

Sú statíny „aspirínom“ tretieho tisícročia?

ANDREJ DUKÁT

Bratislava, Slovenská republika



Toto číslo Kardiológie prináša zaujímavý farmakologický rozbor hypolipidemickej liečby, ktorý pripravil profesor Milan Kriška so spoluautormi. Ide o problematiku mimoriadne závažnú a potrebnú vzhľadom na každodennú klinickú prax každého lekára.

Pozri strany 277 – 287

Diskutovalo sa o nej aj na poslednom 133. internistickom dni (25. október 2007), kde profesor Richard Česka poukázal na jej súčasné postavenie a predovšetkým na jej význam v súčasnej farmakoterapii ako kombinovanej hypolipidemickej liečby. Sú však skutočne statíny „aspirínom“ tretieho tisícročia?

Iba málokterá skupina liečiv v kardiovaskulárnej farmakoterapii má takú bohatú „medicínu dôkazov“ (1, 2). Sú známe aj otázky bezpečnosti liečby. Je to tak však aj v skutočnosti?

Mnohé randomizované klinické štúdie dokázali postulát, ktorý sa viac-menej akceptuje: „Čím nižšie (LDL cholesterol), tým lepšie“. Po štúdií ASTEROID dokonca vieme, že možno nielen dosiahnuť stabilizáciu vulnerabilného plaku, ale dokonca aj zabrániť progresii aterosklerózy. Ale intenzívnou (nie agresívnou, ako sa často prezentuje) liečbou možno dosiahnuť aj čiastočnú regresiu aterosklerotických zmien v najviac postihnutých úsekoch. Dôkaz pritom priniesla intravaskulárna koronárna ultrasonografia. Nedávne údaje zo statínových štúdií ukázali, že veľmi významný pokles LDL cholesterolu pod odporúčané štandardné hladiny ďalej významne znižuje kardiovaskulárne riziko (3, 4).

V súčasnosti sme svedkami aj nových indikácií pri liečbe statínom. V marci FDA schválila indikáciu statínov (atorvastatín) v skupine pacientov so srdcovým zlyhávaním. V štúdií CORONA, ktorá bola práve prezentovaná

[New Data Examines The Effect of Adding a Statin to Optimised Treatment for Patients with Advanced Heart Failure (CORONA Study)]. Amer Heart Assn 2007 Scientific Sessions (Orlando, USA 5. November 2007), liečba statínom (rosuvastatín) v tejto indikácii významne nezlepšila prognózu pacientov s pokročilým srdcovým zlyhávaním. Ukázalo sa totiž, že pridanie statínu k optimalizovanej liečbe srdcového zlyhávania nedokáže dosiahnuť zvrát, alebo predísť zhoršeniu zlyhávajúceho srdca. Primárny kombinovaný cieľ – kardiovaskulárne úmrtie, alebo infarkt myokardu, alebo mozgovocievna príhoda klesli o 8 % ($p = 0,12$) (NS). Tam, kde statín mohol priniesť svoj benefit, sa zistil pokles aterosklerotických príhod (infarkt myokardu, či náhla mozgovocievna príhoda) (post hoc analýza ukázala $p = 0,05$). Príčinou úmrtí bola predovšetkým náhla srdcová príhoda, alebo to boli neischemické príčiny, kde nemožno uplatniť liečbu statínmi. Ukázalo sa však, že pri liečbe rosuvastatínom bolo menej hospitalizácií pre všetky príčiny ($p = 0,007$), kardiovaskulárne príčiny ($p < 0,001$), alebo aj kvôli zhoršeniu srdcového zlyhávania ($p = 0,01$).

Inovatívne hypolipidemizujúce liečivá zatiaľ neprišli to, čo sa od nich očakávalo. ACAT inhibítory boli sľubné v experimente. V klinike (štúdia ACTIVATE) však veľmi sklamali. Nielenže sa nedokázal ich protektívny účinok, ale dokonca pactimib mal proaterogénny účinok (5). Ďalšia sledovaná látka z tejto skupiny – avasimib – nielenže nepreukázala schopnosť dosiahnuť regresiu aterosklerotického plaku, ale naopak – plak mal tendenciu progredovať. V súčasnosti sa zdá, že týmto smerom vývoj hypolipidemickej liečby nepovedie.

CEPT inhibítory predstavovali veľmi sľubný smer vývoja hypolipidemickej liečby (spomeňte si na prednášku profesora Braunwalda, ktorú mal v Bratislave). A prišiel výsledok štúdie ILLUMINATE. Kombinovaná liečba atorvastatín a torcetrapib mala vyšší výskyt kardiovaskulárnych úmrtí. V tom ramene, kde sa očakával presne opačný efekt. A práve u pacientov liečených torcetrapibom dochádzalo k zvýšeniu hodnôt krvného tlaku (6). Ďalší vývoj liečiva bol pozastavený a zdá sa teda, že týmto smerom vývoj hypolipidemickej liečby tiež asi nepovedie.

V tomto roku sme v našich podmienkach očakávali príchod novej formy starého liečiva – niacinu. Mala mať

Z II. internej kliniky FN v Bratislave, pracovisko Staré mesto
Do redakcie došlo dňa 9. novembra 2007; prijaté dňa 12. novembra 2007
Adresa pre korešpondenciu: prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., II. interná klinika FN, pracovisko Staré mesto, Bratislava, Slovenská republika, e-mail: andrej.dukat@faneba.sk

menší výskyt vedľajších nežiaducich účinkov, pretože v klinickej praxi až celá jedna tretina pacientov musela pre ich výskyt liečbu pôvodným niacínom ukončiť. Ešte stále nie je k dispozícii a musíme si ešte počkať na novú liekovú formu tohto staršieho liečiva.

V súčasnosti teda žijeme v ére hypolipidemickej liečby, charakterizovanej „čím nižšie, tým lepšie“. Avšak ako to vlastne je v oblasti bezpečnosti veľmi nízkeho zníženia hladín LDL cholesterolu, to celkom jasné zatiaľ nie je. Osobitne po sérii veľmi nedávnych analýz, ku ktorým sa vyjadrovali viaceré osobnosti v takom renomovanom časopise, ako nepochybne je *J Am Coll Cardiology* (7, 8, 9). Položili tú istú otázku, ako položil aj profesor Kriška na Slovenskom kardiologickom kongrese na jeseň tohto roku. Je to otázka veľmi provokatívna a je potrebné zároveň veľmi korektné povedať, že na ňu v súčasnosti nepoznáme odpoveď. Na čo sa tu upriamila pozornosť z veľkých randomizovaných statínových klinických štúdií, keď to tak zarezonovalo? Rozoberal sa totiž pohľad z 23 statínových štúdií s celkovo 309 506 pacientorokmi na veľkosť zníženia hladiny lipidov. Tomuto pohľadu treba prinajmenšom venovať našu pozornosť a zároveň upriamiť našu lekársku ostražitosť. Hodnotil sa vzťah medzi poklesom LDL cholesterolu a zvýšením hepatálnych enzýmov, rhabdomyolýzy a onkologických ochorení na 100 000 pacientorokov pomocou váženej univariátnej regresie (9). Ukázalo sa, že riziko statínom vyvolanej rhabdomyolýzy nezávisí od veľkosti zníženia LDL cholesterolu. Avšak riziko malignít bolo významne vyššie pri dosiahnutých nízkych hodnotách LDL cholesterolu. Preto sa zdá, že liekové a liekovo špecifické účinky sú dôležitejšími determinantmi pečenej a svalovej toxicity než je veľkosť poklesu LDL cholesterolu. Kardiovaskulárny benefit dosiahnutý pri nízkych hladinách LDL cholesterolu môže však čiastočne znevýhodňovať zvýšené riziko malignity. DeMaria vo svojom editoriale spomenul, že za ostatných päť rokov žiaden z článkov publikovaných v JACC nevyvolal toľko diskusií a celé tri týždne pred „pustením“ článku do tlače prebiehali intenzívne a opakované rozborové metaanalyzované uvedené statínových štúdií. Redakčná rada si bola vedomá, že môže nasledovať zlá interpretácia výsledkov lekármi, médiami, či pacientmi. Napokon sa však rozhodla, že tieto fakty predsa len nemožno ignorovať a zaiste podniknúť ďalšie analýzy. Všetko má svoju cenu. A ľudský organizmus navyše je vysoko sofistikovaný systém, ktorý (priznajme si) ani zďaleka nepoznáme. Má svoje dobre fungujúce mechanizmy. Ak do nich a jeho celkovej homeostázy akýmkoľvek spôsobom zasiahneme, výsledok nemusí byť vždy očakávaný a „dozvieme sa“ o tom až s odstupom času. Definitívnu odpoveď na mnohé otázky tak skoro nebudeme ve-

dieť. Bude znamenať odhalenie možných spúšťajúcich mechanizmov v bunkovej biológii a imunitu vo vzťahu ku metabolizmu cholesterolu. Zatiaľ sa nachádzame iba na samom začiatku testovania hypotéz.

Znižovanie hladín LDL cholesterolu prináša s istotou významný benefit pre cievu. Jasne prevyšuje doteraz nami známe riziká. Vieme tiež, že liečba je dlhodobá a dokonca, že jej prerušenie prináša riziká. Bolo by ideálne, keby sme dokázali viesť liečbu tejto skupiny pacientov iba pomocou zmeny životného štýlu, diétou, pravidelným cvičením, znížením nadhmotnosti a nefajčením. Realita je úplne iná: dlhodobé výsledky (!) nikde vo svete nevieme v rizikovej skupine pacientov dosiahnuť a samozrejme ani ich udržať. Samotné diétne opatrenia zrejme nedokážu viesť k takému poklesu LDL, ktorý je potrebný na maximálny efekt na proces aterosklerózy. Liečivá (statíny) sú pohodlnou možnosťou pre pacienta (i lekára) na dosiahnutie týchto priaznivých účinkov i bez významnejšieho ovplyvnenia zmeny životného štýlu pacienta. Pokiaľ nebudeme vedieť viac, je najvhodnejšie držať sa dobre známych (našich najnovších národných) odporúčaní, osobitne vo vzťahu k nízkym hladinám LDL cholesterolu – 70 mg/dl iba u pacientov s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom.

Literatúra

1. Yusuf JA, Cairns AJ, Camm EL, et al. Evidence-based cardiology. London: BMJ Books 2003:968.
2. Cholesterol Treatment Trialists (CIT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
3. 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.
4. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–1435.
5. Nissen SE, Tuzcu ME, Brewer BH, et al. for the ACAT Intravascular Atherosclerosis Treatment Evaluation (ACTIVATE) Investigators. Effect of ACAT Inhibition on the Progression of Coronary Atherosclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:1253–1263.
6. Tall AR, Ivan-Charvet L, Wang N. The failure of torcetrapib: was it the molecule or the mechanism? *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2007;27:257–260.
7. Alsheikh-Ali AA, Maddukuri PV, Han H, et al. Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:409–418.
8. LaRosa JC. Means and ends of statins and low-density lipoprotein cholesterol lowering. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:419–420.
9. DeMaria AN, Ben-Yehuda OB. Low-density lipoprotein reduction and cancer: not definitive but provocative. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:421–422.