

Zocor (simvastatin) slaví

Od publikace studie „4S“ uplynulo patnáct let

Richard Češka

V běhu času jsme si ani nestačili uvědomit, že od vstupu statinů na scénu moderní medicíny, tedy od publikace převratných výsledků studie označované jako 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), zanedlouho uplyne již patnáct let. Ale můžeme se na to dívat i opačně – statiny dnes považujeme za natolik samozřejmou součást péče o nemocné s dyslipoproteinemiemi, že bychom sotva předpokládali jejich teprve patnáctiletou „kariéru“.

Ať tak či onak, výsledky studie 4S byly publikovány v *The Lancet* (1994;344:1383-8) 10. listopadu a znamenaly doslova revoluci. Těžko bychom hledali, a to nejen v oblasti preventivní kardiologie, jinou skupinu léků, která by tak dramaticky nejen změnila terapeutické postupy, ale především prognózu, kvalitu i délku života našich nemocných, jako je skupina inhibitorů 3-HMGC_oA-reduktázy, statinů. Když v roce 1976 objevil Akira Endo mevastatin nemohl předpokládat, že statiny budou psát jednu z nejúspěšnějších kapitol medicíny ve druhé polovině dvacátého století. Historie statinů však nebyla jednoduchá a hlavně výsledky se nedostavily ihned. Nejdříve trvalo více než deset let, než společnost MSD uvedla na trh první lék této skupiny – lovastatin. Pak již poměrně brzy přišel simvastatin, který je na trhu i v současnosti (a v řadě zemí světa navzdory příchodu léků novějších) stále jako statin nejužívanější. A s ním i skandinávská studie 4S, která byla největším zlomem v pohledu na terapii statiny a v širším kontextu i na prevenci a léčbu kardiovaskulárních onemocněním ovlivněním koncentrací lipidů vůbec.

Zkusme se tedy u ní na chvíli zastavit a zhodnotit její význam, výsledky, poselství i to, co nám může (nebo nemůže?) přinášet v současnosti.

Studie 4S byla první studií s hypolipidemikou (nechci zapomenout ani na významné studie předchozí, jako je studie cholestyraminová, či CDP s niacinem, nicméně jejich význam byl přece jen menší), která prokázala, že podáváním hypolipidemika statinu nejen významně ovlivníme koncentraci celkového a LDL-cholesterolu, ale především snížíme kardiovaskulární morbiditu a mortalitu a dokonce (nebo především?) mortalitu celkovou u pacientů s hypercholesterolemií v sekundární prevenci ICHS. Stala se tak základní podporou pro léčbu hyperlipidemií a dyslipidemií ve snaze o zlepšení prognózy nemocných s kardiovaskulárním onemocněním nebo u nemocných s vysokým globálním kardiovaskulárním rizikem. Současně vedla prezentace „4S“ i její další rozborů a diskuse o výsledcích k prosazování a podpoře v současné době nezpochybnitelného trendu terapie založené na důkazech (evidence based medicine).

Studie 4S – základní údaje a výsledky

Do studie 4S bylo randomizováno 4 444 (nevím, zda to byla náhoda, šťastná hra čísel či snaha autorů zvýraznit magickou

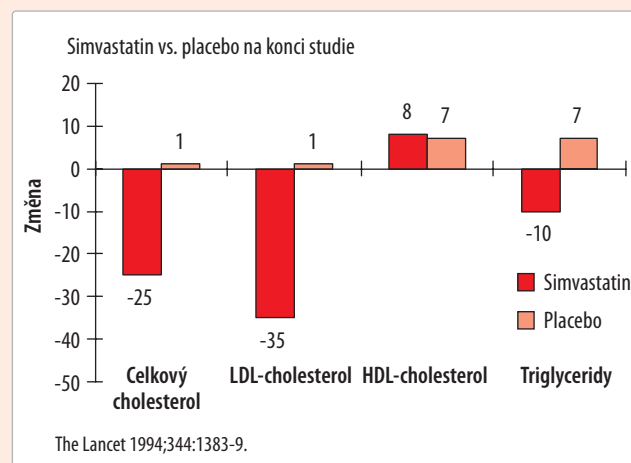
čtyřku, která nakonec dospěla k tomuto počtu) nemocných s ischemickou chorobou srdeční, s průměrnou koncentrací celkového cholesterolu 6,7 mmol/l a LDL-cholesterolu 4,7 mmol/l. Ti byli rozděleni na dvě skupiny, z nichž první dostávala 20 mg simvastatinu (v případě potřeby byla dávka zvýšena na 40 mg, průměrná dávka ve studii byla 27 mg) a druhá placebo. Z dnešního pohledu by jistě nebylo přípustné, aby nemocní s uvedenými koncentracemi aterogenních lipidů v sekundární prevenci ICHS dostávali placebo – jsme ale u první velké statinové intervenční studie, patnáct let zpět. Léčba simvastatinem vedla k významným změnám v lipidovém spektru. To bylo ovlivněno komplexně a pozitivně ve všech směrech; za nejvýznamnější však přece jen považujeme 35% pokles LDL-cholesterolu (obrázek 1).

Tyto pozitivní změny lipidového spektra byly provázeny tím nejdůležitějším – poklesem ve sledovaném ukazateli, kterým byla celková mortalita, a to o statisticky a především klinicky významných 30 % (obrázek 2).

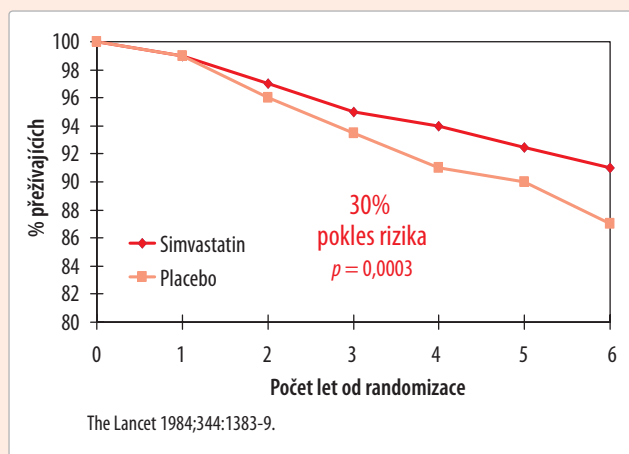
Nejvýznamnější byl přitom pokles mortality kardiovaskulární, a to o 42 % (obrázek 3).

Při pohledu na analýzu změn všech složek celkové mortality je třeba zdůraznit především to, že nedošlo k nárůstu žádného z parametrů, které byly především v dřívější době zvažovány jako potenciální rizika hypolipidemické léčby (především sebevraždy a další), viz tabulka 1.

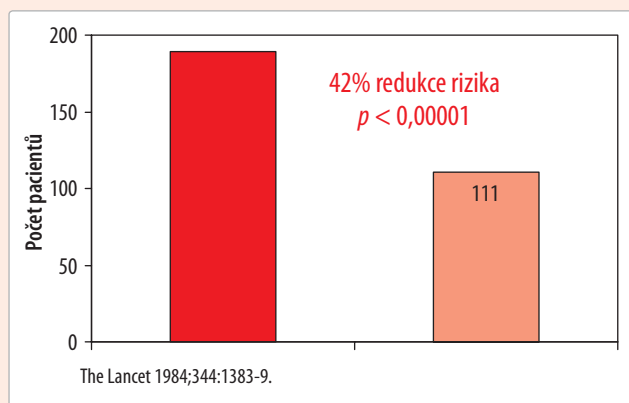
Výsledky byly tak přesvědčivé, že se prakticky ihned staly impulsem ke změnám doporučení pro léčbu hypercholesterolemie, ovlivnily názory většiny skeptiků (opravdu to není tak dávno, co se objevovaly v odborném i denním tisku titulky „Nezabývejte se hladinou cholesterolu“ nebo „Hypolipidemika



Obrázek 1 Změny lipidů a lipoproteinů po léčbě statinem



Obrázek 2 Celková mortalita



Obrázek 3 Koronární mortalita

vás zabíjejí“) a cholesterolová hypotéza i možnost ovlivnění kardiovaskulárního rizika léčbou statiny se staly jedním ze základů moderní kardiologie. Samozřejmě, že primární publikace výsledků byla posléze následována dalšími, podrobnějšími analýzami výsledků.

Subanalýzy 4S

I když je celkový počet pacientů zařazených do studie 4S ve srovnání se současnými „megastudiemi“ poměrně menší, dovolila již tato studie přinést v subanalýzách podskupin nemocných poměrně významné výsledky, na jejichž potvrzení jsme posléze

Příčiny úmrtí	Placebo (n = 2 223)	Simvastatin (n = 2 221)	Snížení rizika (%)
Koronární	189	111	42
Nekoronární cévní	18	25	
Nekardiovaskulární	49	46	
Nádory	35	33	
Sebevražda	4	5	
Trauma	3	1	
Další	7	7	
Všechna úmrtí	256	182	30

čekali více než desítku let. Jedná se především o pozitivní účinek léčby simvastatinem u diabetiků (obrázek 4).

I při menším počtu zařazených bylo možno uzavřít, že diabetici mají z léčby simvastatinem minimálně stejný prospěch, nebo dokonce větší než nediabetici.

Další subanalýza studie 4S se zabývala ovlivněním výskytu CMP. A opět byly prokázány nezpochybnitelné pozitivní účinky léčby simvastatinem. Poněkud v pozadí zůstávaly a zůstávají pozitivní výsledky ovlivnění klinického obrazu ICHS i dalších kardiovaskulárních onemocnění. Proto i já zdůrazním v tomto sdělení, že ve studii 4S došlo u nemocných ke zlepšení anginy pectoris, konkrétně se snížil výskyt stenokardií. Podobně se zlepšil i průběh ischemické choroby dolních končetin, snížil se výskyt klaudikací a prodloužil se klaudikační interval (obrázek 5).

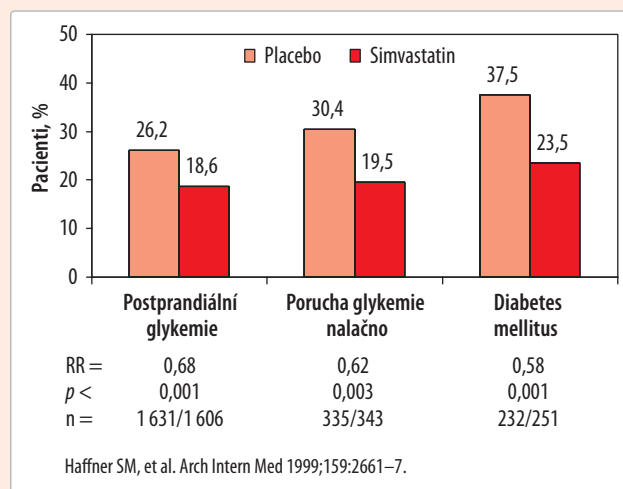
K posouzení aterosklerotického postižení karotid máme v současné době velmi sofistikované metody (především vyšetření ultrazvukem, včetně posouzení intimomediální tloušťky). V tomto kontextu může vypadat snížení výskytu šelestů na karotidách jako parametr až nevalidní, z klinického hlediska je ale třeba uvést, že pokud skutečně ovlivníme „slyšitelnost“ aterosklerózy, je to jistě klinicky významné.

Subanalýza výsledků u mladších a starších nemocných (hranici bylo 65 let) prokázala pozitivní výsledky u nemocných všech věkových skupin, včetně často diskutované skupiny > 65 let (obrázek 6).

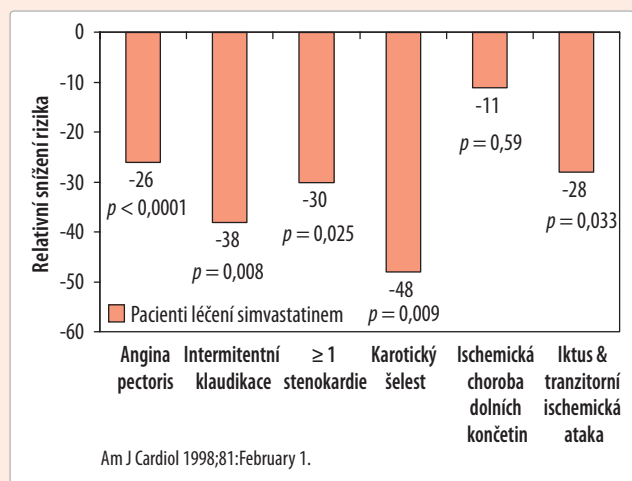
Podobně se často diskutuje o prospěchu ze statinové léčby u žen. I v této oblasti se můžeme opřít o pilotní výsledky studie 4S (obrázek 7).

Co nám přináší 4S v současnosti?

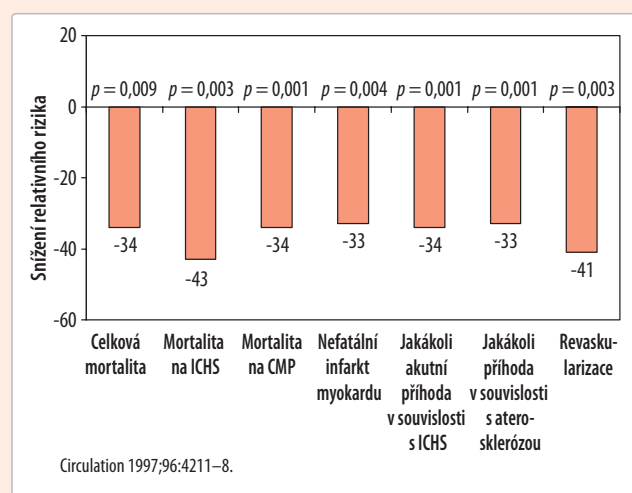
Studie 4S byla a je jednoznačně přelomovou studií v preventivní kardiologii. I když její výsledky jistě přispěly k tomu, že se Zocor stal na dlouhá léta nejprodávanějším lékem na světě, vidím přínos studie především v tom, že změnila moderní (nejen preventivní) kardiologii. V současné době již opravdu není možné v primární i sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění nehodnotit koncentraci cholesterolu; nepodání statinu nemocnému ve vysokém kardiovaskulárním riziku je považováno za postup non lege artis. A i když máme v současné době desítky studií, které tyto principy potvrzují, byla to právě studie 4S, která dala základ všem dalším statinovým studiím. Do studie 4S byli zařazeni nemocní v nejvyšším riziku, jak s ohledem na přítomnost kardiovaskulárního onemocnění, tak s ohledem na vstupní koncentrace lipidů. I proto jsou její



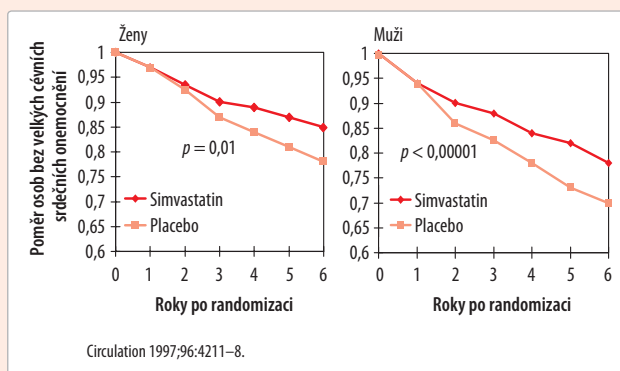
Obrázek 4 4S – velké ischemické příhody u normoglykemiků, porušené glycidové tolerance a diabetiků



Obrázek 5 Ischemické příznaky ve studii 4S



Obrázek 6 Klinické příhody ve studii 4S, subpopulace ≥ 65 let



Obrázek 7 Velké koronární příhody u žen a mužů ve studii 4S

výsledky tak jednoznačné a statisticky významné, navzdory poměrně menšímu počtu zařazených. Již výše jsem uvedl, že v současné době by pravděpodobně nebylo možné podávat ve studii pacientům s tak vysokým rizikem placebo. Na druhé straně však je bohužel skutečností, že mnoho nemocných ve vysokém kardiovaskulárním riziku není stále adekvátně léčeno, i když se situace stále zlepšuje. V současné době všichni analyzujeme výsledky nejnovějších studií s léky novějšími i tradičními; většinou jsou výsledky jednoznačné a nezpochybnitelné, jindy se důkazy hledají jen s pomocí různých klíčků a statistických „analýz subanalýz“. Nezapomínejme v této záplavě nových informací na to, co je dávno prokázáno, nehledejme jen novinky. Vraťme se ke kořenům a připomeňme si výsledky studie, která popisuje účinky 27 mg simvastatinu na kardiovaskulární i celkovou prognózu pacientů s ICHS. Připomeňme si výsledky studie „4S“.

Prof. MUDr. Richard Česka, CSc.,
Centrum preventivní kardiologie, 3. interní klinika,
Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta
Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika,
e-mail: richard.ceska@lf1.cuni.cz