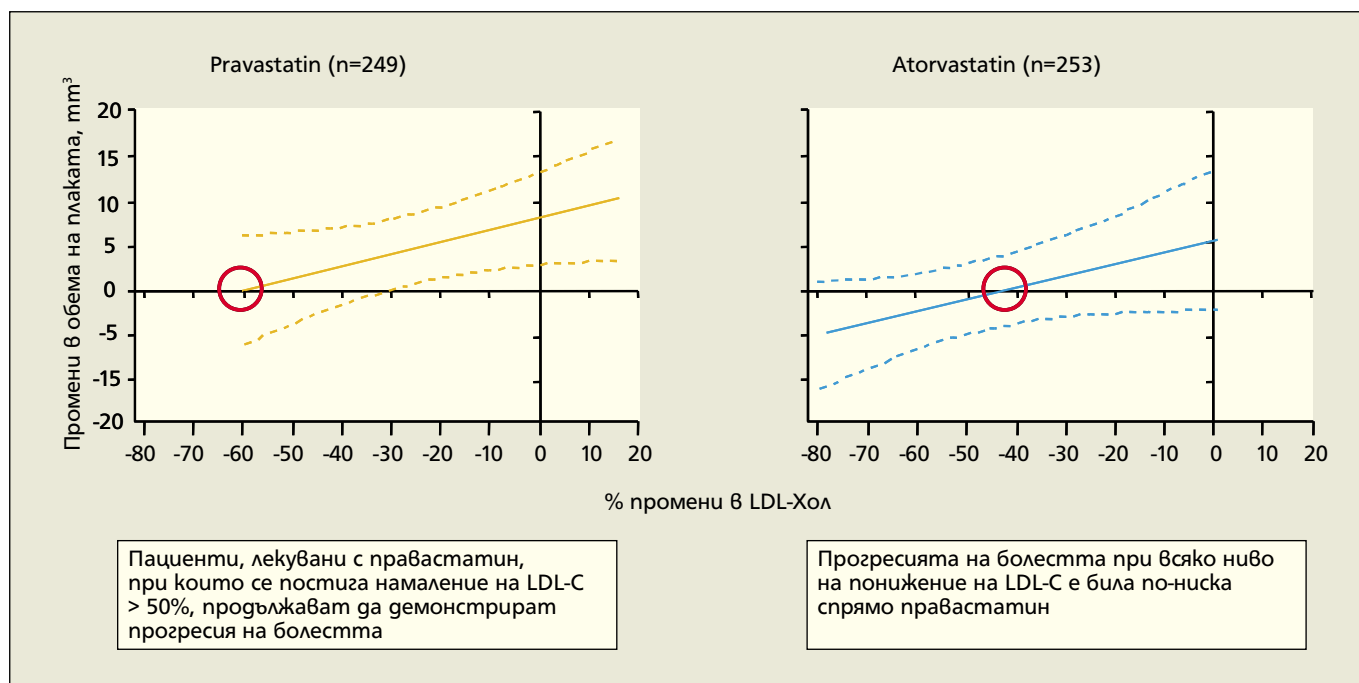
Фиг. 5. Сравнителен ефект на статините върху оксидативния стрес

кутират така наречените плейотропни ефекти на статините или ефекти, не-свързани с липидопонижаващата им способност. Резултатите от някои проучвания предполагат, че тези ефекти са специфични за всеки медикамент. Тъй като субстратът на атеросклеротичната плака са окислените LDL-холестеролови частици, вероятно потискането на окислението на LDL-холестерола би довело до повлияване на атеросклеротичния процес. Активният метаболит на atorvastatin демонстрира антиоксидантна активност, която не се наблюдава при някои от другите статини (фиг. 5).

Тази разлика вероятно е едно от обясненията за различния ефект на сравняваните в REVERSAL медикаменти върху прогресията на атеросклерозата при едно и също понижаване на нивото на холестерола (фиг. 6).

Изводи за клиничната практика

- 1 Прогресията на атеросклерозата може да бъде спряна.
- 2 Агресивното понижаване на липидите е по-благоприятно за пациентите в сравнение с умереното.
- 3 Статините понижават холестерола в различна степен. Ето защо при избора на статин трябва да се съобразява и необходимата доза за постигането на прицелните нива на пациента.
- 4 Статините притежават благоприятни ефекти, независими от липидопонижаващата им способност, които вероятно са различни за всеки един медикамент.
- 5 Дори приложен в максимална доза, atorvastatin (Sortis) притежава отличен профил на безопасност, като в проучването REVERSAL не е наблюдаван нито един случай на миопатия.



Фиг. 6. При 40% намаление на LDL-холестерола при atorvastatin се наблюдава спиране на прогресията на атеросклерозата, докато за същото намаление при pravastatin се наблюдава само забавяне.

