

MAJÚ STATÍNY MIESTO V LIEČBE PACIENTOV S CHRONICKÝM SRDCOVÝM ZLYHÁVANÍM?

Andrej Dukát, Ľudovít Gašpar¹, Jana Sirotiaková, Peter Minárik²

¹ II. interná klinika LF UK a FNŠP, Bratislava, pracovisko Staré mesto

² II. interná klinika FNŠP a Univerzita Konštantína Filozofa, Nitra

Predchádzajúce prospektívne štúdie so statínmi, ktoré sledovali prognózu u pacientov so srdcovým zlyháváním nepriinesli odpoveď a všeobecné odporúčania na liečbu. Práve prebiehajúca štúdia CORONA (prebieha aj vo viacerých centrách na Slovensku) by mala priniesť odpoveď na túto dôležitú klinickú otázku a bude mať miesto v aktuálne platných odporúčaniach na liečbu pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním.

Kľúčové slová: chronické srdcové zlyhávanie, liečba, lipidy, statíny.

Kľúčové slová MeSH: zlyhanie srdca, kongestívne – farmakoterapia; choroba chronická; lipidy; inhibítory hydroxymetylglutaryl-CoA-reduktázy.

WHAT IS THE POSITION OF STATINS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH HEART FAILURE?

Previous prospective outcome studies of statins have not provided any guidance on benefit-risk in patients with chronic heart failure. Ongoing study CORONA (ongoing also in several centres in Slovakia) will bring answers to this important clinical task and the result will be included into current guidelines for management of patients with chronic heart failure.

Key words: chronic heart failure, treatment, lipids, statins.

Key words MeSH: heart failure, congestive – drug therapy; chronic disease; lipids; hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors.

Via pract., 2006, roč. 3 (9): 398–399

Úvod

Mortalita a morbidita u pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním napriek všetkým dostupným spôsobom liečby (ako bolo podrobne rozobrané v predchádzajúcich článkoch) ostáva veľmi vysoká. A to napriek dostupnej kombinovanej liečbe s ACE-inhibítormi, betablokátormi, antagonistami kalcia či blokátorami AT-1 receptorov pre angiotenzín II. Preto sa neustále hľadajú možnosti, akým spôsobom by sa ešte mohla určitým spôsobom ovplyvniť nepriaznivá prognóza tejto skupiny pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním.

Jednou z takýchto možností by mohlo byť podávanie statínov, avšak doposiaľ nám údaje z „medicíny dôkazov“ chýbajú. Napriek mnohým RCT so statínmi, ktoré zahrnuli vyše 80 000 rôznych skupín pacientov a v ktorých sa jednoznačne ukázal ich benefit, doposiaľ žiadna RCT štúdia nepriinesla definitívne údaje o postavení hypolipidemickej liečby statínom u skupiny pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním. Štúdia 4S a následne všetky ostatné štúdie v kritériách vždy vylučovali zo sledovania pacientov so symptomatickým chronickým srdcovým zlyháváním (1, 2, 3). Preto sa ukazuje ako potrebné sledovať túto skupinu pacientov v celkom novej a presne definovanej štúdií (4, 5).

Rozdiely medzi pacientmi s chronickým srdcovým zlyháváním a pacientmi, ktorí boli randomizovaní v doterajších štúdiách so statínmi

Pacienti s chronickým srdcovým zlyháváním sa líšia od pacientov, ktorí boli doposiaľ sledovaní

v sekundárne preventívnych štúdiách so statínmi. Pacienti s chronickým srdcovým zlyháváním majú 3 až 5 krát vyššiu ročnú mortalitu. Obvyklými príčinami bývajú náhla srdcová smrť a progredujúce srdcové zlyhávanie. Naopak nebyva typická smrť na infarkt myokardu či nefatálnu koronárnu príhodu, ako súčasť celkovej mortality (6). Na druhej strane prevažujú potreby opakovaných hospitalizácií pre zhoršenie srdcového zlyhávania. Z tohto dôvodu bolo pri doterajších statínových štúdiách cieľom znížiť fatálne a nefatálne koronárne príhody, čo u pacientov so srdcovým zlyháváním nie je v popredí (7). Pacienti s chronickým srdcovým zlyháváním (zvlášť u ťažších foriem) majú normálne, alebo dokonca nižšie hladiny sérového cholesterolu, čo ďalej znižuje potenciál účinkov liečby statínov. Títo pacienti sú tiež z hľadiska veku starší a majú viac komorbidít. Jediná štúdia, statínom cielene liečených starších pacientov, bola štúdia PROSPER. Táto nedokázala znížiť celkovú mortalitu u starších pacientov (8). Charakteristickou črtou u tejto skupiny liečených pacientov je polyfarmakologická liečba. Keďže títo pacienti majú veľmi často aj zníženú funkciu obličiek a pečene, potenciál liečby statínom sa znižuje kvôli možným ďalším interakciám.

Teoretické úvahy o použití statínov u pacientov so srdcovým zlyháváním

Existuje niekoľko prác, ktoré poukázali na horšiu prognózu pacientov, ktorí mali nižšie hladiny sérového cholesterolu alebo LDL-cholesterolu (9 – 13). Tento vzťah môže odrážať začiatok vzniku kardiálnej kachexie. Diskutuje sa aj o zhoršení neutralizácie

zápalových cytokínov a endotoxínov či poklese produkcie ubiquinonu (koenzýmu Q10). Na druhej strane účinky liečby statínmi sú všeobecne známe a jednoznačne dokázané, napokon pôsobia preventívne pred rozvojom do srdcového zlyhávania. Ich účinok v stabilizácii vulnerabilného plaku, či dokonca v možnej regresii aterosklerózy (IVUS štúdia ASTEROID) prináša tiež jednoznačný benefit. Pleiotrópne účinky statínov (nezávislé od ich hypolipidemického účinku) sú tiež dobre známe (14).

Súhrnom možno skonštatovať, že **pomer risk – benefit tejto skupiny liekov u pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním nie je známy**. Teda aj v súčasnosti platné *Európske odporúčania na liečbu pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním* nemajú zaradené statíny do svojich odporúčaní (15). V súčasnosti prebiehajú dve veľké štúdie s rosuvastatínom u pacientov so srdcovým zlyháváním: **GISSI Heart Failure Trial** (16) a **CORONA** (*The Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure /6/*). Obe sú už dávnejšie po ukončenej fáze randomizácie.

Štúdia CORONA

Postavenou hypotézou je, že benefit pri liečbe rosuvastatínom teoreticky preváži všetky už vyššie spomenuté negatíva, keď sa pridá ku všetkej doterajšej liečbe pacientom s chronickým systolickým srdcovým zlyháváním, a teda že takáto liečba povedie ku zlepšeniu prežívania, zníži morbiditu a subjektívny stav pacientov.

Primárnym cieľom je znížiť riziko, ako kombinovaný end-point úmrtia na kardiovaskulárnu príčinu,

nefatálny infarkt myokardu a nefatálnu mozgovocievnu príhodu. Sekundárnym cieľom je úmrtie na akúkoľvek príčinu. Okrem týchto sa ešte sleduje celý rad analýz (meranie lipoproteínov, BNP, hsCRP, zápalových markerov, koenzýmu Q10, genetiky, atď.)

V multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej a placebo kontrolovanej štúdií boli zahrnutí pacienti so srdcovým zlyhávaním v triede II – IV NYHA a systolickým srdcovým zlyhávaním (EF pod 40), ktorí nesmeli brať statín najmenej 6 mesiacov pred randomizáciou. Pacienti budú sledovaní v priemere 3 roky.

V štúdií je celkovo zahrnutých 5 016 pacientov s priemerným vekom 73 rokov. Ženy predstavujú 24 %, 37 % bolo v triede II NYHA, 62 % v triede III NYHA, priemerná EF bola 31 a priemerná hladina cholesterolu v sére bola 5,2 mM/l. Liečba spočívala z 90 % v diuretikách, 42 % v antagonistoch aldosteronu, z 91 % v ACE-inhibítora alebo AT-1 blokátoroch, 75 % v betablokátoroch a 32 % užívalo digitalis.

Je skutočne veľmi potešiteľné, že na tejto dôležitejšej štúdií v medicíne dôkazov participuje aj Slovensko niekoľkými centrami a preto prinášame aj túto stručnú informáciu.

Záver

Prevalencia starších pacientov s chronickým symptomatickým srdcovým zlyhávaním neustále narastá a predstavuje tak významný ekonomický faktor.

1. Pozitívny výsledok bude veľmi dôležitý zvlášť pre vysoko rizikovú skupinu pacientov, preto

že tak môže ovplyvniť ich celkovo nepriaznivú prognózu.

2. Negatívny výsledok prinesie nové otázky na riešenie u skupiny pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním.
3. Neutrálny výsledok môže významne ovplyvniť polyfarmáciu, ktorou je charakteristická práve

táto skupina pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním.

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FESC
II. interná klinika LF UK a FNsP
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
pracovisko Staré mesto
e-mail: andrej.dukat@faneba.sk

Literatúra

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
2. 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.
3. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301–1307.
4. Krum H, McMurray JJ. Statins and chronic heart failure: do we need a large-scale outcome trial? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1567–1573.
5. Bohm M, Hjalmarsen A, Kjekshus J, et al. Heart failure and statins - why do we need a clinical trial? *Z Kardiol* 2005; 94: 223–230.
6. Kjekshus J, Dunselman P, Blideskog M, et al. A statin in the treatment of heart failure (CORONA): Study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 1059–1069.
7. Horwich TB, MacLeilan R, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 642–648.
8. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in the elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–1630.
9. Weverling-Rijnsburger AWE, Blauw GJ, Lagaay AM, et al. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997; 350: 119–123.
10. Richartz J, Radovancevic B, Frazier OH, et al. Low serum cholesterol levels predict high perioperative mortality in patients supported by a leftventricular assist system. *Cardiology* 1998; 89: 184–188.
11. Horwich B, Hamilton MA, MacLellan WR, et al. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 216–224.
12. 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: 1933–1944.
13. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1838–1842.
14. Kent DM: Stroke—an equal opportunity for the initiation of statin therapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 6: 613–614.
15. Remme WJ, Swedberg K. The 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. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115–1140.
16. Tawazzi L, Tognoni G, Franzosi MF, et al. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects of n-3 and polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 635–641.

Jo Lebeer (ed.)

Programy pro rozvoj myšlení dětí s odchylkami vývoje

Kniha seznamuje s některými z nejuspěšnějších programů pro rozvoj myšlení a podporu rozvoje dětí s odchylkami duševního vývoje způsobenými postižením nebo sociokulturním znevýhodněním. Publikace poskytuje podrobné informace včetně cvičení a postupů, které budou inspirací pro všechny, kdo pracují s postiženými dětmi i běžnými předškoláky a žáky prvních ročníků školy.

Portál, s. 256.

Rodolfo Castillo Morales

Orofaciální regulační terapie

Orofaciální regulační terapie argentinského lékaře Castilla Moralese je specializovanou reflexní metodikou pro oblast úst a obličeje, zaměřuje se na činnost obličejových svalů, polykání a řečový projev. Publikace podává ucelený pohled na orofaciální komplex, jeho fungování za fyziologických okolností i při výskytu patologií u jednotlivých onemocnění (např. Downův syndrom, dětská mozková obrna). Podrobně se zabývá fyziologií sání, polykání a žvýkání. Srozumitelně s pomocí ilustrací a fotografií provází diagnostickým procesem a především terapií, včetně používání ortodontických pomůcek.

Portál, s. 184.

Objednávky: Portál Slovakia, Školská 36, 968 19 Nová Baňa, tel. 045/6856 587, 0910 995 655

www.portal.cz

