

## Statyny w niewydolności serca – badanie CORONA Czy to upadek króla?

### *Role of statins in patients with heart failure – CORONA Study Is it a King's collapse?*

Maciej Banach<sup>1</sup>, Marcin Barylski<sup>2</sup>, Jan Henryk Goch<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Kardiologii, I Katedra Kardiologii i Kardiochirurgii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>2</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

## Wprowadzenie

W 1976 roku Japończycy – Endo i Kuroda – wyizolowali z naturalnej grzybni *Penicillium citrinum* związek oznaczony symbolem ML-236B, nazwany później mewastatyną. Dokładane badania ujawniły, że hamuje on aktywność enzymu – reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA). Mewastatyna wykazywała jednak toksyczność w badaniach na zwierzętach, stąd nie weszła szeroko do praktyki klinicznej. Jednak prace nad mewastatyną zaowocowały odkryciem substancji o podobnych właściwościach, wyizolowanej z grzyba *Aspergillus terreus*, nazwanej lowastatyną, którą już w 1988 roku zarejestrowano w Stanach Zjednoczonych. W ten właśnie sposób rozpoczęła się era nowej grupy leków, zwanych statynami, która zrewolucjonizowała możliwości poprawy oraz leczenia zaburzeń lipidowych, a także prewencji i leczenia chorób sercowo-naczyniowych [1,2].

## Statyny u chorych z niewydolnością serca

Przewlekła niewydolność serca (ang. *chronic heart failure* – CHF) stanowi ważny problem zdrowia publicznego. W Stanach Zjednoczonych schorzenie to każdego roku jest przyczyną ok. 970 000 hospitalizacji oraz 12–15 mln wizyt ambulatoryjnych, a roczny koszt opieki zdrowotnej związany z CHF wynosi w tym kraju 28 mld dolarów. Zapadalność na CHF w większości krajów europejskich i Stanach Zjednoczonych ocenia się obecnie na 0,1–2,4% rocznie. Z każdą dekadą życia zapadalność podwaja się, osiągając aż 13% u osób w wieku  $\geq 75$  lat [3].

Jest nadal wiele hipotez dotyczących rozwoju

i progresji niewydolności serca. Dane ostatnich kilku lat pozwalają stwierdzić, że kluczową rolę odgrywa przewlekły proces zapalny, w którym istotne znaczenie mają cytokiny prozapalne. Dostępne badania wskazują, że spośród wielu z nich najważniejszą rolę w patogenie niewydolności serca odgrywa czynnik martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ) oraz interleukiny 1 i 6 (IL-1, IL-6) [1,3,4].

Hipoteza cytokinowa niewydolności serca zakłada, że nadmierna ekspresja cytokin zarówno w obrębie tkanek mięśnia sercowego, jak również w krążeniu ogólnym i tkankach obwodowych powoduje powstawanie lub nasilenie już istniejących zaburzeń i objawów niewydolności serca. Istnieje kilka potencjalnych źródeł, mogących generować cytokiny w przebiegu niewydolności serca. Najbardziej oczywista jest hipoteza sugerująca produkcję cytokin przez układ immunologiczny w odpowiedzi na uszkodzenie tkanek serca. Inna sugeruje możliwość syntezy cytokin w niedokrwionych tkankach obwodowych. Kolejna opiera się na założeniu aktywacji syntezy cytokin przez układ odpornościowy w wyniku zwiększonego przenikania do krążenia endotoksyn z przewodu pokarmowego. Wreszcie ostatnia wiąże zwiększone wydzielanie cytokin z aktywacją układu adrenergicznego, która ma miejsce w niewydolności serca [1,3,5,6].

Znając dobrze mechanizmy plejotropowego działania statyn mogłoby się wydawać, że ich znaczenie u chorych z niewydolnością serca nie powinno budzić wątpliwości, a projektowane badania powinny tylko to formalnie potwierdzić. Nic bardziej mylnego, pomimo wielu zakończonych badań klinicznych nadal nie znamy rzeczywistego znaczenia statyn w niewydolności mięśnia serca.

## Badanie CORONA

Wielu odpowiedzi oczekiwano po opublikowanym w listopadzie 2007 badaniu CORONA (*COntrolled ROsuvastatin multiNAtional trial in heart failure*), do którego włączono osoby w podeszłym wieku (powyżej 60 roku życia), u których rozpoznawano przewlekłą NS w klasie III–IV wg NYHA o etiologii niedokrwiennej, ze średnią frakcją 40% lub  $\leq 35\%$  u chorych w II klasie wg NYHA, u których wcześniej nie stosowano leczenia hipolipemizującego. Przed włączeniem do badania wszyscy pacjenci otrzymywali placebo przez 2 do 4 tygodni, a następnie byli randomizowani do grupy otrzymującej rosuvastatynę w dawce 10 mg/dobę lub placebo [7].

Do badania włączono 5011 osób, z których 2514 randomizowano do grupy, w której podawano rosuvastatynę, a 2497 do grupy placebo. Badanie zakończono w maju 2007 roku po osiągnięciu założonej liczby 1422 pierwszorzędných punktów końcowych. Stężenie cholesterolu LDL zmniejszyło się z wyjściowych 137 mg/dl do 76 mg/dl już w 3 miesiącu przyjmowania rosuvastatyny (redukcja o 43,8%), w przeciwieństwie do grupy placebo, gdzie zanotowano wzrost LDL-C (odpowiednio 136 mg/dl wyjściowo i 138 mg/dl po 3 miesiącach; wzrost o 1,2%), całkowita różnica pomiędzy grupami wynosiła 45% ( $p < 0,001$ ). Średnie stężenie białka C reaktywnego (CRP) zmniejszyło się z 3,1 mg/l wyjściowo do 2,1 mg/l (redukcja o 31,6%), natomiast w grupie placebo zaobserwowano wzrost z 3,0 mg do 3,3 mg/l (o 5,5%,  $p < 0,001$ ), całkowita różnica pomiędzy grupami wyniosła 37,1%. Stwierdzono 728 zgonów (11,6 na 100 pacjentolat) w grupie otrzymującej rosuvastatynę oraz 759 (12,2 na 100 pacjentolat) w grupie kontrolnej, ryzyko względne (RR) w grupie rosuvastatyny wyniosło 0,95 ( $p = 0,31$ ). Incydenty wieńcowe wystąpiły u 554 chorych z grupy rosuvastatyny (9,3 na 100 pacjentolat) i u 588 osób z grupy placebo (10,0 na 100 pacjentolat), współczynnik RR w grupie rosuvastatyny wyniósł 0,92 ( $p = 0,18$ ). Zaobserwowano istotnie mniej hospitalizacji bez względu na przyczynę w grupie leczonej aktywnie w porównaniu z placebo. Przeciwnie nie wykazano różnic w liczbie hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej oraz z przyczyn pozasercowych. Rosuvastatyna nie miała także wpływu na klasę czynnościową według NYHA oraz na nowe przypadki cukrzycy ( $p = 0,40$ ) [1,7].

Podsumowując wyniki badania CORONA zwraca uwagę fakt, że wykazano tylko istotną 10% redukcję

liczby hospitalizacji chorych w ramieniu aktywnego leczenia i brak istotności zastosowanego leczenia na najważniejsze punkty końcowe badania, co powoduje, że badanie to niestety wciąż niewiele wnosi do aktualnej wiedzy na temat roli statyn u chorych z niewydolnością serca.

Jest jednak wiele przyczyn metodologicznych, które mogły wpłynąć na taki wynik badania CORONA. Jednym z nich mógłby niewątpliwie fakt trudności w doborze pacjentów do niniejszego badania. Należy pamiętać, że kluczowym czynnikiem przy doborze pacjentów uwzględniającym etiologię choroby jest udokumentowane istotnie korzystne działanie statyn w prewencji pierwotnej i wtórnej choroby niedokrwiennej serca oraz w miażdżycy. Dlatego badacze z wielu krajów zaproszeni do próby CORONA (np. z Australii, Kanady czy USA) odmówili współpracy, uznając za nieetyczne pozbawienie chorych z niewydolnością o etiologii niedokrwiennej (szczególnie z wywiadem zawału serca) potencjalnych korzyści płynących z prewencji wtórnej [3,8].

Z drugiej strony w przypadku statyn wciąż powstaje pytanie, w jakim stadium zaawansowania niewydolności serca istnieją największe szanse na korzyści z ich stosowania. Do badania CORONA włączono chorych z bardziej zaawansowaną niewydolnością serca niż w innych próbach klinicznych, prawdopodobnie z uwagi na zastrzone kryteria w odniesieniu do frakcji wyrzutowej u pacjentów w II klasie niewydolności serca wg NYHA. Zrodziło to przypuszczenia, że otrzymany wynik leczenia w badaniu CORONA stanowi konsekwencję zbyt dużego zaawansowania choroby. W komentarzach do badania stwierdzono bowiem, że zaawansowanie choroby u pacjentów z etiologią niedokrwinną było prawdopodobnie zbyt duże, by mogli oni odnieść istotne korzyści z plejotropowego oddziaływania statyn na zbliżowaciałą, słabo kurczącą się komorę [1,3,8].

Warto także dodać, że wśród osób uczestniczących w badaniu CORONA było dużo osób w podeszłym wieku, stąd pojawiły się pytania czy osoby te nie były „zbyt stare”, by odnieść korzyści z leczenia statynami [8].

Co więcej w przypadku niniejszego badania należy pamiętać o tzw. „paradoksie lipidowym”. Zasadniczo każde podwojenie dawki statyny wiąże się ze zmniejszeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL o kolejne 7%, wciąż nie wiadomo jednak, jakie dawki są potrzebne do uzyskania efektów plejotropo-

wych. W rzeczywistości dawki te mogą być znacznie mniejsze od tych, które są konieczne do zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji LDL. Mimo iż w kilku retrospektywnych analizach stwierdzono korzystne efekty podawania statyn u pacjentów z niewydolnością, wiadomo również, że u tych pacjentów większe stężenie cholesterolu wiąże się z lepszą, a nie gorszą przeżywalnością. Wydaje się więc, że cholesterol wywiera ochronne działanie u pacjentów z CHF. Na podstawie wyników uzyskanych podczas badania pacjentów z sepsą wiadomo, że cholesterol może inaktywować lipopolisacharyd, składnik ściany komórkowej bakterii Gram-ujemnych, tworząc micle dookoła cząsteczek lipopolisacharydu. Ponieważ u pacjentów z CHF czynność ściany jelitowej jest zaburzona, a w okresach dekompensacji z obrzękami stwierdzano u tych chorych zwiększone stężenie lipopolisacharydu, można przypuszczać, że również w przypadku pacjentów z CHF cholesterol inaktywuje lipopolisacharyd. To z kolei mogłoby prowadzić do zmniejszenia uwalniania cytokin prozapalnych, ponieważ lipopolisacharyd jest głównym czynnikiem indukującym uwalnianie tych substancji. Próba połączenia tych obserwacji jest tzw. hipoteza endotoksynowo-lipoproteinowa, zakładająca kluczową rolę lipoprotein w progresji niewydolności serca (poprzez usuwanie lipo polisacharydów bakteryjnych). Jeżeli jest ona słuszna, to można założyć, że statyny powinny być podawane w dawkach, które nie zmniejszają stężenia cholesterolu, ale wywierają działania plejotropowe. Dawka rosuvastatyny zastosowana w badaniu CORONA spowodowała zmniejszenie stężenia cholesterolu, a więc mogła być zbyt duża. Co więcej, nie jest jasne, czy wszystkie statyny wywierają te same działania plejotropowe, czy też są to właściwości poszczególnych leków z tej grupy. Gdyby prawdziwa była ta druga możliwość, rosuvastatyna mogłaby okazać się lekiem niewłaściwym. Dokładniejsze wyjaśnienie tych kwestii wymaga dalszych badań [3,8,9].

## Co nas czeka?

Wyniki badania CORONA stanowiły niejako potwierdzenie opublikowanego w lutym 2007 mniejszego badania UNIVERSE (*rosUastatiN Impact on VEntricular Remodelling lipidS and cytokinEs*), w którym oceniano wpływ rosuvastatyny na hamowanie remodelingu serca u chorych z NS, do którego włączono ostatecznie 86 pacjentów z niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej i idiopatycznej, których randomi-

zowano do grupy otrzymującej rosuvastatynę w dawce 40 mg lub placebo. W badaniu nie osiągnięto niestety żadnego głównego i dodatkowego punktu końcowego i zostało one przerwane przed zakończeniem pełnej rekrutacji chorych [1,8,10].

Konieczne wydaje się więc przeprowadzenie prospektywnych, randomizowanych dużych badań klinicznych, z właściwie dobraną grupą chorych (o niewydolności skurczowej/rozkurczowej, o etiologii niedokrwiennej lub innej), by dostarczyć niepodważalnych dowodów korzystnego wpływu leczenia statynami w grupie chorych z niewydolnością serca. Być może informacji takich dostarczy wciąż trwający projekt badawczy: GISSI-HF (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico - Heart Failure*). Celem tej prospektywnej, wieloosrodkowej próby klinicznej przeprowadzanej metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją jest ocena efektów podawania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA) z grupy n-3 oraz rosuvastatyny pacjentom z CHF. Chorzy byli losowo przypisywani do otrzymywania PUFA z grupy n-3 (1 g raz na dobę) lub placebo oraz rosuvastatyny (10 mg raz na dobę) lub placebo. Metodologia ta była uzasadniona faktem, że we wcześniejszym badaniu GISSI-Prevenzione wykazano, że leczenie małą dawką PUFA z grupy n-3 przez 3 lata wiązało się z istotnym zmniejszeniem całkowitej umieralności o 21% wśród pacjentów po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego. Badanie to ma jednak wiele metodologicznych wad, które nie będą sprzyjały osiągnięciu sukcesu przez statyny. Pierwsza polega na tym, że włączeni zostają nie tylko chorzy z niewydolnością skurczową, ale również rozkurczową, a w dostępnym piśmiennictwie nie ma wielu dowodów na korzystne działanie statyn w rozkurczowej niewydolności serca, choć teoretycznie, biorąc pod uwagę mechanizm działania statyn, mogą one wywierać pozytywny efekt, podobnie jak w niewydolności skurczowej. Po drugie, w badaniu tym statynę podaje się wg schematu 2 x 2 z inną substancją aktywną, a mianowicie wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi (PUFA). Ponieważ mechanizmy działania PUFA i statyn częściowo się nakładają, możliwe, że korzyści z łącznego ich stosowania nie będą w pełni addytywne. Przyczynić się to może do zniwelowania efektu terapeutycznego w stosunku do placebo. Mimo wspomnianych trudności z niecierpliwością będziemy oczekiwać ogłoszenia wyników GISSI-HF [1,9].

## Podsumowanie

Do chwili obecnej nie ma wytycznych dotyczących stosowania statyn u chorych z niewydolnością serca. Jednakże na podstawie obecnych wyników wielu mniejszych badań klinicznych i zakładając błędy metodologiczne opublikowanych prób klinicznych, możemy zaryzykować stwierdzenie, że stosowanie statyn u chorych z NS wydaje się bezpieczne i skuteczne, wpływając na poprawę rokowania w tej grupie osób.

W związku z brakiem wytycznych dla tej grupy pacjentów, chorych z niewydolnością serca należy traktować zgodnie z aktualnymi rekomendacjami dotyczącymi docelowych wartości lipidów we krwi. I tak dla pacjentów ze współistniejącą chorobą niedokrwienną serca i wartościami cholesterolu LDL >100 mg/dl powinniśmy stosować statynę w celu osiągnięcia wartości cholesterolu LDL <100 mg/dl lub nawet do <70 mg/dl w przypadku współistnienia innych czynników ryzyka

(np. cukrzycy). U chorych z niewydolnością serca o innej etiologii niż choroba niedokrwienna serca lub o innej chorobie sercowo-naczyniowej należy dążyć do obniżenia cholesterolu LDL do wartości <130 mg/dl. Do czasu opublikowania kolejnych dużych badań, włączając leczenie z zastosowaniem statyn u chorych z niewydolnością serca, należy zawsze brać pod uwagę etiologię niewydolności serca i wyjściowe poziomy lipidów [1,10].

Adres do korespondencji:  
Maciej Banach  
Klinika Kardiologii  
I Katedra Kardiologii i Kardiochirurgii  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
ul. Sterlinga 1/3; 91-425 Łódź  
E-mail: maciejbanach@aol.co.uk

## Piśmiennictwo

1. Banach M, Barylski M, Kowalski J, Goch A, Filipiak KJ. Aktualne zasady stosowania statyn w chorobach serca i naczyń. *Kardiol Dypł* 2008; 7(2):13-29.
2. Banach M, Goch A, Rysz J, Kosmider M. Statins in patients following PCI and cardiac surgery. *Arch Med Sci* 2007; 3: S126-S132.
3. von Haehling S, Anker SD. Statins for heart failure: where to go from here? *Arch Med Sci* 2007; 3: S133-S141.
4. von Haehling S, Anker SD. Statins: much more than cholesterol reduction. *Arch Med Sci* 2007; 3: S67-S68.
5. Wang CY, Liao JK. Current advances in statin treatment: from molecular mechanisms to clinical practice. *Arch Med Sci* 2007; 3: S91-S96.
6. Kowalski J, Banach M, Barylski M, Grycewicz J, Irzmanski R, Pawlicki L. Neutrophil superoxide anion generation during atorvastatin and fluvastatin therapy used in coronary heart disease primary prevention. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 48:143-7.
7. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V i wsp.; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248-61.
8. Krum H. Challenges in trials evaluating statins in heart failure. *Arch Med Sci* 2007; 3: S142-S146.
9. Sandek A, Utchill S, Rauchhaus M. The endotoxin-lipoprotein hypothesis – an update. *Arch Med Sci* 2007; 3: S81-S90.
10. Tsouli SG, Liberopoulos EN, Goudevenos JA, i wsp. Should a statin be prescribed to every patient with heart failure? *Heart Fail Rev* 2008; 13: 211-25.