

STATINY: OD LIPIDOLOGIE KE KARDIOLOGII

Michal Vrablík, Richard Češka

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Blokátory HMG-CoA reduktázy (statiny) jsou dnes standardní součástí léčby pacientů s dyslipidemií, diabetes mellitus, ischemickou chorobou srdeční nebo jinou manifestací aterosklerózy. Existuje rozsáhlá dokumentace jejich pozitivních účinků v prevenci závažných komplikací aterosklerózy i u osob s relativně nízkými hladinami sérového cholesterolu. V kardiologii statiny nacházejí nové indikace např. u akutního koronárního syndromu, srdečního selhání, chlopenních vad. Na definitivní průkaz účinnosti léčby statiny v těchto nových indikacích je třeba vyčkat výsledků prospektivních studií.

Klíčová slova: statiny, ateroskleróza, akutní koronární syndrom, aortální stenóza, srdeční selhání.

STATINS: FROM LIPIDOLOGY TO CARDIOLOGY

HMG-CoA reductase inhibitors (statins) represent a common standard in therapy of patients with dyslipidaemia, diabetes mellitus, coronary artery disease and other manifestations of atherosclerosis. There is huge evidence proving their positive effects over a broad range of cholesterol levels in the plasma. Statins have been used in certain novel indications, e.g. acute coronary syndrome, heart failure, aortic stenosis, etc. Large prospective clinical trials are needed to prove the efficacy of statins in these novel indications.

Key words: statins, atherosclerosis, acute coronary syndrome, aortic stenosis, heart failure.

Blokátory nitrobenčonné syntézy cholesterolu – statiny – jsou opakovaně probírány v odborném písemnictví a nejednou se dostaly i na přední strany denního tisku (většinou bohužel při diskuzi komplikací léčby). Je pochopitelné, že tato léková skupina přitahuje pozornost. Zpočátku byla hypolipidemika a celá oblast zabývající se poruchami krevních lipidů záležitostí úzkého okruhu odborníků, kteří na „cholesterol věřili“. Záplava důkazů z klinických studií však během relativně krátké doby udělala ze statinů jednu z nejsledovanějších skupin léčiv a jejich objevení je svým významem někdy srovnáváno s objevem antibiotik. Statiny skutečně dokáží předcházet úmrtím z kardiovaskulárních příčin a současně omezují počty infarktů myokardu a dalších komplikací aterosklerózy. S ohledem na množství dostupné literatury k tomuto tématu je nasnadě otázka, zdali má význam o tomto tématu psát. Věříme, že předkládaný článek čtenáře přesvědčí, že ano.

Historie statinů

První statin spatřil světlo světa v Japonsku na počátku 70. let minulého století. Podobně jako u antibiotik byla první účinná látka izolována z produktu plísně *Penicillium citricum*. Takto získaný mevastatin sice nebyl nikdy použit v praxi, ale stal se prekurzorem lovastatinu, který našel široké uplatnění v kardiovaskulární prevenci a je stále ještě na trhu. Následovaly další generace statinů přírodních, semisyntetických až k dnešním čistě syntetickým. Přestože se liší účinností, základní mechanismus působení je vždy stejný. Blokáda základního enzymu endogenní biosyntézy cholesterolu hydroxymetylglutaryl koenzym A (HMG CoA) reduktázy vede k nitrobenčonnému nedostatku

cholesterolu, který se projeví nárůstem počtu receptorů pro LDL cholesterol na povrchu buněčné membrány. Cholesterol škodící v krevním řečišti se rychleji přesouvá do nitrobenčného prostoru, kde je využit. Vzhledem k dobře známému vlivu cholesterolu na průběh aterosklerózy byla oprávněná očekávání příznivých účinků léčby statiny u nemocných s aterosklerózou a hypercholesterolemií. A dnes již víme, že nejen u nich.

Účinky statinů

Základem účinku molekuly statinu je kompetitivní inhibice klíčového enzymu biosyntézy cholesterolu 3-HMG-CoA reduktázy. Výše popsaným mechanismem dochází ke snížení koncentrace LDL cholesterolu v plazmě. Statiny snižují hladinu triglyceridů a příznivě ovlivňují hladiny HDL cholesterolu. Mechanismus snižování triglyceridů není dosud jednoznačně vysvětlen, uvažuje se především o snížení syntézy VLDL v játrech a současně zvýšená clearance na triglyceridy bohatých prekurzorů LDL částic cestou LDL receptoru. HDL cholesterolémie je ovlivněna nepřímo, současně však při podávání statinů stoupá produkce hlavního apoproteinu HDL částic apoA1, což naznačuje působení statinů na úrovni genové exprese. Statiny však mají i široké spektrum účinků, které nelze jednoduše vysvětlit poklesem hladiny cholesterolu. Tyto účinky jsou souhrnně označovány jako nelipidové nebo tzv. pleiotropní. Mezi nejdůležitější nelipidové účinky statinů bývá řazena na lipidech nezávislá modulace endoteliální funkce, antioxidační, antiinfamatorní, antiproliferační a antitrombogenní účinky. Zajímavá je i otázka působení statinů na kostní metabolismus a existuje řada prací

dokumentující i jiné účinky statinů (1). Je však třeba zdůraznit, že úloha pleiotropních účinků je ve srovnání s efektem hypolipidemickým podle všeho méně významná. Za převážnou většinu pozitivních kardiovaskulárních účinků statinů stojí jejich vliv na LDL-cholesterol.

Indikace statinů

Hlavní indikací statinů i nadále zůstává hypercholesterolemie nebo smíšená dyslipidemie s převahou hypercholesterolemie u pacientů s manifestní aterosklerózou nebo ve vysokém riziku aterosklerotických komplikací. Potvrzením správnosti podávání statinů v této indikaci je v roce 2003 publikovaná rozsáhlá metaanalýza několika desítek studií. Autoři této práce závěrem konstatují, že dostatečně agresivní a dlouhá terapie statiny snižuje riziko kardiovaskulárních příhod o 61 % a riziko ischemické cévní mozkové příhody o 17 % (2).

Je třeba zdůraznit, že samotné snížení koncentrace sérových lipidů není cílem léčby statiny ani jinými hypolipidemiky. Přestože jsou definovány tzv. cílové hodnoty sérových lipidů, kterých bychom měli dosáhnout, vlastním cílem naší léčby není pokles cholesterolu či triglyceridů, ale snížení rizika kardiovaskulární příhody.

Kromě „tradiční“ indikace dlouhodobé prevence vzniku a rozvoje aterosklerózy se v posledních letech vynořují stále nové důvody proč by terapie statinem měla být zvážena. Možná i proto je pochopitelný vzestup zájmu kardiologů, diabetologů a dalších odborností o léčbu statiny. Zejména v kardiologických ambulancích se statiny začínají ve srovnání s minulostí používat stále více. A jak ukážeme dále, není to pouze z důvodů dobře známého

působení na progresi aterosklerotického postižení koronárního řečiště.

Hlavní příčinou onemocnění, s nimiž se v našich podmínkách kardiolog zabývá, je jistě ateroskleróza, a proto může být překvapující hovořit o nových indikacích statinů v kardiologické ambulanci. Existuje několik důvodů, proč se pohled kardiologa na terapii statiny v posledních letech změnil. Nové studie přinesly nové důkazy a lze říci, že i nové pohledy na léčbu statiny v kardiologii.

Statiny a intervenční kardiologie

Intervenční kardiologie přispěla k plnému pochopení zřejmého faktu. Při katetrizačních výkonech na koronárních tepnách s významnými aterosklerotickými změnami je při ošetření angioplastikou případně se zavedením stentu ošetřen pouze krátký úsek postižené tepny. Studie se statiny dokumentované intra-koronárním ultrazvukem prokázaly, že léčba vedoucí k poklesu hladin LDL cholesterolu snižuje celkovou aterosklerotickou zátěž tepenného řečiště ve sledovaném úseku. Navíc bylo jednoznačně ukázáno, že jde o efekt přímo úměrný dosažené hladině LDL. Snížení objemu ateromu je vždy provázeno změnou jeho složení ve prospěch fibrózních nebuněčných struktur. Vlivem statinu dochází ke stabilizaci aterosklerotického plátu. Připomeňme instruktivní výsledky první takto uspořádané studie porovnávající atorvastatin s pravastatinem REVERSAL a další studii PROVE-IT. Obě byly rozsáhle publikovány a komentovány i v českém písemnictví (3, 4, 5). Obě citované studie jsou spolu se studií TNT (6) základem nových doporučení amerického Národního cholesterolového edukačního programu, který v roce 2004 doporučuje usilovat o dosažení hladiny LDL cholesterolu nižší než 1,8 mmol/l u všech nemocných s aterosklerózou (7). Byla tak potvrzena některými autoritami již delší dobu prosazovaná teorie „čím nižší LDL, tím lépe“. Skeptici hledající analogii mezi nepříznivou prognózou nemocných s hypocholesterolémií v důsledku jiného celkového onemocnění (typicky u malignit) varují před přílišným snížením hladiny celkového a LDL cholesterolu. Podle dostupných důkazů se zdá, že ani snížení hladiny LDL cholesterolu pod 1 mmol/l není spojeno s nepříznivými vedlejšími projevy „nedostatku“ cholesterolu v organismu (8).

Statiny a akutní koronární syndrom

Delší dobu byla vedena diskuze o možnosti použití statinů v podmínkách akutní kardiologické péče. První studií potvrzující tuto hypotézu byla studie MIRACL. Agresivní léčba atorvastatinem vedla v této studii k významnému zlepšení prognózy nemocných,

kteří měli o 16 % nižší výskyt komplikací ve srovnání s placebovou skupinou (9). Výsledky byly potvrzeny již citovanou studií PROVE-IT. Pokles LDL cholesterolémie na 1,6 mmol/l při agresivní terapii statinem vedl u nemocných s akutním koronárním syndromem (ACS) ke snížení relativního rizika úmrtí a recidivy kardiiovaskulární příhody o 16% ve srovnání s léčbou pravastatinem. Velmi zajímavý je fakt, že uvedený rozdíl byl patrný již po 30 dnech od zahájení léčby a přetrvával po další dva roky sledování (4). Ray s Cannonem ve svém nedávno publikovaném přehledu této problematiky uzavírají, že intenzivní hypolipidemická léčba vede u nemocných s ACS k rychlému a přetrvávajícímu poklesu kardiiovaskulárního rizika a měla by být standardní součástí léčby těchto pacientů (10).

Statiny a chlopenní vady

Horkou novinkou je podávání statinů u „typicky“ kardiologické indikaci jakou bezesporu jsou chlopenní vady. S ohledem na podobnost mechanismů uplatňujících se při vzniku aterosklerotického plátu a aortální stenózy (infiltrace lipidy, zánětlivá složka, neoangiogeneze, kalcifikace) byla vyslovena hypotéza o možnosti příznivého ovlivnění průběhu tohoto onemocnění podáváním statinů (11). A skutečně řada retrospektivních sledování tento předpoklad potvrdila (12, 13). Ve všech případech byla zjištěna vysoce statisticky významná souvislost mezi podáváním statinů a zpomalením progresu aortální stenózy. V nedávné době však byla publikována první prospektivní randomizovaná analýza, která shrnuje výsledky podávání statinů u osob s kalcifikovanou aortální stenózou, kteří neměli jiný důvod pro podávání statinů. V takto vybraném souboru nebyl zjištěn žádný rozdíl v rychlosti změn aortální chlopně mezi aktivně (atorvastatin 80 mg, n = 65) a placebem léčenou skupinou (n = 69) (14). Autoři uzavírají, že indikace statinů u osoby s aortální stenózou není oprávněná v případě, že nejsou přítomny další důvody pro jejich podávání. Denní praxi se však spíše blíží pozorování z retrospektivních studií, kde byli hodnoceni nemocní, kteří dostávali statin z jiných důvodů než bylo samo chlopenní postižení. Patofyziologické objasnění přínosu statinů je zřejmě vezmeme-li v úvahu, že ve všech retrospektivních sledováních byl jako nezávislý rizikový faktor progresu aortální stenózy zjištěn také celkový a LDL cholesterol. Navíc je nutné si přiznat, že osob s „normálním“ lipidogramem

bude v našich ambulancích ubývat s tím, jak budeme poznávat výhodnost nízkých hladin LDL cholesterolu.

Statiny a srdeční selhání

I v tak čistě kardiologické indikaci, jakou je srdeční selhání, se zdá, že statiny naleznou svoje místo. O statinech v této indikaci pojednává i (zatím stručná) kapitola v monografii věnované srdečnímu selhání v níž autor uzavírá, že dosud slibné výsledky použití statinů je třeba ověřit dalšími studiemi (15). Důkazy o vlivu podávání statinů u osob se srdečním selháním různé etiologie se množí. Fukuta a spol. sledovali vliv podávání statinů u 137 osob s diastolickým srdečním selháním. Výsledkem přibližně ročního sledování bylo snížení relativního rizika úmrtí na 0,2 ve skupině léčené statinem (16). Jinou studií bylo kanadské populační sledování podávání statinů u téměř 30 tisíc osob se srdečním selháním. Překvapivým nálezem bylo pozorované snížení úmrtnosti přestože ve skupině léčené nebyl pozorován významný pokles incidence infarktu myokardu (17). Skupina pacientů se systolickým srdečním selháním byla sledována ve studii amerických autorů. Relativní riziko úmrtí bylo léčbou statiny sníženo u osob s kardiální dysfunkcí ischemické i neischemické etiologie (91% vs. 72%, $p < 0.001$ a 81% vs. 63%, $p < 0.001$) (18). Na druhé straně existují i důkazy dokumentující zhoršené přežití nemocných se srdečním selháním a nízkou koncentrací celkového cholesterolu (19). Na vyhodnocení významu podávání statinů v indikaci srdečního selhání si tak budeme muset počkat na výsledky prospektivních randomizovaných studií, z nichž některé již probíhají (20).

S přibývajícím znalostmi o různých účincích hypolipidemické léčby se rozšiřuje spektrum osob, které jsou k léčbě hypolipidemiky indikovány a současně i spektrum odborností, které budou tuto léčbu zahajovat. V krátkém přehledu jsme se zaměřili především na oblast kardiologie, ale statiny jsou již dnes běžnou součástí léčby diabetologů, internistů a samozřejmě také praktických lékařů. S ohledem na výsledky dosud publikovaných prací sledujících efekty statinové léčby se trend k širšímu použití statinů v praxi jeví pro naše pacienty jako velmi příznivý. Kdo by se nechtěl dožít vyššího věku se zdravým srdcem a cévami?

Podpořeno granty IGA MZ ČR
NB 7392-3 a NR 8328-3.

Literatura

1. Vrablík M, Štulc T. Statiny nejen v léčbě hyperlipoproteinémií. *Causa Subita* 2002; 5: 245–246.
2. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischemic heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1–7.
3. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomised controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071–1080.

4. 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: 1495–1504.
5. Češka R, Prokeš M. Lipidy v ordinaci praktického lékaře, PAXCE, Edukapharm, Praha 2004, 134 stran.
6. Liebson PR. Women's Health Study (Aspirin) and TNT. *Prev Cardiol* 2005, 8 (3): 181–185.
7. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–239.
8. Jones PH. Lipid-lowering treatment in coronary artery disease: how low should cholesterol go? *Drugs* 2000; 59 (5): 1127–1135.
9. Schwartz GC, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study. *JAMA* 2001; 285: 1711–1718.
10. Ray KK, Cannon CP. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes: clinical benefits and vascular biology. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15 (6): 637–643.
11. Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001, 103: 1522–1528.
12. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Goldman ME. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol* 2001; 88: 693–695.
13. Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, et al. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1723–1730.
14. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 2389–2397.
15. Widimský J, sen. Statiny v léčbě srdečního selhání. In: J. Widimský a kol. *Srdeční selhání*. Triton 2001: 394.
16. Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little WC. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation* 2005; 112 (3): 357–363. Epub 2005 Jul 11.
17. Ray JG, Gong Y, Sykora K, Tu JV. Statin use and survival outcomes in elderly patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005; 165 (1): 62–67.
18. Horwich TB, MacLellan WR, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (4): 642–648.
19. Horwich TB, Hamilton MA, MacLellan WR, Fonarow GC. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail* 2002; 8 (4): 216–224.
20. Schuster H, Foc JC. Investigating cardiovascular risk reduction--the Rosuvastatin GALAXY Programme. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5 (5): 1187–1200.