

# Rosuwastatyna u chorych ze skurczową niewydolnością serca – nowe spojrzenie na pleiotropowe działanie statyn na podstawie wyników badania CORONA

Rosuvastatin in patients with heart failure – novel point of view on pleiotropic actions of statins on the basis of data from CORONA study

**Marcin Dominiak**

II Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Kardiol Pol 2008; 66: 114–116

Mimo że jedną z ważniejszych przyczyn skurczowej niewydolności serca (HF) jest choroba niedokrwienna serca, do tej pory nie ustalono, jaki jest wpływ statyn na rokowanie chorych z HF. We wcześniejszych badaniach na różnych populacjach wykazano, że statyny zmniejszają częstość nagłego zgonu sercowego (SCD), prawdopodobnie na skutek zapobiegania pęknięciu blaszek miażdżycowych w naczyniach wieńcowych, a co z tym związane – zapobiegania wystąpieniu niedokrwienia oraz zawału mięśnia sercowego (MI) [1–3]. W badaniach autopsyjnych wykazano ponadto, że blisko połowa SCD u chorych z HF była następstwem pęknięcia blaszek i zamknięcia naczynia wieńcowego [4, 5]. Dlatego też pleiotropowe efekty statyn, takie jak poprawa funkcji śródbłonna czy działanie przeciwzapalne, mogą się okazać korzystne również u chorych z HF [6–8]. W licznych rejestrach obserwowano, że przyjmowanie statyn poprawia rokowanie chorych z HF. Ponadto w kilku małych prospektywnych badaniach z randomizacją z udziałem chorych z HF o etiologii niedokrwiennej i nieniedokrwiennej udowodniono korzystny wpływ statyn na funkcję lewej komory (LV) i obraz kliniczny [6, 7, 9–13]. Na tej podstawie autorzy założyli, że rosuwastatyna może zmniejszać ryzyko zgonu u chorych z niedokrwienną HF. Wątpliwości wynikają z obserwacji, że niski poziom cholesterolu całkowitego jest związany z gorszym rokowaniem chorych z zaawansowaną, objawową HF [6–8, 14]. Szkodliwe działanie statyn może wynikać ze zmniejszenia syntezy koenzymu Q10 oraz selenoprotein, co może prowadzić do miopatii [4, 16]. Badania autopsyjne wskazują natomiast, że nierozpoznany ostry zespół wieńcowy jest bardzo częstą przyczyną SCD, w tym zgonu z powodu HF [4, 5].

Autorzy badania CORONA założyli, że korzystne efekty stosowania rosuwastatyny będą przeważały nad zagrożeniami związanymi z leczeniem tą statyną oraz że poprawią przeżycie, zmniejszą objawy i obniżą śmiertelność chorych z przewlekłą, objawową HF na tle niedokrwiennym [8].

Do badania włączano osoby >60. roku życia, u których rozpoznawano przewlekłą HF w klasie II–IV wg NYHA o etiologii niedokrwiennej, z frakcją wyrzutową LV (LVEF)  $\leq 40\%$  ( $\leq 35\%$  u chorych w II klasie wg NYHA), u których wcześniej nie stosowano leczenia hipolipemizującego [8]. Wszystkie osoby były stabilne klinicznie, ich farmakoterapia była optymalna przez co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania.

Kryterium wykluczającym były m.in.: miopatia spowodowana przyjmowaniem statyn w wywiadzie, nadwrażliwość na te leki, zdekompensowana HF, konieczność podawania leków inotropowych, przebyte MI w okresie ostatnich 6 mies., niestabilna dławica piersiowa, udar mózgu, przebyte zabiegi rewaskularyzacji wieńcowej. Ponadto do badania nie włączano chorych po przebytej transplantacji serca lub u których planowano jej wykonanie, z nieskorygowaną wadą zastawkową serca, źle funkcjonującą sztuczną zastawką serca, kardiomiopatią przerostową, zapaleniem wsierdza lub mięśnia sercowego, chorobami osierdza, amyloidozą, ostrą lub przewlekłą niewydolnością wątroby, podwyższonymi dwukrotnie wartościami aminotransferazy alaninowej lub tyreotropiny, poziomem kreatyniny  $>2,5$  mg/dl, chorobami mięśni lub niewyjaśnionym ponad 2,5-krotnie podwyższonym ponad normę poziomem kinazy kreatynowej oraz osób uprzednio leczonych cyklosporyną [8].

---

#### Adres do korespondencji:

lek. med. Marcin Dominiak, II Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Kniaziewiczza 1/5, 91-347 Łódź, tel./faks: +48 42 251 60 15, e-mail: dominiak@ptkardio.pl

Przed włączeniem do badania wszyscy chorzy otrzymywali placebo przez 2–4 tygodni, następnie randomizowano ich do jednej z dwóch grup – w pierwszej przyjmowali rosuwastatynę w dawce 10 mg/dobę, w drugiej placebo. Zachowano odpowiednie proporcje, jeśli chodzi o analizowane parametry, jak wiek, LVEF, klasa wg NYHA, występowanie cukrzycy, MI i nadciśnienia, leczenie beta-adrenolitykami oraz poziom cholesterolu całkowitego. Badania kontrolne wykonywano po 6 tygodniach, a następnie co 3 mies. do końca okresu obserwacji. Oceniano: klasę wg NYHA, bezpieczeństwo terapii (objawy mięśniowe), stężenie kinazy kreatynowej (w 6. i 15. mies., a następnie corocznie), poziom aminotransferazy alaninowej (po 3 mies., a następnie corocznie).

Pierwszorzędowym złożonym punktem końcowym zdefiniowanym w badaniu był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI lub udar mózgu. Drugorzędowy punkt końcowy to zgon z jakiegokolwiek przyczyny, incydent wieńcowy (także SCD, MI, wykonanie PCI lub CABG, defibrylacja z powodu migotania komór przez wszczepiony kardiowerter-defibrylator, resuscytacja z powodu zatrzymania krążenia, konieczność hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy), liczba hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych, niestabilnej dławicy lub zaostrzenia HF.

W okresie od sierpnia 2003 do kwietnia 2005 r. do badania włączono 5011 osób, z których 2514 zrandomizowano do grupy rosuwastatyny, a 2497 do grupy placebo. Badanie zakończono po osiągnięciu założonej liczby 1422 pierwszorzędowych punktów końcowych (maj 2007 r.). Okres obserwacji wyniósł średnio 32,8 mies. i osiągnął łączną liczbę 6290 pacjentolat w grupie leczonej aktywnie oraz 6219 w grupie kontrolnej. Wyjściowa charakterystyka obu grup była podobna. Średni wiek chorych wyniósł 73 lata, 41% osób przekroczyło 75. rok życia w momencie włączenia; kobiety stanowiły prawie 1/4 badanej populacji – 24%. W obu grupach najwięcej było chorych w III klasie hemodynamicznej wg NYHA (62 vs 61%, odpowiednio dla placebo i rosuwastatyny), podobne były średnie wartości LVEF (37%), indeksu masy ciała (BMI 27), średniego skurczowego (129 mmHg) i rozkurczowego (76 mmHg) ciśnienia tętniczego, średniego tętna (72/min). Notowano duży odsetek występującej obecnie lub wcześniej dławicy piersiowej (72 vs 73%, odpowiednio dla placebo i grupy leczonej aktywnie), nadciśnienia tętniczego (po 63%), MI (po 60%), cukrzycy (29 vs 30%) i przewlekłej niewydolności nerek (szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u 57% chorych). Chorzy w obu kohortach otrzymywali podobne leczenie farmakologiczne, w tym z użyciem diuretyków pętlowych (75 vs 76%), inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I – po 80%), beta-adrenolityków (po 75%), leków przeciwplatek (60 vs 59%, odpowiednio dla placebo oraz rosuwastatyny).

Stężenie cholesterolu LDL zmniejszyło się z wyjściowych 137 do 76 mg/dl w 3. mies. przyjmowania rosuwastatyny (–43,8%), a nie zmieniło się istotnie statystycznie w grupie placebo (odpowiednio 136 mg/dl wyjściowo

i 138 mg/dl po 3 mies.; +1,2%), całkowita różnica pomiędzy grupami wynosiła 45% (p <0,001). Stężenie cholesterolu HDL wzrosło z 48 do 50 mg/dl w grupie rosuwastatyny, a pozostało na stałym poziomie 47 mg/dl w grupie placebo, całkowita różnica pomiędzy grupami wynosiła 5% (p <0,001). Stężenie trójglicerydów zmniejszyło się z 178 do 138 mg/dl w grupie leczonej aktywnie i zwiększyło się z 176 do 178 mg/dl w grupie placebo; całkowita różnica pomiędzy grupami to 20,5% (p <0,001). Średnie stężenia białka C-reaktywnego (CRP) zmniejszyły się z 3,1 mg/l wyjściowo do 2,1 mg/l przy ostatniej wizycie w grupie rosuwastatyny (–31,6%), zaś w grupie kontrolnej wzrosły z 3,0 do 3,3 mg/l (+5,5%, p <0,001), całkowita różnica pomiędzy grupami wyniosła 37,1%.

Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy wystąpił u 692 chorych z grupy leczonej aktywnie (11,4 na 100 pacjentolat podczas całego okresu *follow-up*) oraz u 732 osób, którym podawano placebo (12,3 na 100 pacjentolat). Ryzyko względne dla pierwszorzędowego punktu końcowego dla rosuwastatyny wyniosło 0,92 (95% CI 0,83–1,02, p=0,12). Wpływ rosuwastatyny zaznaczał się w każdej z podgrup wyodrębnionych pod względem różnych czynników ryzyka.

Zanotowano 728 zgonów (11,6 na 100 pacjentolat) w grupie otrzymującej rosuwastatynę oraz 759 (12,2 na 100 pacjentolat) w grupie kontrolnej; ryzyko względne 0,95 w grupie rosuwastatyny (95% CI 0,86–1,05, p=0,31).

Incydenty wieńcowe wystąpiły u 554 chorych z grupy rosuwastatyny (9,3 na 100 pacjentolat) oraz u 588 osób z grupy placebo (10,0 na 100 pacjentolat), co daje współczynnik ryzyka względnego w grupie rosuwastatyny równy 0,92 (95% CI 0,82–1,04, p=0,18).

W grupie rosuwastatyny w porównaniu z placebo zanotowano znacząco mniej hospitalizacji z jakiegokolwiek powodu (35,6 vs 38% chorych; p=0,09), mniej hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (22,9 vs 25% chorych; p=0,04) oraz z powodu pogorszenia HF (11,3 vs 12,3% chorych; p=0,11). Nie było różnic w liczbie hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (1,2 vs 1,1% chorych; p=0,56) oraz z przyczyn pozasercowych (16,5 vs 16,2% chorych; p=0,72).

Rosuwastatyna nie miała wpływu na klasę czynnościową wg NYHA oraz wynik w skali *McMaster Treatment Evaluation*. Poza tym podczas okresu obserwacji w grupie leczonej rosuwastatyną było 100 nowych przypadków cukrzycy w porównaniu z 88 w grupie kontrolnej (p=0,40).

Należy podkreślić, że leczenie rosuwastatyną było bezpieczne i nie wiązało się z częstszym występowaniem działań niepożądanych. Chorzy częściej zaprzestawali leczenia w grupie placebo, w tym z powodu wystąpienia powikłań, które były częstsze w tej grupie. Objawy ze strony układu mięśniowego, wzrost stężenia kinazy kreatynowej oraz aminotransferazy alaninowej (ponad 3 razy powyżej górnej granicy normy) nie były znacząco częstsze w grupie leczonej statyną.

Leczenie rosuvastatyną nie wpływało również na wystąpienie nowych przypadków niewydolności nerek. Podczas całego okresu *follow-up* osoczowe stężenie kreatyniny wzrastało z 1,3 do 1,41 mg/dl w grupie 1619 chorych przyjmujących rosuvastatynę, a z 1,3 do 1,45 mg/dl w populacji 1553 chorych z grupy kontrolnej. Również liczba chorych, u których obserwowano podwojenie stężenia kreatyniny, nie była znacząco wyższa w grupie rosuvastatyny (n=23) w porównaniu z grupą kontrolną (n=32).

Rosuvastatyna w dawce 10 mg/dobę dodawana do standardowego leczenia u starszych chorych ze skurczową HF wywierała korzystny wpływ na lipidogram (zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL i trójglicerydów oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL) oraz obniżała stężenie CRP. Nie wpływała jednak na zmniejszenie częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego ani na zmniejszenie śmiertelności całkowitej. Jedynym efektem stosowania leku było zmniejszenie liczby hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny. Jednym z ważniejszych wyników badania jest wykazanie bezpieczeństwa leku. Jest to o tyle istotne, że analizowana populacja to chorzy o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań nerkowych, mięśniowych oraz wątrobowych. W grupie rosuvastatyny nie obserwowano zwiększonej liczby zdarzeń niepożądanych, co potwierdza bezpieczeństwo stosowania tego leku u chorych wysokiego ryzyka.

We wcześniejszych badaniach na różnych populacjach wykazano, że statyny zmniejszają częstość SCD, prawdopodobnie na skutek zapobiegania pęknięciu blaszek miażdżycowych w naczyniach wieńcowych, a co z tym związane – zapobiegania wystąpieniu niedokrwienia oraz MI [1–3]. W badaniach autopsyjnych wykazano ponadto, że blisko połowa SCD u chorych z HF była następstwem pęknięcia blaszek i zamknięcia naczynia wieńcowego [4, 5]. Na tej podstawie autorzy założyli, że rosuvastatyna może zmniejszać ryzyko zgonu u chorych z niedokrwioną HF.

W badaniu CORONA nie udało się potwierdzić wpływu rosuvastatyny na zmniejszenie ryzyka zgonu chorych ze skurczową HF. Jedną z przyczyn może być to, że u chorych włączonych do badania stosowano bardzo intensywną farmakoterapię z użyciem ACE-I, beta-adrenolityków oraz antagonistów aldosteronu, o których wiadomo, że zmniejszają ryzyko SCD.

Innym wytłumaczeniem braku redukcji powikłań w grupie statyny jest przypuszczenie, że rosuvastatyna wywołuje szkodliwe działanie w podgrupie, w której oczekiwane są większe korzyści z leczenia, oraz że okres obserwacji chorych przyjmujących ten lek był zbyt krótki.

Autorzy badania CORONA podają ograniczenia swojej pracy. Grupa, którą poddano analizie, nie ma obecnie rekomendacji do leczenia statynami. Autorzy ponadto nie porównywali wpływu leczenia statynami w grupie chorych z HF o etiologii nieniedokrwiennej oraz z prawidłową LVEF.

## 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. Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, et al. 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: 1001-9.
3. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
4. Uretsky BF, Thygesen K, Armstrong PW, et al. Acute coronary findings at autopsy in heart failure patients with sudden death: results from the assessment of treatment with lisinopril and survival (ATLAS) trial. *Circulation* 2000; 102: 611-6.
5. Orn S, Cleland JG, Romo M, et al. Recurrent infarction causes the most deaths following myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am J Med* 2005; 118: 752-8.
6. Krum H, McMurray JJ. Statins and chronic heart failure: do we need a large-scale outcome trial? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1567-73.
7. Böhm M, Hjalmarsen A, Kjekshus J, et al. Heart failure and statins – why do we need a clinical trial? *Z Kardiol* 2005; 94: 223-30.
8. Kjekshus J, Dunselman P, Blideskog M, et al. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 1059-69.
9. van der Harst P, Voors AA, van Gilst WH, et al. Statins in the treatment of chronic heart failure: a systematic review. *PLoS Med* 2006; 3: e333.
10. Martin JH, Krum H. Statins and clinical outcomes in heart failure. *Clin Sci (Lond)* 2007; 113: 119-27.
11. Krum H, Ashton E, Reid C, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of high-dose HMG CoA reductase inhibitor therapy on ventricular remodeling, pro-inflammatory cytokines and neurohormonal parameters in patients with chronic systolic heart failure. *J Card Fail* 2007; 13: 1-7.
12. Krum H, Latini R, Maggioni AP, et al. Statins and symptomatic chronic systolic heart failure: a post-hoc analysis of 5010 patients enrolled in Val-HeFT. *Int J Cardiol* 2007; 119: 48-53.
13. Go AS, Lee WY, Yang J, et al. Statin therapy and risks for death and hospitalization in chronic heart failure. *JAMA* 2006; 296: 2105-11.
14. Cleland JG, Loh H, Windram J, et al. Threats, opportunities, and statins in the modern management of heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 641-3.
15. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2231-7.
16. Moosmann B, Behl C. Selenoprotein synthesis and side-effects of statins. *Lancet* 2004; 363: 892-4.