

PŘÍNOS STATINŮ V GERIATRII

Vladimír Bláha

Klinika gerontologická a metabolická FN Hradec Králové a LF UK v Hradci Králové

Bezpečnost a klinická efektivita léčby statiny je dostatečně dokumentována řadou rozsáhlých, kontrolovaných randomizovaných studií. Tyto studie nicméně zahrnovaly především pacienty mladší 70 let věku. Indikace a klinické účinky léčby statiny v geriiatrii jsou nadále kontroverzní. První klinická studie, která hodnotila reprezentativní soubor starších pacientů – the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER), významně obohatila naše znalosti týkající se léčby statiny u starší populace. Závěry studie PROSPER, spolu s poznatky získanými v kohortě geriatrických pacientů ve studii Heart Protection Study a menšími podskupinami seniorů v ostatních studiích se statiny, nás přiměly přehodnotit jakékoliv systematické vyřazování seniorů z indikace k léčbě statiny.

Klíčová slova: léčba statiny, geriatrie, stárnutí, ateroskleróza.

THE IMPACT OF STATINS IN GERIATRICS

The clinical efficacy and safety of statin therapy have been well established from a series of large-scale, randomized controlled trials. These trials, however, have predominantly recruited patients under the age of 70 years. As a consequence, the use of statins in older patients has remained controversial. The results of the first trial evaluating exclusively elderly patients – the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) – have contributed enormously to our understanding of the use of statins in the elderly. These findings, together with the results from the large elderly cohort within the Heart Protection Study and smaller elderly subgroups within other major statin trials, have forced us to re-evaluate any systematic exclusion of elderly patients from the indication for statin therapy.

Key words: statin therapy, elderly, aging, atherosclerosis.

Zavedení statinů, tj. inhibitorů 3-hydroxy-3-metylglutarylkoenzym-A reduktázy, představuje bezpochyby jeden z nejvýznamnějších faktorů v oblasti kardiovaskulární prevence. Série reprezentativních randomizovaných, dvojitě zaslepených a placebem kontrolovaných studií prokázala opakovaně efektivitu těchto léků co do redukce jak koronárního, tak cerebrovaskulárního rizika a potvrdila jejich bezpečnost a tolerabilitu (1–5). Nicméně řada klinicky relevantních otázek, včetně indikací k léčbě seniorů, není definitivně zodpovězena. Většina pacientů, kteří se účastnili klíčových studií se statiny, byla středního věku a převážně mužského pohlaví. Bylo otázkou, jaké je využití závěrů těchto studií pro skupinu starších pacientů. Do nedávné doby byly k dispozici víceméně analýzy podskupin seniorů z původních statinových studií. V současné době se opíráme o výsledky studie specificky sledující seniory léčené statiny – Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) (6) – a také o velkou kohortu starších pacientů účastnících se Heart Protection Study (HPS) (7). Tyto studie potvrdily původní předpoklady, že léčba statiny je obdobně prospěšná u rizikových pacientů starších věkových kategorií jako u rizikových pacientů středního věku. Přesto jsou statiny v léčbě u seniorů indikovány méně než u mladších pacientů a trvají pochybnosti kolem bezpečnosti, tolerability a dokonce efektivit léčby.

Biochemická účinnost statinů v geriiatrii

Obavy z nižší biochemické účinnosti statinů co do schopnosti měnit lipidogram u se-

niorů ve srovnání s mladší populací byly zcela vyvráceny v mnoha studiích. Pravastatin i simvastatin vedly v reprezentativní kohortě seniorů k obdobnému snížení LDL cholesterolu jako v ostatních skupinách pacientů (6, 7). Také efektivita fluvastatinu byla obdobná (8).

Klinická účinnost statinů v geriiatrii

V první velké statinové studii – „Scandinavian Simvastatin Survival Study“ (4S), byla analyzována podskupina starší 65 let, a byla prokázána obdobná redukce příhod jako u mladších nemocných (1). V další velké sekundárně preventivní studii „Cholesterol and Recurrent Events“ (CARE), která sledovala pacienty po infarktu myokardu s průměrně normální cholesterolemii, byly výsledky analýzy obdobné: starší pacienti, i když měli normální cholesterolemii, měli z léčby stejný benefit jako mladší (3). Ve studii CARE bylo relativní riziko koronární příhody sníženo o 32% při léčbě pravastatinem (40 mg denně) oproti placebu ($p < 0,001$) během 5 let sledování. Výzkumníci studie CARE upozorňovali, že navzdory vysokému riziku mají starší pacienti nižší pravděpodobnost k léčbě statinem, i když by je měla léčba chránit před recidivou kardiovaskulárních příhod (3).

Studie „Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease“ (LIPID) poukazovala na možnost zavádějící interpretace zpětné analýzy podskupin a zahájila zčásti diskuzi o problematice využití statinů v geriiatrii (4). Tato reprezentativní, sekundárně preventivní studie, která byla realizována

v Austrálii a na Novém Zélandu a zahrnovala více jak 9000 pacientů s rozdílnou hladinou cholesterolemie, testovala efektivitu pravastatinu u vysoce rizikových jedinců. Prokázala všeobecně významné snížení jak celkové, tak kardiovaskulární mortality. Při sledování vlivu věku na redukci rizika popsala účinnost do 69 let věku, nicméně u pacientů starších 70 let neprokázala žádné signifikantní změny výskytu kardiovaskulárních příhod (4). Znamená to tedy, že pacienti starší 70 let nemají prospěch z terapie, nebo byl výsledek ve studii LIPID podmíněn prostě relativně nízkým počtem starších jedinců, neboť studie nebyla primárně adresována geriatrickým nemocným? Prakticky určitě platí druhá varianta, nicméně bylo nutné pochybnosti analyzovat ve studiích HPS a PROSPER.

Studie HPS je první prospektivní, randomizovanou studii, zahrnující dostatečný počet vysoce rizikových starších nemocných ($n=5806$; věk ≥ 70 let). Seniori měli obdobnou redukci rizika při léčbě simvastatinem jako mladší pacienti (7) a panuje všeobecná shoda v interpretaci výsledků a nutnost zahrnout výsledky studie HPS v platných doporučeních. Studie PROSPER byla dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná multicentrická studie, která měla analyzovat vliv léčby 40 mg pravastatinu na redukci kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod u seniorů s preexistující vaskulární chorobou nebo jejím vysokým rizikem (6). Studie sledovala celkem 5804 seniorů, mužů i žen mezi 70–82 lety, s celkovým cholesterolem v plazmě 4,0–9,0 mmol/l a triglyceridy pod 6 mmol/l. Byla první

velkou statinovou studií, kde proporcionální zastoupení žen převýšilo zastoupení mužů (52% resp. 48%). Vliv léčby pravastatinem v dávce 40 mg denně potvrdil předpoklady: signifikantní snížení celkového (-23%) a LDL cholesterolu (-34%), signifikantní snížení triglyceridů (-13%) a zvýšení HDL cholesterolu (+5%). Příznivé ovlivnění lipidogramu nebylo provázeno žádnými nežádoucími účinky na játra nebo svaly. Navzdory významné konkomitantní medikaci nebyl prokázán žádný případ rhabdomyolýzy. Došlo k významnému 15% snížení kombinace primárních cílů studie, 19% snížení výskytu koronárních příhod a 24% snížení koronárních úmrtí. Vliv pravastatinu na výskyt cévních mozkových příhod nebyl překvapivě signifikantní, pravděpodobně v důsledku relativně krátké doby trvání studie PROSPER (3,2 let) a relativně nízkému výskytu mozkových příhod ve studii (6).

Ačkoliv byly naše znalosti týkající se efektivity léčby statiny v gerii významně rozšířeny, zbývá řada nejasností, zejména problematika nedostatečného indikování statinů v gerii a adekvátního posouzení kardiovaskulárního rizika seniorů.

Využití statinů v gerii

Řada pacientů nedostává optimální léčbu, navzdory prokázanému benefitu statinů na redukcí kardiovaskulárního rizika. Tento fenomén je obdobný jako u mladších pacientů – prakticky 60% pacientů v Evropě v sekundární prevenci nedosahuje cílových hodnot plazmatického cholesterolu (11). I v klinické praxi jsou statiny podávány nedostatečně. Již v roce 1998 britská studie uvedla, že pouze 25% pacientů indikovaných k hypolipidemické léčbě je skutečně léčeno (12). Prevalence nedostatečné hypolipidemické léčby platí zejména pro seniory. Nízká prevalence užívání hypolipidemik (29%) byla popsána u mužů s ICHS ve věku 60–75 let a dokonce ještě nižší počet nemocných (12%) dosahoval hodnot celkového cholesterolu dle Evropských doporučení (<5 mmol/l) (13). V tomto směru se dokonce mluví o „ageizmu“ v preskripci. Irská studie jasně poukázala, že ženy v sekundární prevenci mají menší pravděpodobnost užívání β -blokátoru, aspirinu a inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE) než muži, a že senioři (>65 let) mají menší pravděpodobnost užívání aspirinu, β -blokátoru nebo statinu, než mladší pacienti (14). Podobné výsledky potvrdila anglická studie trendu v hypolipidemické terapii v sekundární prevenci v letech 1994 až 2001 (15). Studie popsala signifikantní trend ke zvýšené preskripci hypolipidemik, víceméně na vrub statinů. Věk představoval významný faktor, podle kterého se stanovuje vhodnost indikace léčby. V roce 1998 bylo odds ratio

k užití statinu 1.00 ve věku 55–64, ale snižovalo se na 0.64 ve věku 65–74 a na 0.16 ve věku 75–84 let. Obdobně deficitní bylo užití statinů u pacientů po cévní mozkové příhodě nebo tranzitorní mozkové ischemii, zejména v gerii (16). Podle údajů z posledních let se zdá, že ačkoliv je preskripce statinů v gerii stále suboptimální, alespoň na severoamerickém kontinentě stoupá. V kanadské studii stoupla preskripce statinů u seniorů mezi roky 1994 a 2000 tři až čtyřikrát. Bylo zajímavé, že proporcionálně nejvyšší navýšení nastalo v kohortě nejstarších, kterým bylo více jak 85 let (17).

Existuje řada důvodů, pro které je užití statinů v gerii nižší. Je zohledňována pravděpodobnost přežití, která může být snížena a tudíž podávání postrádá očekávaný benefit z dlouhodobé léčby. Délka lidského života se ovšem prodlužuje, zejména ve vyspělých zemích včetně České republiky. Jiným důvodem nedostatečné intervence hypolipidemiky byla v minulosti nedostatečná klinická evidence benefitu, pro kterou v současné době již není opodstatněná – viz výše. Dalším argumentem je cena hypolipidemické léčby seniorů a její „cost-effectiveness“ (18), která je dle americké studie obdobná jako u mladších nemocných. Analýza ceny za redukcí rizika ICHS a cévních mozkových příhod statiny v sekundární prevenci prokázala, že rok zachráněného života 40letého pacienta činí v USA 10 100 \$ ve srovnání s 11 800 \$ ve věku 70 let (19). Je třeba dalších analýz, abychom mohli s jistotou vyjádřit finanční efektivitu léčby statiny v gerii, ale zdá se, že finanční hledisko v gerii není určující ve srovnání s mladší populací.

Ačkoliv se ukazuje, že geriatričtí pacienti profitují z léčby statiny v kontextu kontrolovaných klinických studií, realita v praxi může být zcela odlišná. Tento problém řešila studie Drugs and Evidence Based Medicine in the Elderly (DEBATE) (21), která sledovala možnost kardiovaskulární prevence u lidí starších 75 let. Studie zahrnovala 400 pacientů s průměrným věkem 80 let, z nichž bylo 65% žen. Pacienti byli randomizováni a léčeni intervencí nefarmakologickou (modifikace životního stylu) a farmakologickou (kardiovaskulární farmakoterapie dle Evropských doporučení). Kontrolní soubor tvořili „běžně“ léčení nemocní. Po jednom roce léčby došlo k signifikantnímu snížení celkového a LDL cholesterolu v intervenovaných skupinách. Autoři studie považují implikaci evidence-based kardiovaskulární léčby u pacientů starších 75 let v běžné klinické praxi za možnou a bezpečnou.

Stanovení rizika v gerii

V primární prevenci koronárních a kardiovaskulárních chorob je všeobecně doporu-

čováno stanovení celkového rizika, obvykle za využití údajů z Framinghamské studie. Je třeba poznamenat, že využití takových odhadů rizika v gerii nebylo dosud ustanoveno. Ve studii PROSPER výzkumníci porovnávali pozorované a kalkulované riziko kardiovaskulárních příhod v primární preventivní kohortě (22). Analýzy prokázaly, že zatímco odhad rizika infarktu myokardu je přijatelnou aproximací u seniorů-mužů, obdobné riziko geriatrických žen bylo podhodnoceno. Navíc riziko cerebrovaskulárních příhod bylo podhodnoceno u obou pohlaví. Na základě výše uvedeného je třeba kriticky přistoupit k využitelnosti Framinghamského odhadu rizika u pacientů starších 70 let.

Budoucnost využití statinů v gerii

V současné době je k dispozici dostatečné množství klinických dat a důkazů indikace léčby statiny co do prevence rizika ICHS jak u pacientů středního věku, tak v gerii. Efektivita statinů v prevenci mozkové mrtvice je považována za zjevnou, i když efekt nebyl ve studii PROSPER prokázán. Další studie, včetně HPS, které sledovaly starší pacienty, však takový signifikantní efekt popisovaly. V současnosti je diskutován i efekt statinů v léčbě periferní aterosklerózy. Aronow a spol. (23) hodnotil efekt simvastatinu v placebem kontrolované studii a prokázal prodloužení klauzikačního intervalu po nejméně 6 měsíční léčbě, s prodloužením přínosu po léčbě trvající 1 rok.

Ačkoliv jsou statiny zejména hypolipidemika, která ovlivňují aterosklerotické onemocnění, jsou v současné době tato farmaka nazírána i z pohledu jejich pleiotropních efektů. Máme k dispozici údaje o jejich účincích v řadě jiných chorob než u aterosklerózy. Jedná se dosud o víceméně klinická pozorování, ale otevírají se tak nové pohledy a možnosti využití. Týká se to např. vlivu statinů na kostní metabolismus a novotvorbu kosti (24), což může mít v gerii potenciálně obrovský význam. Senioři jsou populací, která je nejvíce ohrožena následky osteoporózy. Podobný význam, pokud bude potvrzen, bude mít vliv statinů na rozvoj diabetu mellitu 2. typu v gerii (25). Pro starší pacienty může mít význam i možný účinek statinů na prevenci makulopatie asociované s věkem (26).

Závěr

Prodlužování délky života a nárůst gerontologické populace je fenoménem současnosti. Kardiovaskulární onemocnění představují bezpochyby jednu z nejvýznamnějších příčin morbidit v gerii a jsou obecně nejčastější příčinou smrti seniorů. Klinická data prokazu-

jí, že léčba statiny snižuje koncentraci LDL cholesterolu a riziko ICHS stejně efektivně ve vyšším i mladším věku. Navzdory prokazatelnému benefitu zůstává řada pacientů s vystupňovaným kardiovaskulárním rizikem

nedostatečně léčena statiny. Lékaři by měli v rozhodování o indikaci k léčbě statiny využívat klinické zhodnocení založené na individualitě pacienta a očekávaných přínosech terapie, včetně tzv. cost-effectiveness. Do-

stupná data potvrzují, že senioři mohou mít přínos z léčby statiny.

Poděkování: Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM0021620820 a granty IGA MZ ČR č. NR/8497-3, NR/8062-3.

Literatura

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
2. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Eng J Med* 1995; 333: 1301–1307.
3. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyé LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Eng J Med* 1996; 335: 1001–1009.
4. LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of cholesterol levels. *N Eng J Med* 1998; 339: 1349–1357.
5. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TEXCAPS Research Group. *JAMA* 1998; 279: 1615–1622.
6. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–1630.
7. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
8. Bruckert E, Lièvre M, Giral P, et al. Short-term efficacy and safety of extended release fluvastatin in a large cohort of elderly patients. *Am J Geriatric Cardiol* 2003; 12: 225–231.
9. Aronow WS. Effect of statins on mortality and cardiovascular events in elderly high-risk persons. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 717–718.
10. Farmer JA, Gotto AM. The Heart Protection Study: expanding the boundaries for high-risk coronary disease prevention. *Am J Cardiol* 2003; 92 (Suppl): 3i–9i.
11. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: principal results from EUROASPIRE II. *Eur Heart J* 2001; 22: 554–572.
12. Reid FD, Cook DG, Whincup PH. Use of statins in the secondary prevention of coronary heart disease: is treatment equitable? *Heart* 2002; 88: 15–19.
13. Whincup PH, Emberson JR, Lennon L, et al. Low prevalence of lipid lowering heart drug use in older men with established coronary heart disease. *Heart* 2002; 88: 22–29.
14. Williams D, Bennett K, Feely J. Evidence for an age and gender bias in the secondary prevention of ischaemic heart disease in primary care. *Brit J Clin Pharmacol* 2003; 55: 604–608.
15. DeWilde S, Carey IM, Bremner SA, et al. Evolution of statin prescribing 1994–2001: a case of agism but not of sexism? *Heart* 2003; 89: 417–421.
16. Lalouschek W, Lang W, Greisenegger S, Mullner M. Determination of lipid profiles and use of statins in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2003; 34: 105–110.
17. Levy AR, O'Brien BJ, McMullen E, et al. Rapid increase in statins newly dispensed to Ontario seniors between 1994–2000. *Can J Cardiol* 2003; 19: 665–669.
18. Mungall MMB, Gaw A, Shepherd J. Statin therapy in the elderly: does it make good clinical and economic sense? *Drugs Aging* 2003; 20: 263–275.
19. Grover SA, Coupal L, Paquet S, Zowall H. Cost-effectiveness of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors in the secondary prevention of cardiovascular disease: forecasting the incremental benefits of preventing coronary and cerebrovascular events. *Arch Intern Med* 1999; 159: 593–600.
20. Avorn J, Benner J, Ford I, et al. Measuring the cost-effectiveness of lipid-lowering drugs in the elderly: the outcomes research and economic analysis components of the PROSPER trial. *Control Clin Trials* 2002; 23: 757–773.
21. Strandberg TE, Pitkala K, Berglund S, et al. Possibilities of multifactorial cardiovascular disease prevention in patients aged 75 and older: a randomised controlled trial: Drugs and Evidence Based Medicine in the Elderly (DEBATE). *Eur Heart J* 2003; 24: 1216–1222.
22. Gaw A, Robertson M, Ford I, PROSPER Study Group. Framingham risk equations underestimate risk in older subjects. *Circulation* 2003; 108 (Suppl): IV–721.
23. Aronow WS, Nayak D, Woodworth S, Ahn C. Effect of simvastatin versus placebo on treadmill exercise time until the onset of intermittent claudication in older patients with peripheral arterial disease at six months and at one year after treatment. *Am J Cardiol* 2003; 92: 711–712.
24. Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999; 286: 1946–1949.
25. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus. *Circulation* 2001; 103: 357–362.
26. McGwin G, Owsley C, Curcio CA, Crain RJ. The association between statin use and age related maculopathy. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1121–1125.