

Porovnanie intenzívnej a štandardnej liečby znižujúcej hladinu lipidov na progresiu koronárnej aterosklerózy. Štúdia REVERSAL

Viaceré veľké klinické štúdie dokázali výhodu podávania inhibítorov 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzým A reduktázy (statínov) v porovnaní s placebom, priaznivým ovplyvnením celkovej a kardiovaskulárnej morbidity a mortality (1–3). Liečba statínmi patrí u indikovaných jedincov medzi základné postuláty pri sekundárnej prevencii aterosklerózy. Národný cholesterolový program (NCEP) (4) v USA, odborné spoločnosti v USA (ACC, AHA) a Európe (ECS, EAS) kladú pri sekundárnej prevencii aterosklerózy za cieľ dosiahnutie hladiny LDL cholesterolu pod 2,59 mmol/l, respektíve 3,0 mmol/l. Niekoľko ďalších klinických štúdií, z nich predovšetkým Heart Protection Study (HPS), však poukázalo na skutočnosť, že prospech z liečby statínmi pri sekundárnej prevencii majú i pacienti s hodnotami lipidov (LDL cholesterol, celkový cholesterol) na hranici a pod hranicu považovanou za cieľovú (5). Táto štúdia (najväčšia), ktorá sledovala účinok statínu, dokázala, že znížením hladiny LDL cholesterolu o 1,03 mmol/l sa zníži incidencia sledovaných kardiovaskulárnych príhod približne o 25 %, bez zreteľa na hodnotu LDL cholesterolu pri začatí liečby.

Vzhľadom na tieto skutočnosti vyvstali nové otázky. Kde je optimálna hodnota cieľového LDL cholesterolu? Je vhodné sledovať iba tento parameter, alebo ide o iný účinok (pleiotropný) tejto skupiny liekov? Je vyššia dávka hypolipidémik prínosom pre pacienta?

Takmer všetky poznatky, ktoré dnes máme z liečby statínmi, pochádzajú zo štúdií ktoré porovnávajú statín s placebom. Sú všetky statíny rovnaké?

Na záver minulého roka bola na výročnej konferencii American Heart Association prednesená správa o klinickej štúdií, ktorá porovnáva konvenčnú a intenzívnu liečbu statínom a ich vplyv na aterosklerotické zmeny koronárnych artérií Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Study. Výsledky štúdie boli publikované v marcovom čísle JAMA (6).

Autori zaradili do tejto klinickej štúdie (začala v júni 1999) viac ako 640 pacientov vo veku 35 až 75 rokov, ktorí boli v čase zaradenia stabilní, v minulosti podstúpili pre klinickú indikáciu koronarografiu, pričom sa u nich zistila minimálne 20 % stenóza jednej z koronárnych artérií. Zmeny na vybranej koronárnej artérii sa sledovali pomocou intravaskulárnej sonografie (IVUS). Sledovaná (cieľová) artéria nesmela mať zúženie viac ako 50 %, nesmela byť dilatovaná (PTCA) a sledovaný segment mal byť minimálne 30 mm dlhý. Kritériá v lipidovom spektre predpokladali hladinu LDL cholesterolu od 3,54 do 5,44 mmol/l.

Výber liečby pre konvenčný postup predpokladal podávanie 40 mg pravastatínu na deň (v čase začatia klinickej štúdie to bola najvyššia schválená dávka pravastatínu). Pri intenzívnej liečbe sa podávalo 80 mg atorvastatínu denne. U pacientov sa vynechala liečba statínom štyri týždne pred zaradením. Po dvoch týždne trvajúcej iniciálnej fáze, kedy pacienti užívali placebo, ich náhodne rozdelili do dvoch skupín (40 mg pravastatínu versus 2 x 40 mg atorvastatínu). Skupina užívajúca konvenčnú hypolipidémickú liečbu sa pri zaradení podstatne neodlišovala (pohlavie, vek, priemerná hladina LDL cholesterolu, CRP, hmotnosť, fajčenie, diabetes mellitus, hypertenzia) od skupiny užívajúcej intenzívnu liečbu. Videonahrávky z IVUS sa hodnotili zaslepeno centrálnym laboratóriom (Cleveland Clinic Foundation). Zo 654 zaradených pacientov malo 502 dostatočne výpovedný IVUS na začiatku a na konci sledovania. Pacienti sa zúčastňovali na pravidelných klinických vyšetreniach v trojmesačných intervaloch. 18 mesiacov od začiatku aktívnej liečby pacienti podstúpili opakovanú

koronarografiu a IVUS. Hodnotenie IVUS sa realizovalo v súlade s odporúčaniami American College of Cardiology a European Society of Cardiology (7).

Primárne sledovaným parametrom bola percentuálna zmena v celkovom objeme aterómového plaku (TAV – total atheroma volume). Sekundárne ciele zahŕňovali porovnanie celkového objemu aterómu a porovnanie objemu aterómu v 10 mm úseku s najvýraznejším postihnutím.

Výsledky štúdie boli jednoznačné a v prospech skupiny pacientov, ktorých liečili intenzívnym režimom. U pacientov liečených 40 mg pravastatínu došlo k progresii (hodnotená ako percentuálna zmena TAV) aterosklerózy (+2,7 %) (P = 0,001). U pacientov liečených intenzívnym režimom (80 mg atorvastatínu) sa progresia aterosklerózy zastavila a zmena bola negatívna (–0,4 %) (P = 0,98). Aj vo všetkých sekundárne sledovaných parametroch sa zaznamenal štatisticky významný rozdiel v prospech intenzívnej hypolipidemickej liečby. Medzi progresiou aterosklerózy (zmena TVA) a hladinou LDL cholesterolu bol nepriamy vzťah. Vyjadrené v percentách, každá 10 % redukcia v hladine LDL cholesterolu (0,39 mmol/l), spôsobila asi 1 % redukcii zmeny TVA po 18 mesiacoch liečby.

22 podskupín pacientov bolo špecifikovaných na začiatku štúdie, jedna podskupina post-hoc. Pacientov rozdelili do podskupín podľa veku, pohlavia, hladiny LDL, HDL cholesterolu, BMI, prítomnosti diabetu, arteriálnej hypertenzie, metabolického syndrómu, anamnézy predchádzajúceho užívania statínov atď. Analýzou výsledkov jednotlivých podskupín sa zistilo že ani jedna z nich nezaznamenala progresiu aterosklerózy, ak pacienti liečili intenzívnu hypolipidémickú liečbou. Tento efekt sa prejavil napríklad rovnako výrazne u pacientov s nízkymi, ale i vysokými hladinami LDL cholesterolu. Na rozdiel od toho v podskupinách liečených konvenčnou liečbou sa zaznamenala v 15 podskupinách štatisticky významná progresia v sledovaných parametroch. Cieľová hladina LDL cholesterolu (2,59 mmol/l) sa v skupine liečenej pravastatínom dosiahla u 65 % pacientov a v skupine s intenzívnym režimom (80 mg atorvastatínu) u 97 % pacientov. Zaujímavé je, že porovnaním podskupín pacientov, ktorí dosiahli nízku hladinu LDL cholesterolu, sa tiež zaznamenala progresia v skupine liečenej pravastatínom, pričom skupina liečená atorvastatínom bola bez progresie.

Štúdia REVERSAL bola náročná nielen pre riešiteľov, ale i pre pacientov (opakovaná koronarografia, opakovaný IVUS). V závere štúdie nedokončilo alebo nemohlo byť hodnotených 155 pacientov. Jedna z analýz teoreticky predpokladala, že všetci títo pacienti by dokončili a ich nálež by bol v neprospech skupiny pacientov liečených intenzívnym režimom. Aj v tomto prípade sa však celkový výsledok nezmenil a nebol štatisticky významný v prospech intenzívnej hypolipidemickej liečby.

Dôležité je i pozorovanie, že oba liečebné režimy boli dobre tolerované, bez štatisticky významného rozdielu vo výskyte nežiaducich účinkov liečby. Počet klinických príhod počas 18-mesačného sledovania bol veľmi malý na zmysluplné hodnotenie.

Štúdia dala mnohé odpovede, ale nastolila i nové otázky. U pacientov liečených atorvastatínom sa dosiahla cieľová hladina LDL cholesterolu vo väčšej miere ako v skupine s konvenčnou liečbou. Celkový výsledok však nemožno vysvetliť iba hypolipidémickým účinkom intenzívneho režimu. Pleiotropné účinky (z nich lokálne protizápalové pôsobenie) a ovplyvnenie iných lipidových parametrov (triglyceridy) môžu tiež zohrávať v zastavení progresie aterosklerózy dôležitú úlohu. V skupine pacientov

Tabuľka 1 Kľúčové nálezy dvoch nových štúdií so statínmi (spracované podľa 9)

	REVERSAL	PROVE-IT
Indikácia pre liečbu	Stabilná koronárna aterosklerotická choroba srdca 18 mesiacov	Akútny koronárny syndróm 24 mesiacov
Dĺžka sledovania		
LDL cholesterol (mmol/l)		
začiatok liečby	3,88	2,74
80 mg atorvastatín	2,04	1,6
% poklesu	46	42
40 mg pravastatín	2,84	2,45
% poklesu	26	10
Hs-CRP (mg/l)		
začiatok liečby	2,9	12,3
80 mg atorvastatín	1,8	1,3
% poklesu	36	89
40 mg pravastatín	2,9	2,1
% poklesu	5	83

liečených atorvastatínom sa napríklad zistil 36,4 % pokles v hladine CRP, v porovnaní s 5,2 % poklesom v druhej skupine. Tento nález bol výraznejší, ako sa očakával.

REVERSAL je štúdiou, ktorá dokázala, že použitím intenzívnej hypolipidemickej liečby (80 mg atorvastatínu) možno u niektorých pacientov pri sekundárnej prevencii zastaviť progresiu aterosklerózy. Treba však podotknúť, že i napriek tejto liečbe sa u mnohých pacientov v oboch skupinách progresia zaznamenala.

V súčasnosti prebieha viacero klinických štúdií, ktoré sledujú vplyv intenzívnej hypolipidemickej liečby v porovnaní s konvenčnou liečbou na výskyt klinických príhod pri sekundárnej prevencii aterosklerózy.

Štúdia PROVE-IT (Pravastatin Or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) (8) hodnotila vplyv rovnakých hypolipidemík v rovnakých dávkach ako REVERSAL. Zúčastnilo sa 4 162 pacientov s akútnym koronárnym syndrómom. Pacientov sledovali v priemere 24 mesiacov. Primárnym cieľom boli klinické príhody – smrť z akejkoľvek príčiny, akútny infarkt myokardu, dokumentovaná nestabilná angína pectoris vyžadujúca hospitalizáciu, revaskularizácia a cievná mozgová príhoda. Atorvastatín v dávke 80 mg sa ukázal prospešnejší v porovnaní s 40 mg pravastatínu, pričom došlo k 16 % redukcii rizika výskytu primárne sledovaných parametrov. Mortalita z akýchkoľvek príčin sa redukovala až o 28 %. Iba vo výskyte cievnej mozgovej príhody sa nezaznamenal podstatný rozdiel medzi oboma skupinami.

Veľmi zaujímavým faktom bolo, že priaznivý efekt atorvastatínu sa ukázal pomerne skoro – už po 30. dňoch od začatia liečby, pričom bol konzistentný vo všetkých sledovaných podskupinách. Zároveň sa zistil pre-

kvapivo nízky rozdiel v poklese hladiny CRP u pacientov liečených intenzívnym režimom v porovnaní s konvenčným režimom.

Možno konštatovať, že štúdie REVERSAL a PROVE-IT vniesli do liečby statínmi pri sekundárnej prevencii nové pohľady. Doteraz sa považuje za vhodné dosiahnutie cieľovej hladiny LDL cholesterolu. Táto axioma je vzhľadom na uvedené fakty otázná. Intenzívna hypolipidemická liečba použitím 80 mg atorvastatínu i pod hranicu LDL cholesterolu, ktorá sa všeobecne považuje za cieľovú, znamená pre pacienta prínos. Napriek tomu ani dnes nedostávajú hypolipidemicкую liečbu všetci pacienti, ktorí sú indikovaní v rámci sekundárnej prevencie (8). Celosvetovo sa odhaduje, že z 200 miliónov pacientov indikovaných na liečbu hypolipidemikami ich túto užíva menej ako 25 miliónov (9) (tabuľka 1).

Prebiehajú i ďalšie klinické štúdie, ktoré hodnotia prínos intenzívnej liečby statínmi pri sekundárnej prevencii, s celkovým počtom až do 12 000 pacientov a so sledovaním až do piatich rokov od zaradenia. Tie môžu potvrdiť úžitok intenzívnej hypolipidemickej liečby, čo môže viesť k prehodnoteniu smerníc pri sekundárnej a primárnej prevencii aterosklerózy.

Literatúra

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–1389.
2. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001–1009.
3. 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;339:1349–1357.
4. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
5. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals. *Lancet* 2002;360:7–22.
6. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2004;291:1071–1080.
7. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1478–1492.
8. Cannon CP, Braunwald E, McCabe C, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504.
9. Topol E. Intensive statin therapy – a sea change in cardiovascular prevention. *N Engl J Med* 2004;350:1562–1564.

MUDr. Marián Hranai
2. interná klinika FN, Nitra