

MÁ VÝZNAM PODÁVÁNÍ STATINŮ U NEMOCNÝCH SE SRDEČNÍM SELHÁNÍM?

prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Protože existovala nejistota o účincích statinů u nemocných s chronickým srdečním selháním a byly důvodné obavy, že léčba statiny může být u těchto nemocných dokonce i škodlivá, byla navržena a provedena klinická studie CORONA. Celkem 5011 nemocných se systolickým srdečním selháním ischemické etiologie, starších 60 let, ve funkční třídě NYHA II-IV bylo randomizováno k užívání rosuvastatinu v dávce 10 mg denně nebo placebo. Primárním sledovaným klinickým ukazatelem účinnosti byla kombinace kardiovaskulární mortality a nefatálních infarktů myokardu a mozkových cévních příhod. Rosuvastatin ve srovnání s placebem sice snížil za průměrnou dobu sledování takřka 33 měsíců plazmatickou koncentraci LDL-cholesterolu v průměru o 45,0 % ($p < 0,001$) a koncentraci vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu (hsCRP) o 37,1 % ($p < 0,001$), ale primární kombinovaný klinický ukazatel nebyl rosuvastatinem ovlivněn. Jeho výskyt poklesl pouze o 8 %, což nebylo statisticky významné ($p = 0,12$). Rosuvastatin neovlivnil významně ani výskyt všech koronárních příhod a celkovou mortalitu. Vedl ale k poklesu počtu kardiovaskulárních hospitalizací ($p < 0,001$). Podávání rosuvastatinu bylo bezpečné, počet nežádoucích účinků včetně myopatií a renálního selhání se nelišil proti placebo. Není tedy důvod přidávat nemocným s chronickým systolickým srdečním selháním k jejich standardní farmakoterapii statin, ale stejně tak není důvod jim statin z medikace vysazovat, pokud ho již užívají, např. po prodělaném infarktu myokardu.

Klíčová slova: studie CORONA, rosuvastatin, systolické srdeční selhání, prognóza.

IS STATINE TREATMENT IN PATIENTS WITH HEART FAILURE EFFECTIVE?

Because of uncertainty about statine efficacy in patients with chronic heart failure and because of worries that statine treatment could be harmful in these patients a clinical trials CORONA was suggested and performed. Total of 5011 individuals with chronic heart failure of ischemic etiology older than 60 years in functional class NYHA II-IV were randomized to rosuvastatin in 10 mg dose daily or placebo. The primary aim of clinical efficacy was a combined endpoint of cardiovascular mortality and non fatal myocardial infarctions and strokes. Rosuvastatin in comparison to placebo decreased over the follow up time of 33 months plasmatic concentration of LDL cholesterol by 44% ($p < 0.001$) and concentration of high sensitive CRP (hsCRP) by 37,1 % ($p < 0.001$) but a combined clinical end point was not influenced by rosuvastatin. Its frequency decreased only by 8% which was not statistically significant ($p = 0.12$). Rosuvastatin did not influence significantly the incidence of all coronary events and overall mortality. However it lead to a decrease of frequency of cardiovascular hospitalisations ($p < 0.001$). Rosuvastatin was safe and there was no difference in frequency of myopathies and renal failure in comparison to placebo. There is no reason to add statine treatment to patients with chronic systolic heart failure to their current treatment, but there is also no reason to discontinue statines if they already take them (for example after a myocardial infarction).

Key words: clinical trial CORONA, rosuvastatin, systolic heart failure, prognosis.

Interní Med. 2008; 10 (5): 216–218

Klinické studie, kterých se do dnešního dne zúčastnilo kolem 100 000 nemocných, přesvědčivě ukázaly, že inhibitory 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzym A reduktázy (statiny) snižují mortalitu a morbiditu nemocných s ischemickou chorobou srdeční (sekundární prevence) nebo vysokým kardiovaskulárním rizikem (primární prevence). Tyto příznivé účinky statinů jsou vysvětlovány především jejich hypolipidemickým účinkem, zejména snížením plazmatické koncentrace celkového a LDL-cholesterolu. Intenzivně se diskutuje také význam dalších přídatných, tzv. pleiotropních účinků statinů. V experimentu, ale i v klinických studiích vykazují statiny také protizánětlivé účinky, antitrombotické účinky a účinkem na endoteliální syntázu oxidu dusnatého zvyšují uvolňování oxidu dusnatého a tím zlepšují vazodilatační schopnosti endotelu.

Velké klinické sekundárně preventivní studie se statiny nemocné se srdečním selháním nebo s významnou systolickou dysfunkcí levé komory vyloučily. Přitom z epidemiologických studií víme, že v rozvinutých zemích včetně ČR má přibližně 70 % případů chronického srdečního selhání ischemickou

etiologii, nejčastěji to jsou nemocní, kteří prodělali infarkt myokardu. Například v dnes již klasické studii 4S bylo srdeční selhání, které vyžadovalo farmakologickou léčbu, vylučovacím kritériem (10). Ve studii LIPID bylo 90 % zařazených nemocných ve funkční třídě NYHA I, zbytek pak ve třídě NYHA II (13). Ve studii CARE bylo chronické srdeční selhání a/nebo hodnota ejekční frakce $< 0,25$ vylučovacími kritérii, dodatečně se ukázalo, že jen 4 % zařazených nemocných mělo srdeční selhání (9). Ve studii HPS nebyly ejekční frakce a klinické známky srdečního selhání při zařazení do studie registrovány, ale těžké srdeční selhání bylo vylučovacím kritériem (7). Souhrnně lze proto říci, že sice existuje nadbytek klinických důkazů, že léčba statiny u nemocných s cévními onemocněními aterosklerotické etiologie významně zlepšuje prognózu, ale účinek statinů na morbiditu a mortalitu nemocných s chronickým srdečním selháním nebyl až donedávna studován.

Na straně jedné výsledky observačních, nerandomizovaných, retrospektivních studií a post hoc analýz randomizovaných studií se statiny naznačovaly, že léč-

ba statiny zlepšuje prognózu nemocných se srdečním selháním jak ischemické, tak neischemické etiologie. Statiny snižují výskyt fatálních i nefatálních infarktů myokardu, náhlé srdeční smrti, fatálních i nefatálních mozkových cévních příhod a nutnost koronární revascularizace i výskyt komplikací ischemické choroby dolních končetin. Tím vším snižují riziko vzniku a progresu chronického srdečního selhání. Všechny tyto příznivé účinky statinů se přikládají na vrub příznivému ovlivnění lipidogramu, stabilizaci aterosklerotických plátů a snížení rizika aterotrombotických příhod. Statiny mají také účinky, které jsou nezávislé na hypolipidemickém účinku. Bez ohledu na mechanismus mohou tzv. pleiotropní účinky přispívat k příznivému působení statinů. Nicméně klinická významnost těchto nelipidových účinků nebyla zatím prokázána.

Například post hoc analýza dat ze studie 4S ukázala, že simvastatin snížil výskyt případů nového srdečního selhání v průběhu studie. Ve studii ELITE II měli nemocní, kteří užívali při vstupu do studie statin, o 39 % nižší mortalitu než nemocní, kteří statin neužívali (1). Podobně v registrech několika velkých

evropských center pro léčbu srdečního selhání měli nemocní na statinech nižší mortalitu (HR = 0,58) a multivariační analýza ukázala, že léčba statinem je významným a nezávislým prediktorem mortality (HR = 0,66) (1).

Na straně druhé však observační data z mnohých epidemiologických studií ukazují, že nízké plazmatické koncentrace cholesterolu jsou u nemocných s chronickým srdečním selháním nepříznivým prognostickým ukazatelem (2, 8). To znamená, že léčba statiny ani snížení plazmatického cholesterolu nemusí být u nemocných s chronickým srdečním selháním výhodná a že úloha cholesterolu u chronického srdečního selhání je daleko komplexnější. Endotoxinová hypotéza říká, že u chronického srdečního selhání hrají lipoproteiny prospěšnou úlohu tím, že neutralizují účinky bakteriálních endotoxinů a zánětlivých cytokinů, které se dostávají do oběhu proniknutím bakterií přes edematózní střevní stěnu. Zvýšená hladina endotoxinů se skutečně nachází u nemocných s pokročilým srdečním selháním a měštnavým otokem sliznice zažívacího traktu. Statiny mohou mít u nemocných se srdečním selháním také nežádoucí účinky pramenící z toho, že blokují biosyntézu mevalonátu a snižují tak produkci ubiquinonu (koenzymu Q 10), který je nezbytnou součástí mitochondriálního dýchacího řetězce a je ho třeba pro produkci ATP. Koenzym Q 10 také může mít antioxidační a stabilizační vlastnosti. Všemi těmito mechanismy mohou statiny nepříznivě ovlivňovat mitochondriální funkce, působit dysfunkci srdečního nebo kosterních svalů a obecně zhoršovat srdeční selhání.

Nemocní s chronickým srdečním selháním mají troj- až pětinašobně vyšší roční mortalitu. Umírají nejčastěji náhlou srdeční smrtí nebo smrtí z progresu srdečního selhání, úmrtí na akutní infarkt myokardu je u nich daleko méně časté než u nemocných bez srdečního selhání. Liší se také morbiditou. U nemocných s chronickým srdečním selháním je daleko více hospitalizací pro zhoršení srdečního selhání a daleko méně hospitalizací pro nefatální koronární příhody. Protože v sekundárně preventivních studiích statiny snižovaly hlavně výskyt fatálních i nefatálních koronárních příhod, může být u srdečního selhání tento účinek méně vyjádřený. A konečně, nemocní s chronickým srdečním selháním jsou v průměru starší a mají více komorbidit než nemocní zařazení do předchozích statinových studií. Studie PROSPER, jediná statinová studie zaměřená na starší populaci, neprokázala pokles celkové mortality (11).

Shrnuto vše dohromady znamená, že poměr mezi možným prospěchem a možnými riziky léčby statiny u nemocných s chronickým srdečním selháním není znám. Předcházející statinové mortalitní a morbiditní studie nám k tomto směru žádné vodítko nedávají. Odráží se to např. i v tom, že stávající evropská

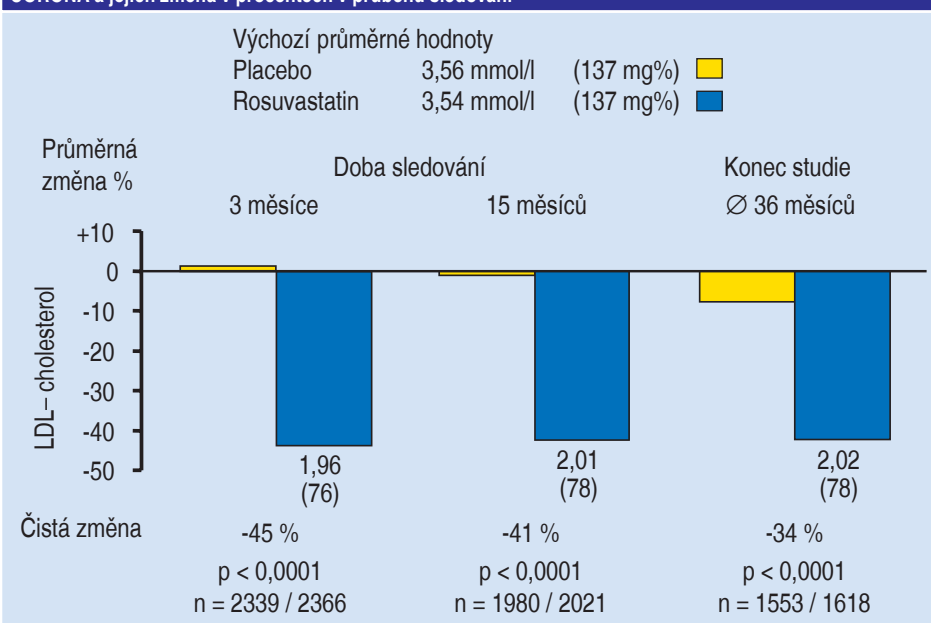
i česká doporučení pro léčbu chronického srdečního selhání se k léčbě statiny nevyjadřují. Stále naléhavěji byla cítit potřeba uspořádat randomizovanou kontrolovanou studii se statiny u nemocných s chronickým srdečním selháním, jejíž výsledky by daly jasnou odpověď na dosud nezodpovězené otázky. Nakonec byly takové studie uspořádány hned dvě. GISSI Heart Failure Trial (12) stále ještě probíhá, měla by být ukončena v průběhu tohoto roku a její výsledky snad budou prezentovány na Evropském kardiologickém kongresu 2008 v Mnichově.

Druhá ze studií – CORONA (3, 5) – byla ukončena v roce 2007 a její výsledky již byly publikovány (6). Celkem 5011 nemocných ve věku minimálně 60 let s chronickým systolickým srdečním selháním ischemické etiologie s ejekční frakcí $\leq 0,40$, pokud byli ve funkční třídě NYHA III-IV, nebo s ejekční frakcí $\leq 0,35$, pokud byli ve funkční třídě NYHA II, bylo randomizováno k léčbě buď rosuvastatinem 10 mg denně, nebo placebem. Tito nemocní byli minimálně dva týdny v klinicky stabilizovaném stavu a na optimální léčbě pro chronické srdeční selhání. Průměrný věk zařazených nemocných byl 73 let a nejstaršímu nemocnému bylo dokonce 103 let! Zařazení byli ti nemocní, u kterých nebyla podle názoru zúčastněných lékařů jednoznačná indikace k hypolipidemické léčbě. Primárním sledovaným kombinovaným klinickým ukazatelem byl součet úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálních infarktů myokardu a nefatálních cévních mozkových příhod. Jako sekundární sledované ukazatele byly sledovány celková mortalita, kardiovaskulární mortalita, všechny koronární příhody a počet hospitalizací. Průměrná délka sledování nemocných ve studii byla takřka 33 měsíců. V průběhu celé studie byly velmi pečlivě cílenými dotazy sledovány všechny svalové potíže, zejména bolesti,

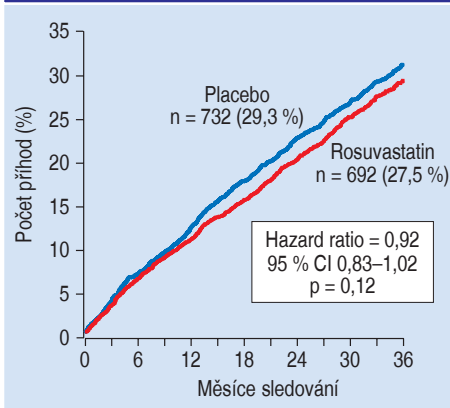
a laboratorně kontrolována plazmatická koncentrace kreatinkinázy, jaterní testy a renální funkce. Sběr dat ve studii probíhal elektronicky.

Jak se dalo očekávat, rosuvastatin vedl k poklesu plazmatické koncentrace LDL-cholesterolu z průměrné bazální hodnoty 3,54 mmol/l na 1,96 mmol/l za 3 měsíce léčby, tj. o 43,8 % ($p < 0,001$), zatímco při placebu jeho průměrná hodnota mírně stoupla, takže absolutní rozdíl mezi oběma skupinami činil za 3 měsíce 45,0 % (obrázek 1). Průměrná plazmatická koncentrace HDL-cholesterolu stoupla při rosuvastatinu proti placebu o 5,0 % ($p < 0,001$) a triacylglycerolů klesla o 20,5 % ($p < 0,001$). Průměrné hodnoty vysoce senzitivního (hs) CRP poklesly při léčbě rosuvastatinem z bazálních 3,1 na 2,1 mg/l při poslední návštěvě, což představuje pokles o 31,6 % ($p < 0,001$), zatímco při placebu stouply z bazálních 3,0 na 3,3 mg/l (+5,5 %; $p < 0,001$), což představuje absolutní rozdíl mezi oběma skupinami 37,1 %. I přes toto výrazné příznivé ovlivnění lipidogramu a hsCRP nevedla léčba rosuvastatinem ve srovnání s placebem ke statisticky významnému snížení výskytu primárního kombinovaného klinického cíle, složeného z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálních infarktů myokardu a nefatálních mozkových cévních příhod (obrázek 2). Kombinovaný klinický primární cíl se vyskytl u 692 nemocných v rosuvastatinové skupině a 732 nemocných v placebové skupině, což představuje statisticky nevýznamné snížení o 8 % ($p = 0,12$). Celková mortalita nebyla rosuvastatinem ovlivněna (728 úmrtí v rosuvastatinové skupině versus 759 úmrtí v placebové skupině představuje statisticky nevýznamný pokles o 5 %; $p = 0,31$). Nebyly zjištěny také žádné statisticky významné rozdíly mezi oběma skupinami ve výskytu jakýchkoliv koronárních pří-

Obrázek 1. Průměrné plazmatické koncentrace LDL-cholesterolu u nemocných při zahájení klinické studie CORONA a jejich změna v procentech v průběhu sledování



Obrázek 2. Výskyt primárního kombinovaného klinického ukazatele (součet kardiiovaskulárních úmrtí a nefatálních infarktů myokardu a mozkových cévních příhod) v klinické studii CORONA



hod a kardiiovaskulární mortalitě. Nemocní užívající rosuvastatin měli statisticky významně méně hospitalizací z kardiiovaskulárních příčin (2 193 vs. 2 564; $p < 0,001$) včetně srdečního selhání (tabulka 1). Výskyt nežádoucích účinků léků včetně svalových bolestí a laboratorních známek myopatie či renální insuficience se mezi rosuvastatinovou a placebovou skupinou nelišil. Léčba rosuvastatinem neměla žádný vliv na zdravotní stav nemocných, hodnocený funkční třídou podle klasifikace NYHA a skórem kvality života podle dotazníku „McMaster Overall Treatment Evaluation“, které byly ve studii terciárními sledovanými cíli.

Okamžitě po publikaci výsledků studie se začaly objevovat spekulace, proč studie dopadla neutrálně. Sami autoři studie se domnívají, že vysvětlením, proč rosuvastatin významně neovlivnil výskyt primárního kombinovaného klinického ukazatele, je relativně nízká incidence nefatálních infarktů myokardu a nefatálních mozkových cévních příhod ve studované starší populaci nemocných se středně těžkým až těžkým systolickým srdečním selháním. Naprostá většina výskytu kombinovaného primárního klinického ukazatele byla na vrub úmrtí z kardiiovaskulárních příčin a naprostá většina kardiiovaskulárních úmrtí byla na vrub náhlé srdeční smrti. Rosuvastatin neměl na výskyt kardiiovaskulárních úmrtí nebo náhlých srdečních smrtí žádný vliv. Statiny mají stabilizační účinek na nestabilní aterosklerotický plát, snižují riziko jeho ruptury s následným uzavřením koronární tepny a vznikem infarktu myokardu s možnou náhlou smrtí. U nemocných se srdečním selháním může být výskyt náhlé smrti podmíněn převážně maligními arytmiemi vznikajícími při dilataci komor a jizvení komorového myokardu, nikoliv při ruptuře nestabilního plátu a následné intrakoronární trombóze (4). Nemocní ve studii CORONA také byli velmi dobře a extenzivně léčeni jinými léky, které snižují výskyt náhlé srdeční smrti, jako jsou inhibitory ACE (80 % nemocných ve

Tabulka 1. Ovlivnění sledovaných klinických ukazatelů účinnosti rosuvastatinem ve studii CORONA

Sledovaný ukazatel	Placebo	Rosuvastatin	Hodnota p
	Počet a procento nemocných se sledovanou příhodou		
primární kombinovaný klinický ukazatel*	732 (29,3 %)	692 (27,5 %)	0,12
KV-hospitalizace	1 164 (46,6 %)	1 104 (43,9 %)	0,04
hospitalizace pro srdeční selhání	669 (26,8 %)	622 (24,7 %)	0,11
Sledovaný ukazatel	Počet příhod		
KV-hospitalizace	2 564	2 193	< 0,001
hospitalizace pro srdeční selhání	1 299	1 109	0,01

* Primární kombinovaný sledovaný klinický ukazatel = součet všech úmrtí + nefatálních infarktů myokardu + nefatálních mozkových cévních příhod.

studii), betablokátory (75 % nemocných) a antagonisté aldosteronu (39 % nemocných) (6). Výše popsané spekulativní vysvětlení neutrálního výsledku studie CORONA podporují i výsledky dosud nepublikované post hoc analýzy, které ukázaly, že rosuvastatin snížil výskyt nefatálních infarktů myokardu a nefatálních mozkových cévních příhod, tedy akutních příhod, které vznikají aterosklerotickým mechanismem, o 16 % ($p = 0,005$) (4). Při plánování studie CORONA se předpokládalo pokles výskytu kombinovaného primárního klinického ukazatele (tedy včetně kardiiovaskulárních úmrtí) právě o 16 % (5).

Jaké poučení si tedy z výsledků studie CORONA odnést do každodenní klinické praxe? Rosuvastatin sice významně neovlivnil výskyt kombinovaného primárního klinického ukazatele, ale alespoň významně snížil počet kardiiovaskulárních hospitalizací. Proto podle mého názoru není důvod k tomu, aby se u nemocných s chronickým srdečním selháním, kteří statin již užívají například po prodělaném infarktu myokardu v rámci sekundární prevence, statin vysazoval. Na druhé straně, nevidím důvod, aby se nemocnému s chronickým srdečním selháním, kte-

rý dosud statin neužívá, nově nasazoval. Výsledky studie CORONA představují užitečnou podporu pro vysazení statinů u starších nemocných se srdečním selháním a nemocných v terminální fázi onemocnění. U mladších nemocných s méně pokročilým srdečním selháním, pro které je prognóza hlavním léčebným cílem, jsou statiny bezpečné a mohou být účinné. Vzhledem k tomu, že rosuvastatin snížil počet hospitalizací a počet dnů strávených v nemocnici, bude tato léčba pravděpodobně i nákladově efektivní.

Studie CORONA nechala i u nemocných s chronickým srdečním selháním stále některé nezodpovězené otázky. Bude účinek rosuvastatinu nebo statinů obecně stejný i u nemocných se srdečním selháním neischemické etiologie nebo u nemocných se srdečním selháním a zachovanou systolickou funkcí? Tito nemocní totiž byli ze studie CORONA vyloučeni. Snad nám na tyto otázky přinese odpovědi probíhající studie GISSI-HF, do které byli i tito nemocní zařazeni (12).

prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U nemocnice 1, 128 08 Praha 2
e-mail: jhradec@vfn.cz

Literatura

- Anker SD, Clark AL, Winkler R, et al. Statin use and survival in patients with chronic heart failure – results from two observational studies in 5200 patients. *Int J Cardiol* 2006; 112: 234–242.
- Horwith TB, Hamilton MA, MacLellan WR, Fonarow GC. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 216–224.
- Hradec J. Klinická studie CORONA. Je podávání statinů indikováno i u nemocných se symptomatickým srdečním selháním? *Remedia* 2005; 15: 169–171.
- Hradec J. Máme léčit nemocné se srdečním selháním statiny? Výsledky klinické studie CORONA. *Remedia* 2008, 18: v tisku.
- Kjekshus J, Dunselman P, Blideskog M, et al. on behalf of the CORONA Study Group. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): Study design a baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 1059–1069.
- Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. for the CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248–2261.
- MRC/BHF Heart Protection Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20, 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–33.
- Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1933–1940.
- Sachs FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol level. Cholesterol and recurrent events trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–1009.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
- Shepherd J, Mlaaw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–1630.
- Tavazzi L, Tognoni G, Franzosi MG, et al. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effect of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 635–641.
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and deaths with pravastatin in patients with coronary artery disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349–1357.