

Leczenie zaburzeń lipidowych w niewydolności serca

Treatment of lipid disorders in heart failure

Wioletta Dyrła, Marek Kuch

Zakład Niewydolności Serca i Rehabilitacji Kardiologicznej Katedry Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Mazowiecki Szpital Wojewódzki

STRESZCZENIE

Dyslipidemia jest uznanym czynnikiem ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego: choroby wieńcowej, udaru mózgu, miażdżycy tętnic kończyn dolnych. Zaburzenia lipidowe, stanowiąc czynnik predykcyjny niedokrwiennej choroby serca, przyczyniają się pośrednio do rozwoju niewydolności serca. W wieloletnich badaniach obserwacyjnych potwierdzono bezpośredni związek dyslipidemii z dysfunkcją *myocardium*, niezależnie od przebytego zawału i choroby wieńcowej. W przebiegu niewydolności serca zaobserwowano natomiast zależność odwrotną — wpływ choroby serca na gospodarkę metaboliczną organizmu. W piśmiennictwie opisywano zjawisko „paradoксу lipidowego”, które może się pojawić w zaawansowanych stadiach choroby. Wysokie stężenie cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu frakcji LDL — typowe czynniki ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowych — stają się parametrami korzystnego rokowania. Z kolei niskie stężenie cholesterolu wykazuje niezależny związek ze zwiększoną śmiertelnością pacjentów z objawową dysfunkcją *myocardium*. Zjawisko „paradoксу lipidowego” jest prawdopodobnie spowodowane nasilonym katabolizmem w przebiegu przewlekłego stanu zapalnego, który występuje w zaawansowanej niewydolności serca.

Udowodniono, że statyny redukują chorobowość i śmiertelność chorych obciążonych

zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Leczenie hipolipemizujące jest wskazane u wszystkich osób z chorobą wieńcową, gdyż zapobiega rozwojowi niewydolności serca. Wpływ inhibitorów reduktazy HMG-CoA na uszkodzone *myocardium* jest niejednoznaczny. Zróżnicowana etiologia niewydolności, stan zaawansowania oraz współistniejące choroby często ograniczają efekty statyn. Podstawowe działanie leków, w postaci redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL, może zostać zniesione z powodu zjawiska „paradoксу lipidowego”. Terapia statynami w niewydolności serca wymaga rozwagi, aby terapeutyczna redukcja cholesterolu frakcji LDL nie wywołała skutku patologicznego. Z tego też powodu oczekuje się, by pożądanym pozytywnym efektem statyn w niewydolności serca wynikał z ich aktywności plejotropowej, oddziałującej na przewlekły proces zapalny, leżący u podstaw schorzenia.

W przeprowadzonych badaniach CORONA i GISSI-HF, mimo redukcji stężenia białka C-reaktywnego, nie wykazano długoterminowych korzyści z leczenia statyną w niewydolności serca. Obecnie nie zaleca się rozpoczynania terapii statynowej u pacjentów z objawową niewydolnością serca w III i IV klasie według NYHA.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (2), 90–96

Słowa kluczowe: dyslipidemia, statyna, niewydolność serca, stan zapalny

Adres do korespondencji:

lek. Wioletta Dyrła
Zakład Niewydolności Serca i Rehabilitacji Kardiologicznej
Katedra Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych
II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Mazowiecki Szpital Wojewódzki
ul. Kondratowicza 8, 03-242 Warszawa
tel.: 22 326 55 46
e-mail: wiodyr@poczta.onet.pl

ABSTRACT

Dyslipidemia is an established risk factor of cardiovascular disease: coronary artery disease, stroke, atherosclerosis of the lower limbs. Lipid disorders as a predictor of coronary heart disease contribute indirectly to the development of heart failure. Multiannual observational studies have confirmed a direct relationship between dyslipidemia and myocardial dysfunction regardless of infarction and coronary heart disease. In the course of heart failure an inverse relationship has been observed — the impact of heart disease on the metabolic state. Phenomenon of ‘lipid paradox’ may occur in advanced stages of disease. High levels of total cholesterol and LDL fraction - typical risk factor for cardiovascular disease — are parameters of favorable prognosis. In turn, low cholesterol level is associated independently with increased mortality in patients with symptomatic myocardial dysfunction. ‘Lipid paradox’ is probably caused by severe catabolism due to chronic inflammation that occurs in advanced heart failure.

The overall evidence indicates that statins reduce morbidity and mortality of patients with

increased cardiovascular risk. Lipid-lowering therapy is indicated in all patients with coronary artery disease, as prevents the development of heart failure. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on heart failure may not be straightforward. The diverse etiology of heart failure, advanced heart failure and comorbidities often limit the effects of statins. The primary activity of drugs in the form of LDL reduction could be abolished because of the ‘lipid paradox’. Therefore it is prudent to distinguish pathologically and therapeutically reduced cholesterol level. The desired positive effect of statins in heart failure should be due to their pleiotropic activity which affects the chronic inflammation underlying the disease. Randomized clinical trials, CORONA and GISSI-HF, showed no long-term benefits of statin therapy in heart failure despite the reduction in C-reactive protein. Currently, statin therapy initiation is not recommended in patients with symptomatic heart failure in NYHA class III and IV.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (2), 90–96

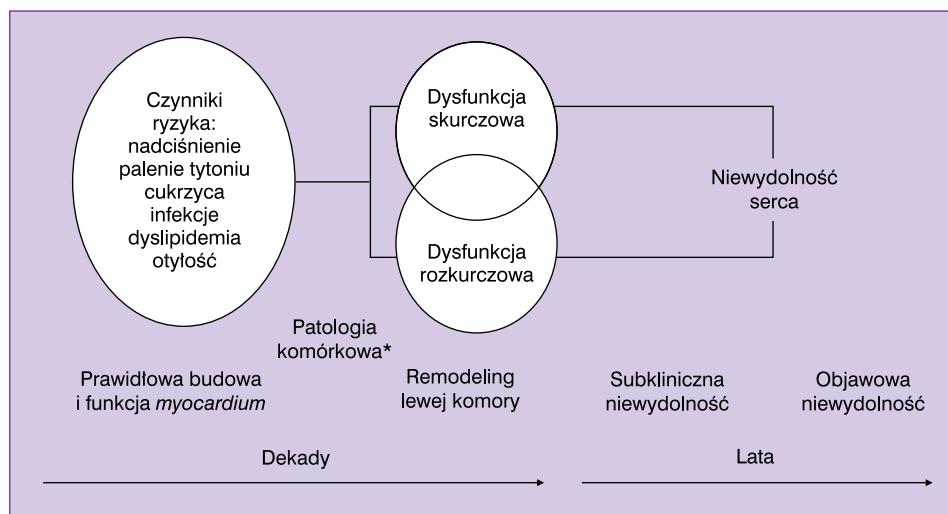
Key words: *dyslipidemia, statin, heart failure, inflammation*

WPROWADZENIE

W XXI wieku niewydolność serca osiąga rozmiary epidemii. Jest obecnie jedynym zespołem chorobowym układu sercowo-naczyniowego, na który zapadalność i częstość występowania w populacji stale się zwiększają. Wynika to ze starzenia się współczesnych społeczeństw oraz stanowi konsekwencję rozwoju medycyny. Skutecznie udaje się leczyć nagłe stany kardiologiczne, jednak możliwości zapobiegania powikłaniom odległym są ograniczone. Częstość występowania niewydolności serca wynosi 3–4% w populacji ogólnej i zwiększa się z wiekiem do poziomu 10–20% w grupie po 80. roku życia. Najczęstszą etiologią niewydolności serca jest choroba wieńcowa oraz nadciśnienie tętnicze (razem ok. 70%). Rzadsze przyczyny to wada zastawkowa, kardiomiopatia czy przewlekła tachykardia.

Jest wiele hipotez dotyczących rozwoju i progresji niewydolności serca: neurohormonalna, metaboliczna czy cy-

tokinowa [1]. Ostatnia koncepcja zakłada, że w patogenezie schorzenia istotną rolę odgrywa przewlekły proces zapalny, co potwierdzają podwyższone stężenia markerów: czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF α , *tumor necrosis factor alpha*) oraz interleukiny 1 i 6 (IL-1, IL-6). Według hipotezy cytokinowej nadmierna ekspresja czynników zapalnych przyczynia się do powstawania lub nasilenia istniejących już zaburzeń i objawów niewydolności serca. Istnieje kilka potencjalnych źródeł cytokin prozapalnych. Jedną z hipotez sugeruje produkcję cytokin w odpowiedzi na uszkodzenie struktur serca. Zgodnie z kolejnymi przypuszcza się, że potencjalnym źródłem czynników prozapalnych są niedokrwione tkanki obwodowe oraz układ adrenergiczny kompensacyjnie aktywowany w niewydolności serca. Podstawę kolejnej koncepcji stanowi aktywacja stanu zapalnego w wyniku zwiększonego przenikania endotoksyn z przewodu pokarmowego do krążenia.



Rycina 1. Etapy rozwoju niewydolności serca — od czynników ryzyka do objawów klinicznych (na podstawie [2]); *depozyty w macierzy zewnątrzkomórkowej, apoptoza, hipertrofia miokardium stymulowana angiotensyną II, włóknienie, zmniejszona liczba komórek progenitorowych śródbrłnka oraz produkcja podtlenku azotu

W przebiegu niewydolności serca wyodrębnia się cztery etapy według klasyfikacji morfologicznej *American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC)*. Stadium A wiąże się z obecnością czynników ryzyka chorób serca (dyslipidemia, cukrzyca, nadciśnienie, alkoholizm) przy niezmiennym morfologicznie *myocardium*. Kolejne stadium, B, jest rozpoznawane w przypadku bezobjawowej organicznej choroby *myocardium*: przebytego zawału, wady zastawkowej, przerostu mięśnia. Stadium C to symptomatyczna choroba, w której zależnie od stopnia nasilenia objawów można wyróżnić etapy I–III (klasyfikacja czynnościowa wg *New York Health Association [NYHA]*). Ostatnie, krańcowe stadium niewydolności serca, D, dotyczy chorych leczonych wlewami leków inotropowych lub oczekujących na transplantację. Typowy przebieg niewydolności jest najczęściej wieloletni, co stwarza wiele możliwości prewencji choroby oraz terapii zaburzeń lipidowych (ryc. 1).

ZWIĄZEK ZABURZEŃ LIPIDOWYCH Z NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA

Dyslipidemia stanowi uznany czynnik ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego: choroby wieńcowej, udaru mózgu, miażdżycy tętnic kończyn dolnych. Leczenie redukujące stężenie cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*), zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej choroby wieńcowej, przyczynia się pośrednio do zmniejszenia ryzyka rozwoju niewydolności serca.

Trzydziestoletnie obserwacje (*the Framingham Heart Study*) [3] potwierdziły bezpośredni związek zaburzeń lipidowych z ryzykiem niewydolności serca, niezależnie zarówno od choroby wieńcowej, jak i przebytego zawału serca. Podwyższone stężenia cholesterolu frakcji nie-HDL (*high-density lipoprotein*), triglicerydów oraz niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL zwiększają ryzyko niewydolności serca, zarówno skurczowej, jak i z zachowaną frakcją wyrzutową. Zaburzenia lipidowe mogą pośrednio lub bezpośrednio wpływać na strukturę i funkcję *myocardium*. W badaniach obserwacyjnych potwierdzono związek podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego z nadciśnieniem tętniczym, sztywnością ścian tętnic, zwiększeniem grubości ścian oraz masy lewej komory. W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach, z zastosowaniem diety wysokocholesterolowej, wykazano upośledzoną funkcję skurczową i rozkurczową *myocardium* oraz zwiększone objętość i ciśnienie końcoworozkurczowe lewej komory.

Ostatnio coraz większą uwagę poświęca się cholesterolowi frakcji HDL [3] w aspekcie niewydolności serca. Stwierdzono istotną odwrotną zależność między stężeniem cholesterolu frakcji HDL a frakcją wyrzutową oraz funkcją rozkurczową u chorych z niedokrwienną chorobą serca oraz prawidłowymi tętnicami wieńcowymi. Wpływ HDL na rozwój niewydolności serca prawdopodobnie wynika z ich ochronnego działania na układ sercowo-naczyniowy. Cząstki HDL hamują rozwój miażdżycy oraz zmniejszają ryzyko zawału serca poprzez stymulo-

wanie wypływu cholesterolu z makrofagów. Wykazują również efekt plejotropowy na układ sercowo-naczyniowy. Cząstki HDL wpływają korzystnie na śródbłonek poprzez poprawę jego czynności, stymulowanie odnowy za pośrednictwem komórek progenitorowych oraz hamowanie ekspresji powierzchniowych cząstek adhezyjnych. Wykazują one również właściwości przeciwzapalne, a także zmniejszają liczbę oksydowanych cząstek LDL. Efektem działania HDL jest hamowanie procesu remodelingu ścian naczyń, mięśnia sercowego oraz zapobieganie niedokrwieniu *myocardium*.

Niewydolność serca stanowi manifestację kliniczną wielu zaawansowanych schorzeń kardiologicznych. Nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia i otyłość wpływają na rozwój i progresję choroby. W przebiegu niewydolności serca zaobserwowano odwrotną zależność przyczynową między dysfunkcją *myocardium* oraz gospodarką metaboliczną organizmu. Wielokrotnie w piśmiennictwie opisywano zjawisko „paradoksu lipidowego” [4], które może się pojawić w zaawansowanych stadiach niewydolności serca. Wysokie stężenie cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu frakcji LDL — typowe czynniki ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego — stają się parametrami korzystnego rokowania. Z kolei niskie stężenie cholesterolu wykazuje niezależny związek ze zwiększoną śmiertelnością pacjentów z objawową dysfunkcją *myocardium*. „Paradoks lipidowy” dotyczy chorych zarówno ze skurczową, jak i rozkurczową niewydolnością serca, niezależnie od etiologii. Prawdopodobną przyczyną zjawiska są nasilone procesy kataboliczne z powodu przewlekłego ogólnoustrojowego stanu zapalnego, jakim jest niewydolność serca. Wielokrotnie donoszono o odwrotnej zależności między wykładnikami stanu zapalnego (w tym stężenia wysokoczułego białka C-reaktywnego [hsCRP, *high-sensitivity C-reactive protein*]) a stężeniem cholesterolu w zaawansowanej dysfunkcji *myocardium*. Wysłunięto hipotezę o ochronnym działaniu cholesterolu, który u chorych z dysfunkcją *myocardium* może stanowić pośredni wykładnik wydolności układu immunologicznego. W badaniach pacjentów z sepsą wykazano, że cholesterol, poprzez tworzenie miceli, inaktywuje lipopolisacharyd ściany bakterii Gram-ujemnych [4]. W zaostrzeniu niewydolności serca, z powodu uszkodzenia bariery jelito–krew, dochodzi do przenikania endotoksyn do krwiobiegu, czego dowodem jest obecność lipopolisacharydu bakteryjnego w surowicy.

Prawdopodobnie podwyższone stężenie lipoprotein w dysfunkcji *myocardium* przyczynia się do zwalczania zakażenia (teoria endotoksynowo-lipoproteinowa).

DZIAŁANIE STATYN W NIEWYDOLNOŚCI SERCA

Udowodniono, że statyny redukują chorobowość i śmiertelność chorych ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz chorobą wieńcową. Główną przyczyną niewydolności serca jest niedokrwienna choroba serca, dlatego prewencja i leczenie choroby wieńcowej stanowią prostą i logiczną formę zapobiegania niewydolności serca.

Wpływ inhibitorów reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu (HMG-CoA) na uszkodzone *myocardium* jest niejednoznaczny. Zróżnicowana etiologia niewydolności, stan zaawansowania oraz choroby współistniejące często ograniczają efekty statyn. Podstawowe działanie leków w postaci redukcji stężenia LDL może zostać zniesione z powodu zjawiska „paradoksu lipidowego”, kiedy to niskie stężenie cholesterolu stanowi czynnik niekorzystny prognostycznie. Terapia statynami w niewydolności serca wymaga ostrożności i rozważań, aby terapeutyczna redukcja LDL nie miała skutku patologicznego. Z tego powodu oczekuje się, by pożądany pozytywny efekt statyn w niewydolności serca wynikał z ich aktywności plejotropowej, oddziałującej w przewlekły proces zapalny, leżący u podstaw schorzenia (tab. 1). W nawiązaniu do teorii endotoksynowo-lipoproteinowej dawka statyn powinna być tak dostosowana, aby wywierać efekt plejotropowy, bez obniżania stężenia cholesterolu.

Ze względu na ogólnoustrojowy charakter oraz złożone powiązania patofizjologiczne w niewydolności serca działania niepożądane statyn mogą być silniej wyrażone (tab. 2). Potencjalnie szkodliwe efekty statyn mogą wynikać z rejestrowanego w niewydolności serca niskiego stężenia koenzymu Q (ubikwion). Jest to naturalny, rozpuszczalny w tłuszczach chinon, który, przenosząc wolne elektrony, stanowi niezbędny kofaktor mitochondrialnej fosforylacji oksydacyjnej oraz produkcji adenosynotrifosforanu (ATP, *adenosine triphosphate*). Forma zredukowana koenzymu Q10 jest lipofilnym antyoksydantem, chroniącym błonę komórkową i krążące lipoproteiny przed utlenieniem. Połowa koenzymu Q10 zawartego w organizmie jest pochodzenia egzogenego (pokarm), pozostała część powstaje w szlaku mewalonianu, który ulega hamowaniu przez inhibitory reduktazy HMG-CoA. Przypuszcza się, że polekowy niedobór koenzymu Q10 może doprowadzić do miopatii szkieleto-

Tabela 1. Korzystne działanie pleiotropowe statyn w niewydolności serca (na podstawie [5])

Efekt	Mechanizm
Przeciwpalący	Hamowanie białek Rho, Rac; jądrowego czynnika kappa B, zmniejszenie ekspresji CRP, VCAM-1, ICAM-1; redukcja stężenia TNF α , interferonu α , IL-1 i IL-6
Poprawa czynności układu autonomicznego	Zahamowanie aktywności współczulnej oraz układu renina–angiotensyna–aldosteron
Poprawa funkcji lewej komory	Hamowanie ekspresji metaloproteinaz macierzy 9, 3 i 1; hamowanie procesu remodelingu lewej komory; modyfikacja czynności układu współczulnego
Poprawa czynności śródbłonka	Wzrost produkcji tlenu azotu; zmniejszenie ekspresji endoteliny 1
Przeciwwkrzepowy	Wzrost biodostępności tlenu azotu, hamowanie aktywacji płytek krwi; zmniejszenie aktywności czynników układu krzepnięcia–fibrylizy pochodzenia śródbłonkowego oraz wątrobowego

CRP (C-reactive protein) — białko C-reaktywne; VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) — cząsteczka adhezyjna komórek śródbłonka 1; ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) — cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1; TNF α (tumor necrosis factor alpha) — czynnik martwicy nowotworu alfa

Tabela 2. Potencjalne działania niepożądane statyn w niewydolności serca (na podstawie [2])

Efekt	Mechanizm
Zmniejszenie zdolności eliminowania prozapalnych lipopolisacharydów	Niskie stężenie LDL?
Sercowa miopatia podobna do miopatii szkieletowej	Efekt pleiotropowy, niskie stężenie LDL?
Nieprawidłowa funkcja mitochondriów	Obniżenie stężenia koenzymu Q
Uszkodzenie mięśnia sercowego	Spadek produkcji selenoprotein

wej oraz do obwodowej dysfunkcji mięśnia sercowego w mechanizmie głodzenia mięśni (*myocardium*) i oksydacyjnego niszczenia miocytów. W *Journal of American College of Cardiology* w 2008 roku [6] opublikowano dane sugerujące, że niskie stężenie koenzymu Q10 w surowicy jest niezależnym predyktorem umieralności u pacjentów z niewydolnością serca.

NAJWAŻNIEJSZE BADANIA KLINICZNE

Terapia statynami okazała się kamieniem milowym w prewencji pierwotnej (badania *West of Scotland Coronary Prevention Study* [WOSCOPS], *Prospective study of pravastatin in the elderly at risk* [PROSPER] [7], *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* [CARDS] i wtórnej (*Scandinavian Simvastatin Survival Study* [4S], *Long-term intervention with pravastatin in ischemic disease* [LIPID], *Cholesterol and Recurrent Events* [CARE] [8], *Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering* [MIRACL] [9]) choroby wieńcowej prawie we wszystkich grupach chorych. W efekcie zmniejsza ona również ryzyko rozwoju lub opóźnia wystąpienie niewydolności serca o etiologii niedokrwiennej. W metaanalizie czterech badań statynowych (*A to Z, Comparison of intensive and moderate lipid*

lowering with statins after acute coronary syndromes [PROVE-IT] [10], *Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering* [IDEAL], *Treating to New Targets* [TNT] [11]) wykazano, że terapia dużymi, w porównaniu do małych, dawkami statyn w profilaktyce wtórnej choroby wieńcowej przyczynia się do istotnej redukcji liczby hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca (średnio o 27%; $p < 0,0001$). W 2009 roku w *Annals of Medicine* ukazało się duże retrospektywne badanie, w którym wykazano, że znaczenie ma okres włączenia terapii hipolipemizującej. Rozpoczęte leczenie statynami przed pojawieniem się niewydolności serca przynosi istotne korzyści rokownicze w stosunku do leczenia u chorych z objawową dysfunkcją *myocardium* [12].

W randomizowanym badaniu *Controlled ROSuvastatin multiNAtional trial in heart failure* (CORONA) [13] oceniano wpływ statyn w niedokrwiennej skurczowej niewydolności serca u chorych bez wcześniejszego leczenia hipolipemizującego. Stwierdzono, że terapia statyną, mimo istotnej redukcji stężenia hsCRP, nie wpływa na rokowanie chorych. Jedynie przyczynia się do zmniejszenia hospitalizacji bez względu na przyczynę. Analiza podgrup wykazała przewagę rosuvastatyny w grupie

Tabela 3. Najważniejsze badania z zastosowaniem statyn w niewydolności serca (opracowano na podstawie [2])

Badanie	Liczba pacjentów	Stosowany lek	Wpływ na rokowanie	Wpływ na hospitalizacje
Prewencja pierwotna niewydolności serca				
4S	4444	Simwastatyna	Poprawa	Redukcja
CARE	3860	Prawastatyna	Poprawa	Redukcja
HPS	20 536	Simwastatyna	Poprawa	Redukcja
TNT	10 001	Atorwastatyna	Poprawa	Redukcja
IDEAL	8888	Atorwastatyna	Poprawa	Redukcja
Prewencja wtórna niewydolności serca				
CORONA	5011	Rosuwastatyna	Brak efektu	Redukcja
GISSI-HF	4574	Rosuwastatyna	Brak efektu	Brak efektu

chorych z najniższym stężeniem N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*) — najniższy tercyl poniżej 868 pg/ml — czyli w mniej zaawansowanych stadiach niewydolności serca. W badaniu oceniono również stężenie koenzymu Q10, stwierdzając, że brak korzyści z leczenia statynami w zaawansowanej niewydolności serca nie wynika z polekowego obniżenia stężenia ubikwionu [14].

Kolejne badanie to *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico — Heart Failure (GISSI-HF)* [15], w którym oceniano wpływ leczenia statyną lub wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi (PUFA, *polyunsaturated fatty acid*) omega-3 (n-3) u chorych z niewydolnością serca niezależnie od etiologii (II–IV klasa wg NYHA). Terapia rosuwastatyną, mimo redukcji stężenia CRP, nie przekładała się na korzyści kliniczne w postaci poprawy rokowania oraz zmniejszenia liczby hospitalizacji. Wykazano natomiast, że stosowanie 1 g/dobę PUFA n-3 u chorych z objawową niewydolnością serca jest bezpieczne i związane z redukcją ryzyka zgonu i liczby przyjęć do szpitala z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Najważniejsze badania statynowe przedstawiono w tabeli 3. Wydaje, że brak korzyści z rozpoczętego leczenia hipolipemizującego w zaawansowanej niewydolności serca wynika z faktu, że na tym etapie choroby prewencja miazdżycy ma dużo mniejsze znaczenie prognostyczne niż inne czynniki.

AKTUALNE WYTYCZNE LECZENIA ZABURZEŃ LIPIDOWYCH W NIWYDOLNOŚCI SERCA

Pierwotna prewencja niewydolności serca

Według aktualnych (2011 r.) wytycznych *European Society of Cardiology (ESC)* [16] dotyczących leczenia zaburzeń

lipidowych terapia statynami powinna być stosowana u wszystkich pacjentów z chorobą wieńcową. Zgodnie z morfologiczną klasyfikacją AHA/ACC są to chorzy w stadium A/B niewydolności serca. Leczenie hipolipemizujące zmniejsza ryzyko objawowej dysfunkcji *myocardium* — progresji do stadium C — średnio o 9–45%. Preferowane są większe dawki statyn, gdyż udowodniono efektywność intensywnego leczenia hipolipemizującego (głównie atorwastatyną) w prewencji niewydolności serca, zarówno u chorych ze stabilną dławicą piersiową [11], jak i po ostrym zespole wieńcowym.

Nie zaleca się stosowania statyn w celach prewencji niewydolności serca o etiologii innej niż niedokrwienne, ponieważ nie wykazano skuteczności takiego postępowania.

Wtórna prewencja niewydolności serca (tab. 4)

W świetle opublikowanych wyników badań klinicznych wydaje się, że pacjenci z niedokrwinną niewydolnością serca mogą odnieść korzyści prognostyczne z leczenia statynami, ale tylko w łagodnej postaci choroby (I/II klasa wg NYHA). Jeżeli dotychczas nie stosowano leczenia hipolipemizującego, to wskazane jest jego włączenie, zwłaszcza w przypadku obecnej choroby wieńcowej.

Stwierdzono, że pacjenci z umiarkowaną/zaawansowaną niewydolnością serca (III klasa wg NYHA) nie odniosą istotnych korzyści rokowniczych, dlatego nie zaleca się rozpoczynania terapii hipolipemizującej na tym etapie choroby. Jeżeli terapię statynową włączono wcześniej, powinna być kontynuowana również w niewydolności serca III klasy według NYHA, ze względu na udokumentowane bezpieczeństwo oraz możliwość zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca.

Tabela 4. Leczenie statynami w niewydolności serca

Klasa NYHA	Kontynuowanie leczenia	Włączenie leczenia
I	Zalecane w chorobie wieńcowej	Zalecane w chorobie wieńcowej
II	Zalecane w chorobie wieńcowej	Zalecane w chorobie wieńcowej
III	Zalecane w chorobie wieńcowej	Niewskazane
IV	Niewskazane	Niewskazane

W zaawansowanym stadium niewydolności serca (D wg AHA/ACC, IV klasa wg NYHA), z powodu obecności zjawiska „paradoksu lipidowego”, nie zaleca się terapii hipolipemizującej, która może dodatkowo pogarszać rokowanie chorych. Niewskazane jest również leczenie statynami w niewydolności serca o etiologii nieniedokrwiennnej.

U chorych z niewydolnością serca w II–IV klasie według NYHA można rozważyć dodanie do optymalnej diety 1 g/dobę PUFA n-3 (klasa IIb), gdyż wykazują mały, ale istotny wpływ na śmiertelność całkowitą i hospitalizacje z powodu zaostrzenia niewydolności serca.

PODSUMOWANIE

Głównymi przyczynami niewydolności serca są choroba wieńcowa i nadciśnienie tętnicze. Leczenie hipolipemizujące w ramach prewencji niedokrwiennnej choroby serca stanowi prostą i skuteczną formę zapobiegania niewydolności serca. Ze względu na brak udowodnionego korzystnego działania prognostycznego z obniżania cholesterolu frakcji LDL nie zaleca się rozpoczynania terapii statynowej u pacjentów z objawową niewydolnością serca.

Ostatnio uwaga badaczy jest zwrócona w kierunku zwiększania stężenia cholesterolu frakcji HDL. Trwają prace z użyciem inhibitorów białek transportujących estry cholesterolu (CEPT, *cholesterol ester transfer protein*) [2]. Wstępne doniesienia dotyczące terapii skojarzonej statyną oraz zmodyfikowaną formą kwasu nikotynowego [2], wolną od efektów niepożądanych (dołączony laropirant — bloker receptora PGD₂), budzą nadzieje na skuteczniejszą pierwotną i wtórną prewencję niewydolności serca.

PIŚMIENNICTWO

- Banach M., Barylski M., Goch J. Statyny w niewydolności serca — badanie CORONA. Czy to upadek króla? *Geriatrics* 2008; 2: 81–84.

- Strandberg T.E. Lipid-lowering drugs and heart failure: where do we go after the statin trials? *Curr. Opin. Cardiol.* 2010; 25: 385–393.
- Velagaleti R., Massaro J., Vasan R. i wsp. Relations of Lipid Concentrations to Heart Failure Incidence: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; 120: 2345–2351.
- Guder G., Frantz S., Bauersachs J. i wsp. Reverse Epidemiology in Systolic and Nonsystolic Heart Failure. *Circ. Heart Fail.* 2009; 2: 563–571.
- Verma N., Figueredo V. Statins in non-ischaeamic cardiomyopathy: an update on our current clinical and pathophysiological understanding. *Int. J. Clin. Pract.* 2011; 65: 1156–1164.
- Molyneux S.L., Florkowski C.M., George P.M. i wsp. Coenzyme Q10: an independent predictor of mortality in chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1435–1441.
- Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. i wsp.; PROSPER Study Group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–1630.
- Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moya L.A. i wsp. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1001–1009.
- Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. i wsp. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711–1718.
- Scirica B.M., Morrow D.A., Cannon C.P. i wsp.; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 2326–2331.
- Khush K.K., Waters D.D., Bitter V. i wsp. Effects of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure. Subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation* 2007; 115: 576–583.
- Ryan R.P., McManus R.J., Marot J. i wsp. Statins in heart failure: retrospective cohort study using routine primary care data. *Ann. Med.* 2009; 41: 490–496.
- Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V. i wsp. CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2248–2261.
- McMurray J.J., Dunselman P., Wedel H. i wsp.; CORONA Study Group. Coenzyme Q10, rosuvastatin, and clinical outcomes in heart failure: a pre-specified substudy of CORONA (controlled rosuvastatin multinational study in heart failure). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 1196–1204.
- GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1223–1230.
- Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach. *Kardiologia Pol.* 2011; 69 (supl. IV): 143–200.