

## Atorwastatyna zmniejsza aktywność współczulną i poprawia czułość odruchu z baroreceptorów u osób z hipercholesterolemią i nadciśnieniem tętniczym

prof. dr hab. n. med. Grzegorz Raczak

II Katedra Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny



Czynność autonomicznego układu nerwowego w istotny sposób wpływa na rokowanie osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego [1]. Po wszechnie przyjmuje się, że trwałe przechylenie równowagi współczulno-przywspółczulnej na korzyść pierwszego z komponentów powoduje szereg niekorzystnych zmian, takich jak wzrost ciśnienia krwi, wzrost częstotliwości akcji serca i zwiększenie zużycia tlenu przez mięsień sercowy, czemu towarzyszy wzmożenie agregacji płytek, kurcz naczyń wieńcowych oraz wiele innych reakcji. Skutkiem tego jest przyspieszenie procesów miażdżycowych zachodzących w organizmie, występowanie ostrych zespołów wieńcowych oraz wzrost zagrożenia złośliwymi arytmiami komorowymi i nagłą śmiercią sercową.

Najbardziej rozpowszechnione sposoby badania napięcia układu wegetatywnego w warunkach klinicznych to badanie zmienności rytmu serca (ang. *heart rate variability*, HRV) oraz testy wrażliwości odruchu z baroreceptorów tętniczych (ang. *baroreflex sensitivity*, BRS), oceniane zwykle w stosunku do składowej sercowej odruchu na podstawie analizy zmienności ciśnienia tętniczego krwi i wtórnych do nich zmian długości cyklu serca.

Ogólnie rzecz biorąc, zmniejszenie parametrów czasowych HRV (SDNN, pNN50, rMSSD) oraz obniżenie BRS ma wskazywać na przesunięcie równowagi wegetatywnej w stronę dominacji współczulnej, potwierdza to dodatkowo wzrost LF nu i LF/HF w analizie częstotliwościowej. Wzrost parametrów czasowych HRV i BRS, obniżenie LF nu i LF/HF sugeruje dominację przywspółczulną.

Badaniem zależności parametrów HRV i BRS od poziomu lipidów we krwi oraz badaniem wpływu leczenia hipolipemizującego na te parametry zajmowało się do tej pory kilku autorów. Christensen i wsp. [2] zarejestrowali zmniejszenie HRV u osób z hiperlipidemią, zarówno z chorobą niedokrwinną serca, jak i wolnych od niej. Kupari i wsp. [3] stwierdzili w populacji ludzi zdrowych niezależną, odwrotną zależność pomiędzy rMSSD a poziomem cholesterolu LDL we krwi. Melenowsky i wsp. [4] zauważyli, że obniżenie HRV związane z obecnością hiperlipidemii o charakterze mieszanym u osób poza tym zdrowych ustępuje

po 10 tygodniach leczenia fenofibratem lub atorwastatyną. Pehlivanidis i wsp. [5] opisują podobną poprawę HRV po długotrwałej, 2-letniej terapii atorwastatyną. Patterson i wsp. [6] rejestrują wzmożenie składowej sercowej BRS w podobnej sytuacji, na podstawie niezbyt typowego testu z noradrenaliną.

Chociaż obie wymienione wyżej metody, HRV i BRS, dobrze oceniają wypadkową napięcia współczulnego i przywspółczulnego, to jednak precyzyjne rozdzielnie obu komponentów i stwierdzenie, czy mamy do czynienia ze wzmożeniem napięcia adrenergicznego, zmniejszeniem napięcia parasympatycznego czy obydwoma zjawiskami równocześnie, nie jest możliwe. Wyrazem rozterek związanych z podobnymi rozważaniami jest praca Hamaada i wsp. [7], którzy stwierdzili pozytywny wpływ atorwastatyny na redukcję LF i LF/HF przy braku oddziaływania na SDNN czy rMSSD. Skłoniło to autorów do wysunięcia trudnej do zweryfikowania przy użytej metodyce hipotezy, że podany lek wpływa tylko na czynność układu współczulnego.

W takim stanie rzeczy zastosowanie mikroneurografii, unikalnej metody pozwalającej bezpośrednio i wiarygodnie ocenić aktywność adrenergiczną układu wegetatywnego, stanowi wartościowe uzupełnienie metodyki badania. Pliquett i wsp. [8] w badaniu eksperymentalnym na królikach wykazali, że leczenie simwastatyną osobników z prawidłowymi stężeniami lipidów i sztucznie wywołaną niewydolnością serca powoduje nie tylko obniżenie napięcia układu współczulnego, ale również poprawia odruchową regulację układu krążenia. Zwraca uwagę zastosowanie w badaniu dużych dawek statyny (3 mg/kg masy ciała), jednak nie ma to tak dużego znaczenia, jak by się mogło wydawać, z uwagi na przyspieszony metabolizm małych zwierząt poddanych ocenie.

W komentowanej pracy, opierając się na ocenie aktywności włókien współczulnych unerwiających mięśnie (ang. *muscle sympathetic nerve activity*, MSNA) oraz sekwencyjnej ocenie składowej sercowej odruchu z baroreceptorów tętniczych, autorzy wykazali, że krótkotrwała, 8-tygodniowa terapia atorwastatyną zastosowana u osób z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym oraz hipercholesterolemią, obok spodziewanego obniżenia poziomu lipidów we krwi, powoduje również zmniejszenie

szenie napięcia układu współczulnego. Z uwagi na wiarygodność klinicznie zastosowanej metodyki badania, spostrzeżenie to stanowi cenne potwierdzenie i uzupełnienie wcześniejszych doniesień [2–8].

Oczywiście obecnie nie można przesądzać o znaczeniu klinicznym tej obserwacji. Wiadomo, że statyny oprócz działania hipolipemizującego mają wiele innych, potencjalnie użytecznych właściwości. Podkreślana jest ich rola w hamowaniu procesów zapalnych, stabilizacji blaszki miażdżycowej, w zwiększaniu ekspresji syntazy tlenu azotu i poprawie funkcji śródbłonna naczyń, w hamowaniu układu renina-angiotensyna-aldosteron, w zmniejszaniu agregacji płytek. Z tych powodów sugerowana jest ich przydatność w profilaktyce ostrych zespołów wieńcowych czy w hamowaniu rozwoju niewydolności serca. Do tego dochodzi potencjalnie antyarytmiczne działanie statyn poprzez zmniejszanie aktywności części współczulnej układu wegetatywnego. Autorzy słusznie zauważają, że hipercholesterolemia i nadciśnienie tętnicze często współistnieją ze sobą, zwiększając ryzyko sercowo-naczyniowe, dobrze więc wiedzieć, że lecząc pierwszy problem, przyczyniamy się również do ograniczenia drugiego. Działanie antyadrenergiczne statyn wymaga z pewnością dalszych badań, przy uwzględnieniu prawdopodobnie różnego ich znaczenia klinicznego w poszczególnych grupach chorych. Interesujące może być na przykład stosowanie statyn u chorych z niewydolnością serca i z prawidłowym lipidogramem. Dopóki jednak odpowiednie badania nie zostaną wykonane, można tylko intuicyjnie spodziewać się w przyszłości dalszego rozszerzenia wskazań do szeroko już dziś stosowanych statyn.

## Piśmiennictwo

1. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351: 478-84.
2. Christensen JH, Toft E, Christensen MS, Schmidt EB. Heart rate variability and plasma lipids in men with and without ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 1999; 145: 181.
3. Kupari M, Virolainen J, Koskinen P, Tikkanen MJ. Short-term heart rate variability and factors modifying the risk of coronary artery disease in a population sample. *Am J Cardiol* 1993; 72: 897-903.
4. Melenovsky V, Wichterle D, Simek J, et al. Effect of atorvastatin and fenofibrate on autonomic tone in subjects with combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2003; 92: 337-41.
5. Pehlivanidis AN, Athyros VG, Demitriadis DS, et al. Heart rate variability after long-term treatment with atorvastatin in hypercholesterolaemic patients with or without coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2001; 157: 463-9.
6. Patterson D, Dick JB, Struthers AD. Intensive statin treatment improves baroreflex sensitivity: another cardioprotective mechanism for statins? *Heart* 2002; 88: 415-6.
7. Hamaad A, Sosin M, Lip GY, MacFadyen RJ. Short-term adjuvant atorvastatin improves frequency domain indices of heart rate variability in stable systolic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 183-7.
8. Pliquett RU, Cornish KG, Peuler JD, Zucker IH. Simvastatin normalizes autonomic neural control in experimental heart failure. *Circulation* 2003; 107: 2493-8.