

Zastosowanie statyn w leczeniu chorych z niewydolnością serca

The role of statins in therapy of heart failure

Piotr Rozentryt, Jolanta Nowak, Lech Poloński

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii ŚUM, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

Kardiologia i Torakochirurgia Polska 2007; 4 (3): 290–299



Streszczenie

U chorych z niewydolnością serca podwyższonemu poziomowi cholesterolu towarzyszy zmniejszona śmiertelność. Nie rozstrzygnięto dotąd, czy niskie stężenie cholesterolu jest markerem czy mediatorem bardziej zaawansowanej niewydolności serca. Paradoks ten, nazywany odwróconą epidemiologią, nakazywał ostrożność w leczeniu hipolipemizującym tej grupy chorych. Pośród takich leków wiodącą rolę odgrywają statyny. Ich działanie, obniżające stężenie cholesterolu, jest tylko jednym, choć najbardziej zauważalnym z mechanizmów działania tych leków.

W pracy omówiono mechanizmy działania statyn ze zwróceniem szczególnej uwagi na te spośród nich, które mogą korzystnie wpływać na procesy patofizjologiczne prowadzące do niewydolności serca. Przytoczono także dane epidemiologiczne dokumentujące wartość statyn w zapobieganiu rozwojowi, jak i w zmniejszaniu śmiertelności u chorych z niewydolnością serca.

Słowa kluczowe: niewydolność serca, statyny.

Biochemiczny mechanizm działania statyn

Statyny są inhibitorami enzymu – reduktazy hydroksymetylo-glutarylo koenzymu A, który przekształca ten związek w mewalonian. Mewalonian jest substratem do dalszych przemian, w wyniku których produkowany jest m.in. cholesterol. Aktywność enzymu ma decydujące znaczenie dla syntezy mewalonianu i w konsekwencji cholesterolu. Poza syntezą cholesterolu z mewalonianu powstaje szereg biologicznie istotnych cząsteczek. W etapach pośrednich syntetyzowane są kolejno pirofosforany izoprenoidowe, pirofosforany farnezylu, a następnie geranylu. Pirofosforany farnezylu i geranylu biorą udział w tak zwanej prenylacji białek, która jest ważnym etapem syntezy cząstek uczestniczących w wewnątrzkomórkowej transmisji licznych sygnałów biologicznych z wykorzystaniem GTP. Prenylacja białek jest procesem, który odgrywa bardzo ważną rolę

Abstract

In patients with heart failure increased level of cholesterol is accompanied by lower mortality.

It has not as yet been determined whether low concentration of cholesterol is a marker or a mediator of more advanced heart failure. This paradox, referred to as reversed epidemiology, calls for cautiousness in hypolipemic treatment of this group of patients. Among the drugs used, the leading role is played by statins. The lowering of cholesterol concentration is the most noticeable action of these drugs.

This work discusses statin mechanics with particular emphasis on those which may have beneficial effects on pathophysiological processes leading to heart failure. Epidemiological data documenting the importance of statins in heart failure prevention and in lowering the mortality rate in patients with heart failure are also quoted.

Key words: heart failure, statins.

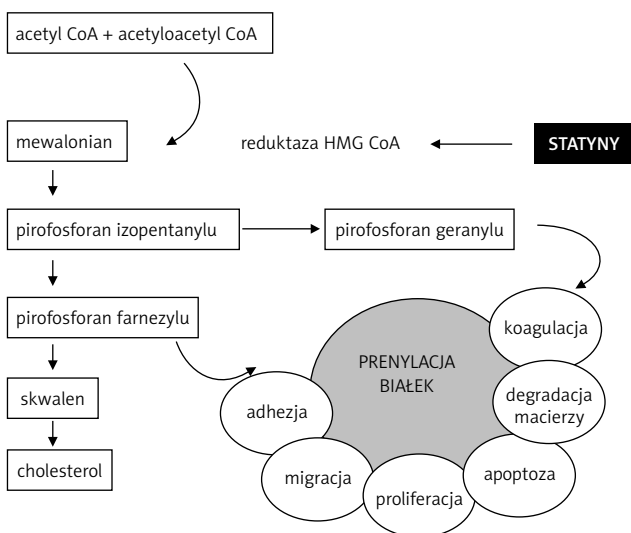
w kontroli adhezji leukocytów, migracji i proliferacji wielu linii komórkowych, w tym komórek mięśniowych. Prenylowane białka biorą udział w procesach apoptozy, w kontroli metabolizmu macierzy i procesach hemostazy [1]. Na rycinie 1. przedstawiono miejsce statyn w kontroli powstawania związków pochodnych mewalonianu.

Rola hipercholesterolemii w genezie miażdżycy i jej powikłań jest dziś dobrze udokumentowana, a jej szkodliwy wpływ na naczynia nie budzi wątpliwości. Leczenie hipercholesterolemii jest jednym z zasadniczych celów prewencji pierwotnej i wtórnej. Podkreśla się wiodącą rolę statyn w ograniczaniu syntezy cholesterolu i zmniejszaniu jego toksycznego wpływu na naczynia. Znacznie mniej miejsca poświęca się pozacholesterolowym konsekwencjom ograniczenia biodostępności mewalonianu. Tymczasem to właśnie te działania statyn, choć znacznie trudniejsze do

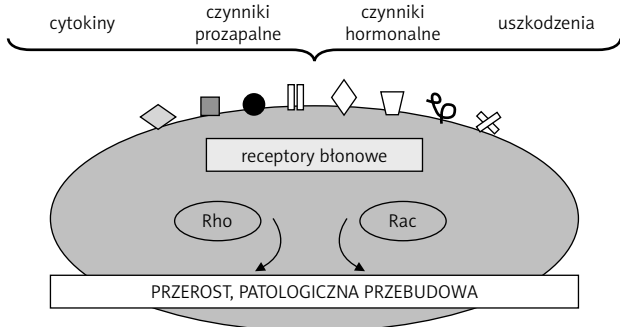
Adres do korespondencji: dr n. med. Piotr Rozentryt, III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii ŚUM, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. Szpitalna 2, 41-800 Zabrze, tel./faks +48 32 273 23 16, e-mail: piotr.rozentryt@neostrada.pl

pomiaru i obserwacji, mają bardzo głębokie konsekwencje biologiczne.

Szereg procesów wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnałów z receptorów błonowych odbywa się za pośrednictwem małych białek sygnałowych Rho i Rac (tzw. małych GTP-az). Białka te są aktywne biologicznie w następstwie geranylizacji (Rho) i farnetylizacji (Rac), a więc procesów, w których donatorem cząstek jest synteza mewalonianu. Warto zwrócić uwagę, iż konsekwencją wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnałów z licznych receptorów błonowych jest zmiana metabolizmu komórek prowadząca do reorganizacji ich struktury, przerostu, patologicznej przebudowy, która skutkuje postępującą destrukcją strukturalną i upośledzeniem czynnościowym. Agonistami receptorów, których pobudzenie prowadzi do takich konsekwencji, są między innymi niektóre cytokiny, hormony, takie jak angiotensyna II czy endotelina, czynniki prozapalne. We wszystkich tych przypadkach wewnątrzkomórkowym pośrednikiem pomiędzy receptorami a genomem są cząsteczki Roc i Ras. Zahamowanie prenylizacji białek przez statyny prowa-



Ryc. 1. Schemat syntezy zasadniczych produktów przemian mewalonianu, miejsce działania statyn



Ryc. 2. Miejsce GTP-az Rho i Rac w przekazywaniu sygnałów indukujących patologiczną przebudowę z receptorów cytoplazmatycznych do efektorów komórkowych

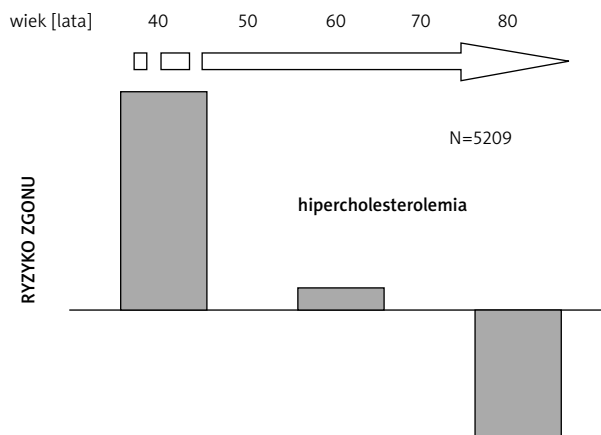
dzi do ograniczenia transmisji sygnału z receptorów błonowych i spowolnienia procesów, w których pośrednikiem są Ras i Roc, a więc do spowolnienia patologicznej przebudowy naczyń i serca [2]. Procesy takie zaobserwowano w miocytach, komórkach śródbłonna, leukocytach, fibroblastach i innych. Zagadnienie to było ostatnio szeroko omawiane [2–4]. Schematycznie procesy te przedstawiono na rycinie 2.

W niewydolności serca patologiczna przebudowa serca i naczyń jest jednym z morfologicznych wykładników zaawansowania tego zespołu i na płaszczyźnie klinicznej związana jest ze zwiększoną chorobowością i śmiertelnością. Ograniczenie tego procesu może mieć korzystne następstwa.

Zmniejszenie syntezy mewalonianu przez statyny prowadzi do obniżenia stężenia cholesterolu we krwi. W perspektywnych, randomizowanych badaniach klinicznych z kontrolą placebo, przeprowadzonych u chorych bez niewydolności serca, efekt ten przekłada się na zmniejszenie chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [5–7].

Relacja pomiędzy stężeniem cholesterolu a chorobowością i śmiertelnością nie jest jednakowa w różnych kategoriach wiekowych i odmiennych sytuacjach klinicznych. W populacji Framingham udokumentowano, iż hipercholesterolemia u osób młodych jest istotnym czynnikiem ryzyka, w wieku około 60–65 lat jej wpływ na śmiertelność jest minimalny, natomiast u osób starszych odgrywa rolę protekcyjną [8]. Na rycinie 3. przedstawiono dane z cytowanego badania Framingham.

W innych badaniach epidemiologicznych udowodniono, iż niskie stężenie cholesterolu jest czynnikiem obciążającym rokowanie u chorych leczonych na oddziałach intensywnej opieki medycznej, niezależnie od etiologii tego schorzenia i wieku osób, których ono dotyczy [11]. Wyższe stężenia cholesterolu skojarzone są w niewydolności serca z dłuższym przeżyciem. Zjawisko to nosi nazwę odwróconej epidemiologii.



Ryc. 3. Relacja pomiędzy ryzykiem sercowo-naczyniowym a wiekiem pacjentów z hipercholesterolemią w populacji Framingham

Niskie stężenie cholesterolu – mediator procesu patologicznego czy wskaźnik zaawansowania niewydolności serca?

Przyczyny tego zjawiska nie są znane. Na jego podstawie sformułowano koncepcję endotoksynową, która zakłada, iż lipidy osocza, wiążąc i neutralizując endotoksyny przenikające przez ścianę dotkniętych przekrwieniem biernym jelit, odgrywają rolę ochronną, ograniczając nasilenie procesu zapalnego [11]. Lipidy osocza mają, wedle tej koncepcji, chronić przed prozapalnym działaniem endotoksyn. Im wyższe jest stężenie cholesterolu u pacjenta z niewydolnością serca, tym lepsze powinno być rokowanie. Znajduje to potwierdzenie w badaniach epidemiologicznych. W świetle tej koncepcji cholesterol jest mediatorem procesu patologicznego. Obniżenie jego stężenia, na przykład za pomocą statyn, może niekorzystnie wpłynąć na rokowanie.

Niewydolność serca jest procesem patologicznym, w którym katabolizm indukowany przez neuroaktywację i proces zapalny bardzo poważnie obciążają rokowanie [12, 13]. Proces zapalny powoduje upośledzenie sprawności metabolicznej wątroby, co znajduje odzwierciedlenie w zmniejszonej syntezie i w efekcie końcowym w obniżonym stężeniu albumin, czynników krzepnięcia oraz cholesterolu. Podwyższeniu natomiast ulegają stężenia białek ostrej fazy, na przykład CRP. Związek pomiędzy endotoksemią, zapaleniem a stężeniem cholesterolu jest dobrze udokumentowany. U zdrowych ludzi otrzymujących małą dawkę endotoksyny obserwuje się gwałtowne zmniejszenie stężenia wszystkich frakcji lipoprotein [14]. Podobne zjawisko obserwowane jest w wielu sytuacjach klinicznych związanych z zapaleniem i katabolizmem [15]. Obserwacje te dały podstawę przypuszczenia, iż niskie stężenie cholesterolu jest skutkiem i wskaźnikiem ciężkości choroby, a nie jest istotnym elementem patofizjologii niewydolności serca [16]. Ujęcie takie również dobrze tłumaczy obserwacje epidemiologiczne. Jeśli koncepcja ta jest słuszna, stosowanie statyn nie powinno prowadzić do niekorzystnych następstw.

Skuteczność statyn w leczeniu niewydolności serca może być jednoznacznie zweryfikowana jedynie w oparciu o prospektywne, randomizowane badania z kontrolą *placebo*. Aktualnie toczą się dwa takie badania – CORONA i GISSI-HF. Niedługo możemy spodziewać się ogłoszenia ich wyników.

Do tego czasu podjęcie decyzji o włączeniu statyny do terapii musi być oparte na innych przesłankach. Poniżej podsumowano wyniki badań, które uzasadniają leczenie statynami chorych z niewydolnością serca.

Statyny a neuroaktywacja

Zasadniczym ogniwem w patogenezie niewydolności serca jest aktywacja neurohormonalna. Składają się na nią przede wszystkim pobudzenie układu renina-angiotensyna-aldosteron, układu sympatycznego z hamowaniem części przywspółczulnej, aktywacja wydzielania endoteliny i wazopresyny. Neuroaktywacja uznawana jest za jeden z zasadniczych mechanizmów powodujących przebudowę

narządów, katabolizm i pogłębianie się objawów niewydolności serca.

Liczne prace eksperymentalne i badania kliniczne wskazują, iż statyny zmniejszają stopień aktywacji i drogą różnych mechanizmów ograniczają tkankowe efekty biologicznego działania angiotensyny II. U zwierząt żywionych dietą wysokocholesterolową terapia fluwastatyną powoduje zmniejszenie aktywności enzymu konwertującego w ścianie naczyniowej [17]. Podobny efekt wykazano po leczeniu simwastatyną w mięśniu sercowym szczurów z niewydolnością serca spowodowaną eksperymentalnym zwężeniem aorty [18]. Ekspresja enzymu konwertującego zmniejsza się w śródbłonku naczyniowym pod wpływem stosowania atorwastatyny [19]. Terapia atorwastatyną prowadzi także do zmniejszenia ekspresji receptora typu 1 dla angiotensyny II [20, 21]. Aktywacja tego receptora prowadzi do większości niekorzystnych efektów biologicznych angiotensyny II. Poza wpływem na mięsień sercowy, terapia prawastatyną istotnie zmniejsza także odkładanie kolagenu w śródmiaższu serca i naczyń [22]. Wszystkie wymienione wyżej działania statyn powodują ograniczenie stopnia zależnego od angiotensyny II przerostu i patologicznej przebudowy serca i naczyń [18, 19, 23].

Patologiczna przebudowa powodowana jest także przez inne hormony. Wymienić tutaj należy przede wszystkim noradrenalinę, wydzielaną na zakończeniach neuronów sympatycznych, oraz endotelinę. Także w przypadku tych hormonów stosowanie statyn może ograniczyć biologiczne skutki ich działania. Leczenie simwastatyną królików z niewydolnością serca prowadzi do przywrócenia prawidłowej równowagi pomiędzy układem sympatycznym a parasympatycznym, do zmniejszenia stopnia aktywności neuronów sympatycznych zaopatrujących nerki i do zwiększenia wrażliwości baroreceptorów [24, 25]. Efekty te występują jedynie u zwierząt z niewydolnością serca, są niezależne od stężenia cholesterolu. Można je natomiast wiązać ze zmniejszeniem ekspresji receptora typu 1 dla angiotensyny II w ośrodkach naczynioruchowych oraz z zahamowaniem powstawania wolnych rodników tlenowych.

Wymienione wyżej działania statyn mogą w istotny sposób modyfikować stopień neuroaktywacji, a przez to korzystnie wpływać na przebudowę narządów w niewydolności serca i pogłębianie się objawów klinicznych.

Statyny a proces zapalny

Istotnym ogniwem w patogenezie niewydolności serca jest aktywacja zapalna. Na istnienie procesu zapalnego wskazuje zwiększone stężenie prozapalnych cytokin, takich jak TNF- α , interleukina-1 β , interleukina-6. Jest on wraz z neuroaktywacją współodpowiedzialny za dysfunkcję śródbłonka, przerost naczyń i negatywny efekt inotropowy [26, 27]. Jedną z przyczyn aktywacji zapalnej jest przesączenie z uszkodzonych zastojem żylnym jelit endotoksyn bakteryjnych [11, 28]. Aktywacja monocytów przez endotoksyny bakteryjne następuje za pośrednictwem specyficznych receptorów obecnych na powierzchni komórek. Są to tak zwane receptory zabawkowe 4 (ang. *toll-like 4* – TL-4).

U zwierząt doświadczalnych, u których w wyniku manipulacji genetycznej usunięto te receptory, aktywacja zapalna w przebiegu posocznicy odbywa się znacznie łagodniej [10].

Badania prowadzone na myszach dowodzą, iż simwastatyna i atorwastatyna zmniejszają ekspresję tych receptorów na powierzchni monocytów i hamują proces postreceptorowej transmisji sygnału [30]. Obserwacja ta sugeruje, iż zmniejszenie stężenia cholesterolu pod wpływem statyny, a więc zmniejszenie pojemności buforującej lipoprotein dla endotoksyn, nie musi prowadzić do nasilenia aktywacji zapalnej. Mniejszej zdolności buforującej lipoprotein towarzyszyć będzie ograniczona możliwość aktywacji monocytów przez endotoksyny, ponieważ statyny zmniejszą ekspresję, a tym samym dostępność TL-4 dla endotoksyn.

Dane te znajdują potwierdzenie w badaniach dokumentujących poprawę przeżycia zwierząt doświadczalnych z rozwiniętą posocnicą, o ile wcześniej zwierzęta te otrzymywały statyny [30]. Również u ludzi z ciężkim zakażeniem bakteryjnym, leczonych na oddziałach intensywnej nadzoru, prawdopodobieństwo rozwoju posocznicy zmniejszyło się w przypadku wcześniejszego leczenia statynami [31].

Poza wspomnianym wyżej hamowaniem ekspresji TL-4 na monocytach, statyny interferują z wewnątrzkomórkowym przekazywaniem sygnału z receptorów błonowych, w tym z receptorów dla TNF- α . Niezależnie od hamowania przez statyny biologicznych skutków działania TNF- α , hamowana jest także synteza interleukiny-6 [32]. W konsekwencji maleje stymulacja przez tę cytokinę wątrobowej produkcji białka ostrej fazy – CRP i jej stężenie zmniejsza się.

Działanie przeciwzapalne statyn, na które wskazują zmniejszenie stężenia CRP, jest dobrze udokumentowane w badaniach prospektywnych, randomizowanych, kontrolowanych za pomocą *placebo*. Dla przykładu w badaniu CARE, 5-letnie podawanie prawastatyny zmniejszyło stężenie CRP o blisko 40% [33]. Podobnie w badaniu PROVE-IT TIMI-22 – wysokie dawki atorwastatyny powodowały znaczne zmniejszenie stężenia CRP [34]. W obu badaniach wpływ statyn na aktywację zapalną był niezależny od modyfikacji stężenia lipoprotein. Warto zwrócić przy tym uwagę, iż stężenie CRP jest w niewydolności serca skojarzone z gorszym rokowaniem [35].

Wpływ statyn na układ odpornościowy jest wielopoziomowy i znacznie bardziej złożony. W eksperymentach zwierzęcych udokumentowano między innymi, iż simwastatyna i atorwastatyna modyfikują odpowiedź immunologiczną, między innymi poprzez hamowanie aktywacji i proliferacji limfocytów T [36].

Leki te interferują także w ważną składową zapalenia, jakim jest proces krzepnięcia. U zdrowych ochotników, którzy otrzymali wcześniej 80 mg simwastatyny, podanie małej dawki endotoksyny powodowało nie tylko zmniejszoną, w porównaniu z grupą kontrolną, syntezę CRP, ale także fragmentu protrombiny i całkowicie blokowało syntezę czynnika tkankowego. Zmniejszyła się również liczba agregatów płytkowo-monocytarnych [37]. Poza wpływem na proces krzepnięcia statyny okazały się także lekami aktywującymi fibrynolizę [38] i hamującymi aktywację płytek [39].

Działaniami przeciwzapalnym, działaniami na poziomie śródbłonna i w obrębie komórek układu immunologicznego oraz efektem antykrzepliwym i przeciwplateczkowym można zapewne przypisać zmniejszenie prawdopodobieństwa rozwoju zapalenia płuc u chorych z cukrzycą leczonych statynami. Osoby nieotrzymujące tych leków zapadały na zapalenie znacznie częściej mimo braku różnic w innych czynnikach sprzyjających zapaleniu [40]. Podobnie było w przypadku leczenia schorzeń nerek – prawdopodobieństwo hospitalizacji z powodu posocznicy u osób z przewlekłą chorobą nerek otrzymujących statyny było w analizie retrospektywnej znacząco mniejsze niż u chorych nieotrzymujących statyn [41]. Spostrzeżenie to potwierdzono także w badaniu prospektywnym w populacji bez choroby nerek [42].

Przedstawione dane sugerują znaczący potencjał statyn w redukcji nasilenia procesu zapalnego, co może mieć istotne znaczenie w ograniczaniu progresji objawów niewydolności serca i przekładać się na mniejszą chorobowość i śmiertelność.

Statyny a czynność śródbłonna

Dysfunkcja śródbłonna, przejawiająca się zmniejszoną odpowiedzią dylatacyjną na zwiększony przepływ oraz zwiększoną skłonnością do wazokonstrykcji, jest istotnym składnikiem patofizjologii niewydolności serca. Najogólniej mówiąc, dysfunkcja ta spowodowana jest przewagą działania czynników wazokonstrykcyjnych, przede wszystkim endoteliny 1, nad czynnikami wazodylatacyjnymi. Najistotniejszy spośród czynników zapewniających prawidłową funkcję śródbłonna jest tlenek azotu produkowany za pośrednictwem śródbłonkowego izoenzymu – syntazy tlenku azotu (eNOS).

Wpływ statyn na czynność śródbłonna jest wielokierunkowy. Wykazano, iż statyny drogą posttranslacyjnego mechanizmu zwiększają ekspresję eNOS [43], redukują natomiast ekspresję kaweoliny – naturalnego inhibitora tlenku azotu [44]. W eksperymentach zwierzęcych simwastatyna za pośrednictwem kinazy powoduje zwiększenie produkcji tlenku azotu i wydłuża przeżycie śródbłonnków [45]. Związek ten zaangażowany jest także w działanie antyagregacyjne, działa przeciwzapalnie oraz hamuje proliferację. Zwiększenie jego produkcji przez statyny może mieć bardzo znaczące pozytywne konsekwencje.

Z drugiej strony, statyny mają zdolność do hamowania syntezy związków wazokonstrykcyjnych. Simwastatyna i atorwastatyna powodowały zmniejszenie produkcji prekursora *pre-pro* endoteliny 1 i redukowały stężenie endoteliny 1 we krwi [46].

Wymienione działania to kolejny bardzo ważny obszar działania statyn, istotny z punktu widzenia patofizjologii niewydolności serca.

Statyny a przebudowa serca i naczyń

Przebudowa serca, naczyń oraz wszystkich narządów jest zasadniczą przyczyną postępu niewydolności serca. Procesy te toczą się niezależnie od pierwotnej przyczyny uszkodzenia serca. Mechanizmy tej przebudowy są złożone i obejmują działanie hormonów i cytokin omówionych

powyżej. Ważnym elementem patologicznej przebudowy narządów jest aktywacja metaloproteinaz, szczególnie metaloproteinazy 1, 3 i 9. Są to enzymy proteolityczne, które poprzez trawienie niektórych elementów strukturalnych serca powodują jego postępującą rozstrzeń i utratę kurczliwości. Statyny zmniejszają ekspresję tych metaloproteinaz w makrofagach, przez co przyczyniają się do ograniczenia rozstrzeni [47]. W eksperymentach na myszach z zawałem wywołanym podwiązaniem tętnicy wieńcowej podawanie fluwastatyny zmniejszyło stopień upośledzenia kurczliwości i ograniczyło rozstrzeń lewej komory [48].

W innym eksperymencie u królików, u których drogą inżynierii genetycznej uzyskano fenotyp kardiomiopatii przerostowej, zastosowanie atorwastatyny powodowało zmniejszenie stopnia przerostu [49]. Sugeruje to wpływ statyn także na procesy przerostu i proliferacji kardiomiocytów. Także u ludzi zaobserwowano korzystny wpływ statyn na przebudowę i czynność skurczową lewej komory w różnych sytuacjach klinicznych. Dla przykładu, u chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową atorwastatyna, poza zmniejszeniem nasilenia aktywacji zapalnej, poprawiała również kurczliwość lewej komory [50].

Statyny a niedokrwienie

U pacjentów z niewydolnością serca postęp niewydolności powodowany jest często następstwem kolejnych ostrych zespołów wieńcowych [51]. Nawet u pacjentów bez udokumentowanej klinicznie choroby niedokrwiennej serca w badaniach autopsyjnych miażdżycy tętnic wieńcowych i ostre niedokrwienie jest zjawiskiem nader częstym [52]. Wielokierunkowe działania statyn, w tym szczególnie hamowanie procesu zapalnego, zmniejszanie aktywności metaloproteinaz w obrębie blaszek miażdżycowych, opisana powyżej poprawa funkcji śródbłonna przyczyniają się do zmniejszenia ryzyka pęknięcia blaszki z powstaniem ostrego niedokrwienia zajętego obszaru [53]. Stabilizacja blaszek miażdżycowych jest jednym z zasadniczych działań statyn, co przekłada się na ich zdolność do zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym. We wszystkich, z dotąd przeprowadzonych, dużych badaniach randomizowanych odnotowywano zmniejszenie chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych, w tym szczególnie z powodu choroby niedokrwiennej serca. Dobitnie dokumentuje to ostatnio opublikowana metaanaliza ponad 90 000 chorych uczestniczących w prospektywnych, randomizowanych badaniach klinicznych [54].

Biorąc pod uwagę rolę, jaką odgrywa niedokrwienie w pogłębianiu się przebudowy serca oraz związek niedokrwienia ze śmiertelnością, można po raz kolejny uznać, iż działanie statyn w tym obszarze stanowi mocną przesłankę ich użycia w leczeniu niewydolności serca.

Statyny a arytmie

Antyarytmiczne działanie statyn dyskutowane jest od dawna. Ich bezpośredni mechanizm nie jest jasny, wskazywanych jest kilka potencjalnych możliwości. Po pierwsze, statyny poprzez hamowanie patologicznej przebudowy i włóknienia mogą ograniczać powstawanie substratu arytmicznego w obrębie mięśnia sercowego. Drugi dyskutowany mecha-

nizm to zmniejszenie wpływu mechanizmów wyzwalających arytmie oraz promowanie mechanizmów o działaniu antyarytmicznym. Można tutaj mówić o hamowaniu aktywacji zapalnej i adrenergicznej, o zmniejszaniu prawdopodobieństwa ostrego niedokrwienia z jednej strony i o zwiększaniu stymulacji parasympatycznej z drugiej. Wszystkie te zjawiska mogą przekładać się na zauważalną na poziomie klinicznym mniejszą częstość arytmii u pacjentów leczonych statynami.

Dowody na takie działania statyn są liczne. W badaniu MADIT II u chorych z wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem, stosujących statyny epizody częstoskurczu komorowego lub migotania komór wymagające interwencji wszczepionego urządzenia wystąpiły o 28% rzadziej [55]. Powrót migotania przedsionków po udanej kardiowersji okazywał się mniej prawdopodobny w przypadku leczenia statynami [56]. W badaniu ARMYDA-3 zrandomizowano 200 pacjentów poddawanych planowemu zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego do leczenia atorwastatyną lub *placebo*. U chorych leczonych statyną prawdopodobieństwo wystąpienia migotania przedsionków w okresie pooperacyjnym było zredukowane aż o 61% [57]. W końcu w badaniu DEFINITE udokumentowano zmniejszenie ryzyka śmierci arytmicznej u pacjentów stosujących statyny [58].

W mniej zaawansowanych klasach czynnościowych niewydolności serca nagła śmierć sercowa jest podstawową przyczyną zgonów, a obecność migotania przedsionków wiąże się z gorszym rokowaniem i większą chorobowością niezależnie od zaawansowania niewydolności serca. Opisane powyżej działania statyn dają kolejny argument na rzecz stosowania statyn w niewydolności serca.

Statyny a czynność nerek

Nieprawidłowa czynność nerek związana z hipoperfuzją, aktywacją hormonalną i skutkująca retencją płynu są podstawowymi cechami niewydolności serca. Im mniejsza perfuzja, niższa filtracja kłębuszkowa, tym leczenie niewydolności serca trudniejsze, a rokowanie gorsze [59]. Statyny zmniejszają szybkość utraty filtracji i efekt ten może mieć istotne znaczenie dla przebiegu klinicznego niewydolności serca. W badaniu HPS wzrost stężenia kreatyniny u chorych przyjmujących przez 5 lat 40 mg simwastatyny był istotnie mniejszy niż u pacjentów otrzymujących *placebo* [5]. W badaniu CARE tempo utraty filtracji było mniejsze u osób leczonych prawastatyną, szczególnie u pacjentów, u których filtracja kłębuszkowa była obniżona w chwili rozpoczęcia badania [60].

Ochrona czynności filtracyjnej nerek może być jednym z istotnych, aczkolwiek niedocenianych mechanizmów warunkujących korzyści kliniczne statyn w leczeniu niewydolności serca.

Statyny a zapobieganie rozwojowi niewydolności serca

Niewydolność serca jest końcowym etapem długotrwałego procesu, który rozpoczyna się po zadziałaniu na serce czynnika szkodliwego. Następnie dochodzi do wynikającego z tego etapu zmian strukturalnych i czynnościowych w sercu, aż do pojawienia się objawów nietolerancji wysiłku z zespo-

tem retencji płynów i konsekwencjami klinicznymi tego stanu. Niewydolność serca jest sytuacją kliniczną, której można zapobiegać, prowadząc odpowiednią interwencję na każdym z wymienionych etapów.

Najistotniejszymi czynnikami prowadzącymi do rozwoju niewydolności serca są: choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze, a pośrednio także otyłość i cukrzyca. Statyny odgrywają bardzo ważną rolę w zapobieganiu niewydolności serca poprzez modyfikowanie czynników ryzyka miażdżycy, a przez to choroby niedokrwiennej serca. Biorąc pod uwagę dominującą etiologię niedokrwiennej niewydolności serca, 2–4-krotnie większą częstość cukrzycy u chorych z niewydolnością serca w porównaniu z populacją ogólną, leczenie statynami, które jest standardem w tych sytuacjach, powinno być prowadzone u ogromnej większości pacjentów w chwili rozwoju objawów klinicznych.

Z powodu swojego wielokierunkowego wpływu na metabolizm naczyń, zapalenie, aktywację adrenergiczną i hormony presyjne, w tym na endotelinę 1, statyny obniżają także ciśnienie tętnicze. W ostatnio opublikowanej metaanalizie badań randomizowanych z kontrolą *placebo* spadek skurczowego ciśnienia tętniczego u chorych leczonych statynami wyniósł 4 mmHg w porównaniu z otrzymującymi *placebo* [61]. Spadek taki może klinicznie przełożyć się na od kilku- do kilkunastoprocentową redukcję częstości rozwoju niewydolności serca.

Duże, randomizowane badania kliniczne dokumentują ochronne działanie statyn przed rozwojem niewydolności serca. Retrospektywna analiza danych z badania 4S wykazała, iż w ciągu 5-letniego uczestnictwa w projekcie niewydolność serca rozwinęła się u 8,3% chorych otrzymujących simwastatynę w porównaniu z 10,3% osób, którym podawano *placebo* [62]. Oznaczało to blisko 20-procentową redukcję względnego ryzyka rozwoju niewydolności serca. Dane te przedstawiono na rycinie 4. W innym badaniu, w którym prospektywnie porównywano ryzyko rozwoju niewydolności serca u chorych leczonych statynami z pacjentami bez takiego leczenia, redukcja ryzyka względnego wynosiła ponad 24% [63].

Retrospektywna analiza badania HPS pozwoliła wykazać, iż w blisko 5-letniej obserwacji przyrost stężenia NTpro-BNP

u pacjentów leczonych simwastatyną był znacznie mniejszy niż u chorych otrzymujących *placebo*. W pierwszej grupie wzrost stężenia wyniósł 37%, zaś u chorych otrzymujących *placebo* aż 64%. Oznacza to wzrost ryzyka względnego o 73%. Obserwacja ta świadczy o spowolnieniu procesu patologicznej przebudowy lewej komory u pacjentów leczonych statyną, potwierdza dane z badania 4S i może być podstawą zalecania statyny u wszystkich chorych wysokiego ryzyka zagrożonych rozwojem niewydolności serca [64].

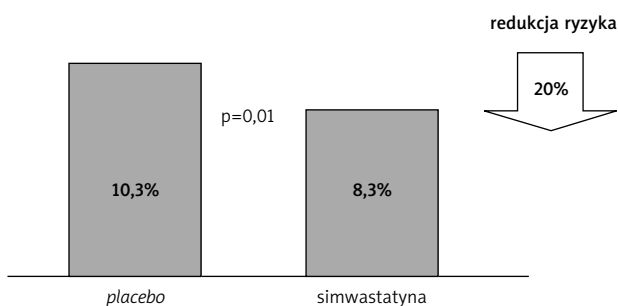
Satyny opóźniają postęp już rozwiniętej niewydolności serca

Miernikiem postępu niewydolności serca może być częstość hospitalizacji z takim rozpoznaniem, pogorszenie tolerancji wysiłku, zwiększenie stężenia markerów biochemicznych odzwierciedlających zaawansowanie niewydolności serca czy jakość życia. Zagadnienie to było badane wielokrotnie. Chorzy z kardiomiopatią rozstrzeniową otrzymujący przez 14 tygodni simwastatynę poprawiali swoją tolerancję wysiłku mierzoną klasą NYHA bardziej niż pacjenci leczeni za pomocą *placebo* [65]. Stężenie BNP, TNF- α i CRP obniżało się także w większym stopniu w tej pierwszej grupie. Podobne zjawisko udokumentowano u chorych leczonych atorwastatyną [50].

Bardzo interesujące dane pochodzą z opublikowanej niedawno reanalizy badania HPS. Analizowano w niej korzyści ze stosowania 40 mg simwastatyny w zależności od stopnia zaawansowania niewydolności serca mierzonego stężeniem NT-proBNP [61]. Dzięki takiemu podejściu udało się udokumentować, iż niezależnie od wyjściowego stężenia neurohormonu, leczenie simwastatyną zmniejszało ryzyko zdarzeń wieńcowych i innych powikłań naczyniowych. Redukcja ryzyka względnego u chorych z niskim stężeniami NTproBNP była podobna jak u pacjentów z bardzo zwiększonym stężeniem tego neurohormonu.

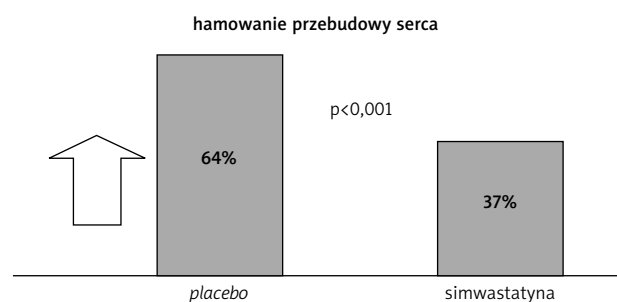
W badaniu PROVE-IT TIMI-22 u chorych z rozwiniętą po zawale niewydolnością serca prawdopodobieństwo ponownej hospitalizacji z powodu niewydolności serca było mniejsze w przypadku otrzymywania wysokiej dawki atorwastatyny niż małej dawki prawastatyny [66].

nowe przypadki niewydolności serca w badaniu 4S (1997)



Ryc. 4. Zmniejszone ryzyko rozwoju niewydolności serca u chorych leczonych simwastatyną w badaniu 4S

przyrost stężenia BNP po 4,6 lat leczenia simwastatyną lub *placebo*



Ryc. 5. Spowolnienie przyrostu stężenia BNP u chorych leczonych simwastatyną w ciągu 5-letniej obserwacji

Przedstawione dane sugerują, iż statyny mogą być z korzyścią stosowane u chorych z objawami niewydolności serca.

Statyny poprawiają rokowanie w niewydolności serca

Wartość rokowniczą leczenia statynami weryfikowano dotąd wyłącznie w oparciu o analizy rejestrów lub randomizowanych badań bez kontroli *placebo*. W badaniu dotyczącym blisko 29 000 chorych z niewydolnością serca w wieku powyżej 66 lat w przypadku leczenia statynami ryzyko śmierci było mniejsze o 33% niż u chorych leczonych bez statyn [67]. Redukcja śmiertelności dotyczyła w podobnym stopniu pacjentów z uszkodzeniem serca na podłożu choroby niedokrwiennej i osób bez tego podłoża. W innym badaniu redukcja ryzyka względnego u pacjentów leczonych statynami wynosiła aż 59% [68]. Poprawę rokowania wykazano w zbliżonym stopniu u chorych w mniej i bardziej zaawansowanych klasach NYHA [69]. Być może najbardziej intrygującym spostrzeżeniem jest istotna redukcja śmiertelności u chorych z rozkurczową niewydolnością serca zaobserwowana w jedynym opublikowanym dotąd badaniu [70]. Obserwacja ta jest szczególnie interesująca, ponieważ w tej grupie chorych żadna ze stosowanych dotąd terapii nie przyniosła przekonującej redukcji śmiertelności.

Podsumowanie

Stężenie cholesterolu skojarzone jest z lepszym rokowaniem u chorych z niewydolnością serca. Pomimo tej epidemiologicznej obserwacji i wynikających stąd kontrowersji, stosowanie statyn obniżających stężenie cholesterolu wydaje się w świetle dotychczasowych badań postępowaniem bezpiecznym, zmniejszającym zarówno chorobowość, jak i śmiertelność związaną z niewydolnością serca.

Piśmiennictwo

1. Yildirim A, Muederrisoglu H. Non-lipid effects of statins: emerging new indications. *Curr Vasc Pharmacol* 2004; 2: 309-318.
2. Brown JH, Del Re DP, Sussman MA. The Rac and Rho hall of fame: a decade of hypertrophic signaling hits. *Circ Res* 2006; 98: 730-742.
3. Cernuda-Morillon E, Ridley AJ. Rho GTPases and leukocyte adhesion receptor expression and function in endothelial cells. *Circ Res* 2006; 98: 757-767.
4. Wamhoff BR, Bowles DK, Owens GK. Excitation-transcription coupling in arterial smooth muscle. *Circ Res* 2006; 98: 868-878.
5. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-2016.
6. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. 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: 1001-1009.
7. 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: 1349-1357.
8. Kronmal RA, Cain KC, Ye Z, Omenn GS. Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. A report based on the Framingham data. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1065-1073.
9. Gordon BR, Parker TS, Levine DM, Saal SD, Wang JC, Sloan BJ, Barie PS, Rubin AL. Low lipid concentrations in critical illness: implications for preventing and treating endotoxemia. *Crit Care Med* 1996; 24: 584-589.
10. Casiglia E, Mazza A, Tikhonoff V, Scarpa R, Schiavon L, Pessina AC. Total cholesterol and mortality in the elderly. *J Int Med* 2003; 254: 353-362.
11. Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000; 356: 930-933.
12. Anker SD, Rauchhaus M. Heart failure as a metabolic problem. *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 127-131.
13. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, Harrington D, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349: 1050-1053.
14. Hudgins LC, Parker TS, Levine DM, Gordon BR, Saal SD, Jiang XC, Seidman CE, Tremaroli JD, Lai J, Rubin AL. A single intravenous dose of endotoxin rapidly alters serum lipoproteins and lipid transfer proteins in normal volunteers. *J Lipid Res* 2003; 44: 1489-1498.
15. Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61: 1887-1893.
16. Giovannini I, Chiara C, Greco F, Boldrini G, Nuzzo G. Characterization of biochemical and clinical correlates of hypocholesterolemia after hepatectomy. *Clin Chem* 2003; 49: 317-319.
17. Mitani H, Bandoh T, Ishikawa J, Kimura M, Totsuka T, Hayashi S. Inhibitory effects of fluvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, on the increase in vascular ACE activity in cholesterol-fed rabbits. *Br J Pharmacol* 1996; 119: 1269-1275.
18. Luo JD, Zhang WW, Zhang GP, Guan JX, Chen X. Simvastatin inhibits cardiac hypertrophy and angiotensin-converting enzyme activity in rats with aortic stenosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26: 903-908.
19. Saijonmaa O, Nyman T, Stewen P, Fyhrquist F. Atorvastatin completely inhibits VEGF-induced ACE upregulation in human endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H2096-H2102.
20. Strehlow K, Wassmann S, Böhm M, Nickenig G. Angiotensin AT1 receptor over-expression in hypercholesterolaemia. *Ann Med* 2000; 32: 386-389.
21. Ichiki T, Takeda K, Tokunou T, Iino N, Egashira K, Shimokawa H, Hirano K, Kanaide H, Takeshita A. Downregulation of angiotensin II type 1 receptor by hydrophobic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1896-1901.
22. Chen J, Mehta JL. Angiotensin II-mediated oxidative stress and procollagen-1 expression in cardiac fibroblasts: blockade by pravastatin and pioglitazone. *Am J Physiol* 2006; 291: H1738-H1745.
23. Oi S, Haneda T, Osaki J, Kashiwagi Y, Nakamura Y, Kawabe J, Kikuchi K. Lovastatin prevents angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in cultured neonatal rat heart cells. *Eur J Pharmacol* 1999; 376: 139-148.
24. Pliquett RU, Cornish KG, Peuler JD, Zucker IH. Simvastatin normalizes autonomic neural control in experimental heart failure. *Circulation* 2003; 107: 2493-2498.
25. Pliquett RU, Cornish KG, Zucker IH. Statin therapy restores sympathovagal balance in experimental heart failure. *J Appl Physiol* 2003; 95: 700-704.
26. Hasegawa H, Yamamoto R, Takano H, Mizukami M, Asakawa M, Nagai T, Komuro I. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors prevent the development of cardiac hypertrophy and heart failure in rats. *J Mol Cell Cardiol* 2003; 35: 953-960.
27. Kubota T, McTiernan CF, Frye CS, Slawson SE, Lemster BH, Koretsky AP, Demetris AJ, Feldman AM. Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor- α . *Circ Res* 1997; 81: 627-635.
28. Peschel T, Schönauer M, Thiele H, Anker SD, Schuler G, Niebauer J. Invasive assessment of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 609-614.
29. Knuefermann P, Nemoto S, Misra A, Nozaki N, Defreitas G, Goyert SM, Caraballo BA, Mann DL, Vallejo JG. CD14-deficient mice are protected against lipopolysaccharide-induced cardiac inflammation and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2002; 106: 2608-2615.
30. Methe H, Kim JO, Kofler S, Nabauer M, Weis M. Statins decrease Toll-like receptor 4 expression and downstream signaling in human CD14+ monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1439-1445.
31. Merx MW, Liehn EA, Graf J, van de Sandt A, Schaltenbrand M, Schrader J, Hanrath P, Weber C. Statin treatment after onset of sepsis in a murine model improves survival. *Circulation* 2005; 112: 117-124.
32. Almog Y, Shefer A, Novack V, Maimon N, Barski L, Eizinger M, Zeller L, Danon A. Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. *Circulation* 2004; 110: 880-885.

33. Pahan K, Sheikh FG, Namboodiri AM, Singh I. Lovastatin and phenylacetate inhibit the induction of nitric oxide synthase and cytokines in rat primary astrocytes, microglia, and macrophages. *J Clin Invest* 1997; 100: 2671-2679.
34. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. 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: 1001-1009.
35. Ridker PM, Morrow DA, Rose LM, Rifai N, Cannon CP, Braunwald E. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1644-1648.
36. Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, Signorini S, Mocarelli P, Hester A, Glazer R, Cohn JN; Val-HeFT Investigators. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation* 2005; 112: 1428-1434.
37. Yilmaz A, Reiss C, Weng A, Cicha I, Stumpf C, Steinkasserer A, Daniel WG, Garlachs CD. Differential effects of statins on relevant functions of human monocyte-derived dendritic cells. *J Leukoc Biol* 2006; 79: 529-538.
38. Steiner S, Speidl WS, Pleiner J, Seidinger D, Zorn G, Kaun C, Wojta J, Huber K, Minar E, Wolzt M, Kopp CW. Simvastatin blunts endotoxin-induced tissue factor in vivo. *Circulation* 2005; 111: 1841-1846.
39. Krysiak R, Okopień B, Herman Z. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on coagulation and fibrinolysis processes. *Drugs* 2003; 63: 1821-1854.
40. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1712-1719.
41. van de Garde EM, Hak E, Souverein PC, Hoes AW, van den Bosch JM, Leufkens HG. Statin treatment and reduced risk of pneumonia in patients with diabetes. *Thorax* 2006; 61: 957-961.
42. Gupta R, Plantinga LC, Fink NE, Melamed ML, Coresh J, Fox CS, Levin NW, Powe NR. Statin use and hospitalization for sepsis in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2007; 297: 1455-1464.
43. Almog Y, Shefer A, Novack V, Maimon N, Barski L, Eizinger M, Friger M, Zeller L, Danon A. Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. *Circulation* 2004; 110: 880-885.
44. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1129-1135.
45. Murata T, Kinoshita K, Hori M, Kuwahara M, Tsubone H, Karaki H, Ozaki H. Statin protects endothelial nitric oxide synthase activity in hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2335-2342.
46. Datta SR, Brunet A, Greenberg ME. Cellular survival: a play in three Acts. *Genes Dev* 1999; 13: 2905-2927.
47. Hernández-Perera O, Pérez-Sala D, Navarro-Antolín J, Sánchez-Pascuala R, Hernández G, Díaz C, Lamas S. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998; 101: 2711-2719.
48. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, Voglic SJ, Fukumoto Y, Furukawa Y, Shiomi M, Schoen FJ, Libby P. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation* 2001; 103: 276-283.
49. Hayashidani S, Tsutsui H, Shiomi T, Suematsu N, Kinugawa S, Ide T, Wen J, Takeshita A. Fluvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 868-873.
50. Senthil V, Chen SN, Tsybouleva N, Halder T, Nagueh SF, Willerson JT, Roberts R, Marian AJ. Prevention of cardiac hypertrophy by atorvastatin in a transgenic rabbit model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res* 2005; 97: 285-292.
51. Sola S, Mir MQ, Lerakis S, Tandon N, Khan BV. Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 332-337.
52. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L; EuroHeart Survey Investigators; Heart Failure Association, European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006; 27: 2725-2736.
53. Uretsky BF, Thygesen K, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Packer M, Poole-Wilson PA, Ryden L. 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: 611-616.
54. Stoll G, Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis: novel insights into plaque formation and destabilization. *Stroke* 2006; 37: 1923-1932.
55. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-1278.
56. Vyas AK, Guo H, Moss AJ, Olshansky B, McNitt SA, Hall WJ, Zareba W, Steinberg JS, Fischer A, Ruskin J, Andrews ML; MADIT-II Research Group. Reduction in ventricular tachyarrhythmias with statins in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 769-773.
57. Siu CW, Lau CP, Tse HF. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1343-1345.
58. Patti G, Chello M, Candura D, Pasceri V, D'Ambrosio A, Covino E, Di Sciascio G. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006; 114: 1455-1461.
59. Goldberger JJ, Subacius H, Schaechter A, Howard A, Berger R, Shalaby A, Levine J, Kadish AH; DEFINITE Investigators. Effects of statin therapy on arrhythmic events and survival in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1228-1233.
60. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, Krumholz HM. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1987-1996.
61. Tonelli M, Isles C, Craven T, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, Sacks FM, Furberg C, Cobbe SM, Simes J, West M, Packard C, Curhan GC. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation* 2005; 112: 171-178.
62. Strazzullo P, Kerry SM, Barbato A, Versiero M, D'Elia L, Cappuccio FP. Do statins reduce blood pressure?: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2007; 49: 792-798.
63. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyörälä K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997; 3: 249-254.
64. Aronow WS, Ahn C. Frequency of congestive heart failure in older persons with prior myocardial infarction and serum low-density lipoprotein cholesterol > or = 125 mg/dl treated with statins versus no lipid-lowering drug. *Am J Cardiol* 2002; 90: 147-149.
65. Heart Protection Study Collaborative Group, Emberson JR, Ng LL, Armitage J, Bowman L, Parish S, Collins R. N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide, vascular disease risk, and cholesterol reduction among 20,536 patients in the MRC/BHF heart protection study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 311-319.
66. Node K, Fujita M, Kitakaze M, Hori M, Liao JK. Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 108: 839-843.
67. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, Shui A, McCabe CH, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2326-2331.
68. Ray JG, Gong Y, Sykora K, Tu JV. Statin use and survival outcomes in elderly patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005; 165: 62-67.
69. Horwich TB, MacLellan WR, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 642-648.
70. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Statin therapy is associated with lower mortality among patients with severe heart failure. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1124-1129.
71. Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little WC. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation* 2005; 112: 357-363.

Komentarz

Czy nadszedł czas, aby statyny stały się lekiem obowiązkowym w terapii niewydolności serca?

dr hab. n. med. Tomasz Zieliński, prof. dr hab. n. med. Jerzy Korewicki
Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii, Instytut Kardiologii, Warszawa



Praca Piotra Rozentryta i wsp. jest bardzo aktualnym przeglądem działań statyn ze szczególnym uwzględnieniem przesłanek ich stosowania u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca. Ta grupa leków stała się w tej chwili podstawowym „farmakologicznym wyposażeniem” kardiologa praktyka. Wynika to z kilku przesłanek,

przede wszystkim z ogromnej liczby badań klinicznych, które jednoznacznie wykazały, że stosowanie statyn u chorych z chorobą wieńcową leczoną farmakologicznie lub zabiegowo, ale również w prewencji pierwotnej incydentów sercowo-naczyniowych prowadzi do zmniejszenia ryzyka zgonu i chorobowości. Drugim elementem, który przyczynił się do szerokiego stosowania statyn, stał się zmniejszony koszt leczenia związany z wygaśnięciem okresu ochrony patentowej dla większości statyn oraz wprowadzenie leków generycznych, co sprawiło, że stały się one dostępne praktycznie dla wszystkich chorych. Wreszcie powodem była także tzw. „dobra prasa” tych leków oraz ogromna liczba publikacji na ich temat, zarówno w prasie medycznej, jak i popularnych tygodnikach ilustrowanych. Jak bogata jest literatura medyczna na temat statyn, wskazuje między innymi to, że słowo kluczowe w wyszukiwarce amerykańskiej *National Center for Biotechnology Information* i *National Institutes of Health* (www.pubmed.org) daje wynik 1 920 artykułów w ciągu ostatniego roku i aż 9 518 w ciągu 5 lat.

Czy w związku z tym rola statyn we współczesnej terapii kardiologicznej została już jednoznacznie określona? Wydaje się, że jednak nie w pełni.

Zwraca uwagę fakt, że w wytycznych ESC [1] oraz AHA [2] z 2005 r. dotyczących leczenia przewlekłej niewydolności serca statyny nie znalazły się w grupie leków oficjalnie zalecanych w terapii chorych z zaawansowaną niewydolnością serca, co wskazuje na brak jednoznacznych dowodów pochodzących z dużych badań klinicznych dla ich skuteczności w tej jednostce chorobowej. W wytycznych amerykańskich dotyczących przewlekłej niewydolności serca tylko raz występuje odniesienie do stosowania statyn. Dotyczy to chorych po przebytych zawale serca bez jawnych objawów jego niewydolności. Praktyka kliniczna wskazuje jednak, że większość chorych ze zmianami w tętnicach wieńcowych, u których pojawiają się objawy niewydolności serca, otrzymuje statyny jako naturalną kontynuację zalecanego wcześniej leczenia choroby wieńcowej. Jest to uzasadnione patofizjologicznie ze względu na próbę zahamowania rozwoju zmian miażdżycowych, które stanowią główną przyczynę niewydolności serca. Jednoznacznie wykazano, że duże dawki statyn prowadzą do regresji zmian miażdżycowych zarówno w obrębie tętnic wieńcowych [3],

jak i tętnic szyjnych [4]. Tak więc w tym przypadku leczenie statynami stanowi pierwotną profilaktykę niewydolności serca. Nieco więcej wątpliwości może stwarzać sytuacja, kiedy doszło do uszkodzenia mięśnia serca po przebytych rozległym zawale, np. po zamknięciu gałęzi przedniej zstępującej przed wielu laty, a obecnie u chorego występują nasilone objawy niewydolności serca, jednak bez żadnych dolegliwości wieńcowych. Również i w tym przypadku większość lekarzy praktyków zaleci przyjmowanie statyn. Czy jednak należy stosować statyny u chorych z IV klasą niewydolności wg NYHA z okresowymi objawami dysfunkcji wątroby i nerek? Czy w razie zaostrzeń i uszkodzeń narządowych wtórnych do niewydolności serca terapię statynami należy przerwać? Co jest korzystniejsze dla chorego – kontynuacja czy zaprzestanie terapii statynami? Ma to szczególne znaczenie również z tego powodu, że intensyfikacja leczenia prowadzi do znacznego zwiększenia liczby leków przyjmowanych przez chorych, często osób w podeszłym wieku zażywających również inne leki z powodu schorzeń towarzyszących. Ta polipragmazja może prowadzić do nieoczekiwanych interakcji i intensyfikacji działań niepożądanych. Jak często widzi się w praktyce klinicznej, liczba tabletek przyjmowanych przez chorego rośnie proporcjonalnie do kwadratu stopnia niewydolności wg NYHA. W tej sytuacji włączenie do terapii każdego nowego leku powinno być w pełni uzasadnione korzyściami wynikającymi z takiego leczenia.

Autorzy artykułu bardzo interesująco i wnikliwie omawiają inne, niezwiązane z obniżeniem poziomu cholesterolu, mechanizmy działania statyn. Jednym z nich jest poprawa funkcji śródbłonka. Dysfunkcja śródbłonka często towarzyszy niewydolności serca, niezależnie od tego, czy etiologia niewydolności serca ma tło niedokrwienne czy też inne. Uważa się, że dysfunkcja śródbłonka jest jedną z przyczyn zwiększonej męczliwości wynikającej z zaburzeń ukrwienia mięśni obwodowych. Również działanie zmniejszające apoptozę komórek mięśnia sercowego może przyczyniać się do zahamowania postępu choroby. Czy zatem stosowanie statyn, poprawiające funkcję śródbłonka, zmniejszające apoptozę, zmniejszające częstość występowania zaburzeń rytmu powinno dotyczyć również chorych z niewydolnością skurczową bez stwierdzanych zmian w tętnicach wieńcowych? Na razie brak jest jednoznacznej odpowiedzi na tak postawione pytanie.

Stosowanie statyn u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca przypomina konieczność wydania wyroku w procesie poszlakowym, w którym większość przesłanek przemawia na korzyść statyn. Autorzy przedstawili bardzo interesujące zestawienie badań przemawiających za stosowaniem statyn u chorych z niewydolnością serca. Zarówno przesłanki patofizjologiczne, jak i badania obser-

wacyjne dotyczące rozwoju niewydolności serca *de novo* (badanie 4S, HPS) oraz zmniejszenia częstości hospitalizacji u chorych z występującymi objawami niewydolności serca (badanie HPS) wskazują na korzyści wynikające z tej formy leczenia.

W uzupełnieniu tego zestawienia można dodać, że ostatnio opublikowana analiza *post hoc* badania CIBIS II [5] wykazała, że znacząco niższą śmiertelność całkowitą oraz mniejszą liczbę zgonów nagłych obserwowano w grupie chorych leczonych łącznie simwastatyną i bisoprololem w porównaniu z grupą nieotrzymującą statyn. W ciągu najbliższych kilku miesięcy można spodziewać się publikacji wyników zakończonego już badania CORONA HF, w którym u chorych z zaawansowaną skurczową niewydolnością serca na tle niedokrwiennym stosowano rosuvastatynę *vs placebo* w połączeniu z typowym leczeniem niewydolności serca. Wyniki tego randomizowanego badania powinny stanowić dowód w tym dotychczas poszlakowym postępowaniu i jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, czy należy stosować statyny w grupie chorych z zaawansowaną niewydolnością serca na tle niedokrwiennym. Drugie duże randomizowane badanie GISSI HF nie ograniczyło się wyłącznie do chorych z niewydolnością serca na tle niedokrwiennym, dlatego będzie stanowiło istotne uzupełnienie wyników badania CORONA HF. Wyniki tych badań powinny nam jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie postawione w tytule tego komentarza.

Piśmiennictwo

1. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Lévy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Piérard L, Remme WJ; 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: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-1140.
2. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: e154-e235.
3. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, Wolski K, Crowe T, Desai MY, Hazen SL, Kapadia SR, Nissen SE. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007; 297: 499-508.
4. Grobbee DE, Bots ML. Atherosclerotic disease regression with statins: studies using vascular markers. *Int J Cardiol* 2004; 96: 447-459.
5. Krum H, Bailey M, Meyer W, Verkenne P, Dargie H, Lechat P, Anker S. Impact of statin therapy on clinical outcomes in chronic heart failure patients according to beta-blocker use: results of CIBIS II. *Cardiology* 2007; 108: 28-34.