

Co všechno (ne)víme o statinech

Statiny patří k široce užívaným lékům. Podle počtu spotřebovaných balení bylo možno např. odhadnout, že v roce 2006 je v České republice užívalo 7,4 % populace pacientů ve věku čtyřicet let a starších.⁽¹⁾ Jistě, v zemi s vysokou prevalencí hypercholesterolemie je to zcela namístě, a svědčí to o dobré úrovni naší léčebné péče. Smyslem tohoto zamyšlení je krátké shrnutí toho, co o statinech víme, a upozornění na skutečnosti, které jsou zatím diskutabilní nebo nedostatečně prozkoumány.

Statiny jsou „léky mnoha tváří“: jejich základní vlastností je inhibice 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzym A (HMG-CoA) reduktázy a na ni vázaná schopnost snižování celkového cholesterolu i jeho LDL frakce. Jejich pleiotropní účinky se však patrně neomezuji jen na stabilizaci cévní stěny postižené aterosklerózou. Ukazuje se stále častěji, že statiny mají i antiarytmickou účinnost a pomáhají snižovat krevní tlak. Z metaanalýzy výsledků studie AVID (Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators) je např. zřejmé, že hypolipidemická léčba statiny významně snižuje pravděpodobnost recidivy paroxysmu komorové tachykardie, fibrilace síní i riziko úmrtí.⁽²⁾ Metaanalýza studie MADIT-II ukázala nižší výskyt komorových předčasných stahů při vyšetření i po vyšetření osob, které užívaly statiny.⁽³⁾ Fouchier a spol. prokázali metaanalýzou řady studií nižší riziko vzniku nové fibrilace síní i její recidivy u nemocných před kardioverzí i po kardiochirurgických výkonech.⁽⁴⁾

Schopnost statinů snižovat současně s koncentrací cholesterolu i krevní tlak byla prokázána pro systolickou hypertenzi a pro atorvastatin již v roce 2002. Ferrier a spol. prokázali dvojité slepou randomizovanou, placebem kontrolovanou studii, že tříměsíční podávání 80 mg atorvastatinu navodilo spolu s poklesem celkového a LDL-cholesterolu i statisticky významný pokles systolického i diastolického tlaku krve a zlepšení systémové tepenné compliance.⁽⁵⁾ Na podstatně větším počtu vyšetřených (973 mužů i žen bez známého onemocnění oběhové soustavy) prokázali Golomb a spol., že běžné dávky simvastatinu (20 mg) i pravastatinu (40 mg) měly po šesti měsících za následek malý, ale významný pokles systolického i diastolického tlaku krve. Pokles systolického tlaku byl výraznější u osob s vyšší hodnotou HDL frakce cholesterolu; u diastolického tlaku nebyla tato závislost vyjádřena.⁽⁶⁾ Podle metaanalytické studie autorů Strazzullo a spol. je zřejmé, že čím je hodnota systolického i diastolického tlaku krve vyšší, tím výraznější je jeho pokles při podávání statinů.⁽⁷⁾

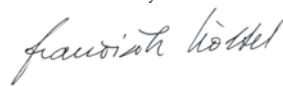
Jedno z vysvětlení těchto i podobných pozorování nabízejí Patterson a spol.⁽⁸⁾ mohla by jím být vyšší dostupnost oxidu dusnatého ve stěně tepen a s ní spojené oživení jejich baroreflexu. To by zase bylo dalším možným vysvětlením schopnosti statinů snižovat kardiovaskulární mortalitu.

Není proto divu, že se stále vrací otázka použití statinů nejen v sekundární prevenci, kde byla účinnost opakovaně prokázána, ale i v primární prevenci podáváním osobám bez známek kardiovaskulárního onemocnění. Zatím nejrozsáhlejší studie schopnosti statinů ovlivnit kardiovaskulární mortalitu, jejíž výsledky byly právě publikovány (9. 2. 2009), byla provedena v Izraeli. Bylo do ní zařazeno celkem 229 918 osob, z toho 50,8 % žen, sledovaných od roku 1998 po dobu 4–5 let. Osoby v počtu 136 052, bez známek kardiovaskulárního onemocnění, tvořily skupinu primární prevence a celkem 93 866 osob se známkami kardiovaskulárního onemocnění bylo zařazeno ve skupině sekundární prevence. V každé z těchto skupin byl odděleně posuzován vliv adherence

k léčbě – porovnáním rizika úmrtí u jedinců, kteří užívali statiny – nejméně 90 % ze sledovaného období a u těch, kteří je užívali jen po 10 % této doby. Mezi jedinci primárně preventivní větve kleslo riziko úmrtí o 45 %; po vyloučení osob, které byly pro zdravotní komplikace sledovány dobu kratší než jeden rok o 48 %; ve skupině sekundární prevence kleslo riziko úmrtí o 51 % a po vyloučení krátkodobě sledovaných dokonce o 61 %.⁽⁹⁾

Zamyslíme-li se nad mechanismy příznivého účinku léčby statiny, je zřejmé, co všechno o této skupině léků ještě nevíme. Účinky mohou souviset s citovaným vlivem statinů na aterosklerotický proces ve stěnách velkých tepen a na zlepšení jejich baroreflexní aktivity,⁽⁸⁾ s vlivy na systém renin-angiotensin-aldosteron a se snížením tonu sympatiku,⁽¹⁰⁾ anebo s jejich protizánětlivými, antitrombotickými a antiapoptotickými účinky postulovanými ve studii Shaleva a spol.⁽⁹⁾ Ať je mechanismus schopnosti statinů snížit mortalitu nejen u osob s onemocněním kardiovaskulárního aparátu, ale i u zdravých jedinců jakýkoli, tato schopnost je velmi zajímavá a závažná. Domnívám se, že bychom se proto měli připravit na oživení zájmu o velmi široké preventivní podávání statinů i jedincům bez klinických známek onemocnění kardiovaskulárního ústrojí.

A co je neznámé? V jedné z posledních informací, které přináší e-mailové periodikum *Cardiosource*, vydávané pro členy American College of Cardiology, jsem se dozvěděl, že statiny pomáhají, alespoň na zvířecím modelu, regenerovat hibernující kardiomyocyty. Ale tuto informaci jsem si ještě neověřil z nezávislého zdroje.



Prof. MUDr. František Köbel, DrSc.,
Interní klinika, Fakultní nemocnice Motol, Praha

Literatura

1. Zdravotnická ročenka České republiky 2006. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky, 2007:18.
2. Mitchell LB, Powell JL, Gillis AM, Kehl V, Hallstrom AP. Are lipid-lowering drugs also antiarrhythmic drugs? An analysis of the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:81–7.
3. Vyas AK, Guo H, Moss AJ, et al. Reduction in Ventricular Tachyarrhythmias With Statins in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:769–73.
4. Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, Grimard C, Zannad N, Babuty D. Antiarrhythmic Effect of Statin Therapy and Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:828–35.
5. Ferrier KE, Muhlmann MH, Baguet J-P, et al. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1020–5.
6. Golomb BA, Dimsdale JE, White HL, Ritchie JB, Criqui MH. Reduction in Blood Pressure With Statins: results From the UCSD Statin Study; a Randomized Trial. *Arch Intern Med* 2008;168:721–7.
7. Strazzullo P, Kerry SM, Barbato A, Versiero M, D'Elia LD. Do Statins Reduce Blood Pressure? A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Hypertension* 2007;49:792–8.
8. Patterson D, Dick JBC, Struthers AD. Intensive statin treatment improves baroreflex sensitivity: another cardioprotective mechanism for statins? *Heart* 2002;88:415–6.
9. Shalev V, Chodick G, Silber H, Kokia E, Jan J, Heymann AD. Continuation of Statin Treatment and All-Cause Mortality. A Population-Based Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;169:260–8.
10. Kostapanos MS, Liberopoulos EN, Goudevenos JA, Mikhailidis DP, Elisal MS. Do statins have an antiarrhythmic activity? *Cardiovascular Res* 2007;75: 10–20.