

Zastosowanie statyn w niewydolności serca

prof. dr hab. n. med. Jarosław Drożdż

II Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź



Wprowadzenie do lecnictwa statyn, zdaniem prof. Eugene Braunwalda, stanowi jedno z najistotniejszych osiągnięć medycyny XX wieku. Nikt dziś już nie ma wątpliwości, że należy zalecać statyny chorym z ostrymi zespołami wieńcowymi i stabilną chorobą niedokrwienną serca, po udarze mózgu, z chorobą

naczyń obwodowych itd. Istnieją przekonujące dane, że leki te przynoszą korzyści także u osób bez objawów klinicznych powyższych chorób, a jedynie z czynnikami ryzyka miażdżycy, szczególnie z cukrzycą.

Dwa zasadnicze elementy zdecydowały o wysokiej pozycji statyn w kardiologii – udowodnienie wyraźnej redukcji śmiertelności całkowitej (poza innymi wskaźnikami ich klinicznej skuteczności) oraz niezwykle rzadko występujące istotne objawy uboczne. Choć niecałkowicie pozbawione działań niepożądanych, statyny są aż tak powszechnie uważane za bezpieczne, że w niektórych krajach, np. w Wielkiej Brytanii, udostępniono je poza sieciami aptek, nie wymagając recept lekarskich.

Od opublikowania wyników badania 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) minęło już 13 lat [1]. Wówczas po raz pierwszy w tak niezwykle spektakularny sposób wykazano aż 37% redukcję śmiertelności w ciągu 6-letniej obserwacji w grupie chorych z udokumentowaną chorobą niedokrwienną serca. Od tego czasu liczba dowodów korzystnego działania statyn znacznie wzrosła. Ważne są dwa istotne elementy nowej wiedzy na ten temat:

- po pierwsze, nowoczesne statyny skuteczniej redukują ryzyko powikłań wieńcowych (28% redukcja ryzyka w grupie przyjmującej 80 mg atorwastatyny w porównaniu z grupą leczoną 40 mg prawastatyny – badanie PROVE IT) [2];
- po drugie, wyższe dawki statyn wydają się skuteczniej zapobiegać incydom wieńcowym niż dawki niższe (22% redukcja ryzyka w grupie przyjmującej 80 mg atorwastatyny w porównaniu z grupą leczoną dawką 10 mg – badanie TNT) [3].

Powyższe wiadomości są oparte na badaniach pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Przez wiele lat brakowało szczegółowych wyników działania statyn u chorych z niewydolnością serca (HF). Dane z licznych badań klinicznych wskazywały na podobnie korzystne efekty działania statyn w podgrupach z niższą frakcją wy-

rzutową lewej komory (prawastatyna) czy objawami HF (simwastatyna).

Jednym z najbardziej wyraźnych sygnałów świadczących o korzyściach z leczenia statynami chorych z HF było badanie opublikowane przez Horwicha i wsp. w 2004 r. [4]. Wykazano aż 59% wzrost przeżycia bez konieczności transplantacji serca w grupie 551 chorych i, co ważne, nie zależało on od klasycznych wskazań do statynoterapii ani od przyczyny zaawansowanej HF.

Z drugiej strony jednak zauważono, że niższe poziomy cholesterolu w przewlekłej HF wiążą się z gorszym rokowaniem [5]. Wyraźnie gorszą prognozę mieli chorzy z poziomem cholesterolu $\leq 5,2$ mmol/l. Jak wynikało ze szczegółowych kalkulacji, wzrost poziomu cholesterolu o 1 mmol/l był niezależnie związany z poprawą przeżycia o 25%.

Być może te sprzeczne obserwacje spowodowały, że w nadal aktualnych, a opublikowanych w 2005 r. rekomendacjach dotyczących postępowania, o statynach jest jedynie wzmianka, że mogą redukować częstość pojawiania się HF u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego [6]. Wyniki badania CORONA, opisane w omawianym artykule dr. Marcina Dominiaka, potwierdzają ówczesną wstrzeźliwość w formułowaniu ostatecznej oceny i rekomendacji.

Dodatkowo, odczuwamy brak informacji o działaniu leków w niezwykle licznej populacji osób starszych. U wysokiego odsetka osób stwierdza się HF, a dysfunkcja obejmuje także modyfikację wielu życiowych parametrów, m.in. funkcji wątroby, nerek, co zmienia metabolizm leków oraz upośledza ich wydalanie. Jest to także populacja przyjmująca wiele preparatów, z podwyższonym ryzykiem niekorzystnych interakcji lekowych. W praktyce klinicznej przekłada się tu wyniki obserwacji z młodszych grup wiekowych.

Populacja chorych w starszym wieku z zaawansowanymi objawami skurczowej HF była przedmiotem analiz w badaniu CORONA. Niepodważalnym wynikiem analiz jest wykazanie braku istotnej redukcji śmiertelności podczas leczenia rosuwastatyną w okresie 3-letniej obserwacji. Nie można jednak przejść obojętnie obok ważnych faktów:

- zaobserwowano istotny, ok. 10% spadek liczby hospitalizacji chorych w ramieniu aktywnego leczenia,
- nie wykazano żadnego istotnego działania niepożądanego rosuwastatyny w świetle analizowanych szczegółowych parametrów klinicznych oraz laboratoryjnych.

Szczegółowa analiza podgrup leczonych chorych wskazuje na nieznacznie korzystniejsze klinicznie efekty leczenia

rosuwastatyną chorych młodszych (<77. roku życia), z wyższym BMI (>26 kg/m²), wyższym ciśnieniem tętniczym (>122 mmHg/>73 mmHg), lepszą funkcją nerek (GFR >50 ml/min) oraz nieprzyjmujących antykoagulantów (bez wskazań do nich). Choć nie było to celem pracy, a zależności nie są istotne statystycznie, to właśnie u tych chorych można zalecać statynoterapię, a raczej nie stosować jej w grupie o przeciwnych wartościach ww. wskaźników.

Czy wyniki badania CORONA zmieniają moje podejście do statyn? Raczej nie. Nie zmienia się ich niezwykle silna pozycja w wielu grupach chorych wymienionych na początku tego komentarza. Jeśli jednak w wieku podszłym dominują objawy HF, szczególnie wobec rozwijającej się kacheksji sercowej i niewydolności nerek, należy bardzo wnikliwie ocenić celowość ich zastosowania.

Piśmiennictwo

1. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
2. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1405-10.
3. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-35.
4. 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: 642-8.
5. Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1933-40.
6. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40.