

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

**Katedra farmakologie a toxikologie**



**RIGORÓZNÍ PRÁCE**

***Úloha statinů v prevenci  
kardiovaskulární morbidity a mortality***

Hradec Králové, 2005

Mgr. Barbora Junková

104

Za ochotnou pomoc a odborné vedení děkuji Doc. MUDr. Radomíru Hrdinovi, CSc.

# OBSAH

1.	ÚVOD.....	3
2.	CÍL PRÁCE.....	5
3.	TEORETICKÁ ČÁST.....	6
3.1	<b>Aterogeneze.....</b>	6
3.1.1	Lipidy a lipoproteiny v procesu aterogeneze.....	9
3.1.2	Význam angiotenzinu II v rozvoji aterosklerózy.....	13
3.1.3	Hyperlipoproteinémie jako rizikový faktor aterosklerózy.....	14
3.1.3.1	Klasifikace hyperlipoproteinemií.....	14
3.1.3.2	Terapie dyslipidemií.....	15
3.2	<b>Statiny.....</b>	18
3.2.1	Chemická struktura statinů.....	18
3.2.2	Farmakokinetika a metabolismus statinů.....	22
3.2.3	Účinky statinů.....	26
3.2.3.1	Lipidové účinky statinů.....	26
3.2.3.2	Nelipidové účinky statinů.....	31
3.2.3.2.1	Přehled hlavních mechanismů.....	32
3.2.3.2.2	Ovlivnění endoteliální funkce.....	34
3.2.3.2.3	Protizánětlivý a imunomodulační účinek statinů.....	36
3.2.3.2.4	Antioxidační účinek statinů.....	39
3.2.3.2.5	Ovlivnění tvorby a stability plátu.....	40
3.2.4	Indikace statinů.....	42
3.2.5	Nežádoucí účinky.....	44
3.2.6	Lékové interakce.....	46
3.2.7	Kontraindikace.....	47
3.2.8	Dávkování a způsob podávání.....	47
3.2.9	Přípravky registrované v České republice.....	48
3.3	<b>Vliv statinů na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu-vybrané klinické studie.....</b>	50
3.3.1	Studie 4S.....	50
3.3.2	MRC/BHF Heart Protection Study.....	52
3.3.3	Studie LIPID.....	55
3.3.4	Studie WOSCOPS.....	57

3.3.5	Studie LIPS.....	59
3.3.6	Studie ALERT.....	61
3.3.7	Studie ASCOT-LLA.....	63
3.3.8	Studie CARDS.....	66
3.3.9	Studie AFCAPS/TexCAPS.....	68
3.3.10	GALAXY Studie.....	70
<b>4.</b>	<b>PRAKTICKÁ ČÁST.....</b>	<b>71</b>
<b>4.1</b>	<b>Sběr dat a výběr studií.....</b>	<b>71</b>
<b>4.2</b>	<b>Statistická analýza.....</b>	<b>72</b>
<b>4.3</b>	<b>Charakteristika studií a jejich subjektů.....</b>	<b>73</b>
<b>4.4</b>	<b>Výsledky.....</b>	<b>76</b>
4.4.1	Vliv statinů na kardiovaskulární mortalitu.....	76
4.4.2	Vliv statinů na koronární mortalitu.....	76
4.4.3	Vliv statinů na koronární morbiditu a mortalitu – výskyt infarktu myokardu a úmrtí z koronárních příčin.....	76
<b>5.</b>	<b>DISKUZE.....</b>	<b>79</b>
<b>6.</b>	<b>ZÁVĚR.....</b>	<b>82</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURA.....</b>	<b>83</b>

## Seznam použitých zkratk

<b>ACE</b>	angiotenzin konvertující enzym
<b>AIM</b>	akutní infarkt myokardu
<b>Akt</b>	proteinkináza B
<b>apo-B100</b>	apolipoprotein B-100
<b>AT<sub>1</sub></b>	receptor pro angiotensin II
<b>CETP</b>	cholesterolester transfer protein
<b>CI</b>	konfidenční interval
<b>CMP</b>	cévní mozková příhoda
<b>CRP C</b>	C-reaktivní protein
<b>CYP</b>	cytochrom P-450
<b>eNOS</b>	endoteliální syntáza oxidu dusnatého
<b>ET-1</b>	endotelin-1
<b>FPP</b>	farnesylpyrofosfát
<b>GGPP</b>	geranylgeranylpyrofosfát
<b>GTP</b>	guanosintrifosfát
<b>HDL</b>	lipoproteiny s vysokou hustotou
<b>HMG-CoA</b>	3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A
<b>ICAM-1</b>	intercelulární adhezivní molekuly
<b>ICHDK</b>	ischemická choroba dolních končetin
<b>ICHS</b>	ischemická choroba srdeční
<b>IDL</b>	lipoproteiny s intermediární denzitou
<b>IL-1</b>	interleukin-1
<b>IL-6</b>	interleukin-6
<b>IM</b>	infarkt myokardu
<b>LCAT</b>	lecithincholesterolacyltransferáza
<b>LDL</b>	lipoproteiny s nízkou hustotou
<b>LFA-1</b>	lymphocyte function associated antigen-1
<b>LOX-receptor</b>	receptor pro oxidované LDL
<b>LRP</b>	protein podobný receptoru pro LDL
<b>LTB<sub>4</sub></b>	leukotrien B <sub>4</sub>

<b>M-CSF</b>	faktor stimulující kolonie makrofágů
<b>MCP-1</b>	monocytový chemotaktický protein
<b>MHC II</b>	hlavní histokompatibilní systém II. třídy
<b>MMP-9</b>	matrixová metaloproteináza
<b>NAP</b>	nestabilní angina pectoris
<b>NNT</b>	number needed to treat
<b>NO</b>	oxid dusnatý
<b>PAI-1</b>	inhibitor aktivátoru plazminogenu-1
<b>PCI</b>	percutaneous coronary intervention
<b>PDGF</b>	od destiček odvozený růstový faktor
<b>PI3K</b>	fosfatidylinositol 3-kináza
<b>PAF</b>	platelet activating factor
<b>PTF</b>	formace destičkového trombu
<b>RR</b>	relativní riziko
<b>TC</b>	celkový cholesterol
<b>TF</b>	tkáňový faktor, tkáňový tromboplastin
<b>TG</b>	triglyceridy
<b>TGFβ1</b>	transforming growth factor β1
<b>TNFα</b>	tumor nekrotizující faktor α
<b>VCAM-1</b>	intercelulární adhezivní molekuly
<b>VEGF</b>	vaskulární endoteliální růstový faktor
<b>VLDL</b>	lipoprotein s velmi nízkou hustotou
<b>VMK</b>	volné mastné kyseliny

## 1. ÚVOD

Úmrtnost na srdeční choroby je v České republice dosud jedna z nejvyšších v Evropě. Také průměrná délka života v České republice není uspokojující. Jelikož kardiovaskulární choroby jsou příčinou úmrtí u plných 54 % zemřelých, je zjevné, že především pokrok v prevenci a léčbě srdečních chorob může přinést prodloužení průměrné délky života u nás.<sup>1</sup>

V popředí příčin vysoké mortality stojí ischemická nemoc srdeční s infarktem myokardu jako hlavní příčinou smrti a cévní mozková příhoda. V obou případech jde o následky rozvoje aterosklerózy. Hlavní preventivní i terapeutická opatření, směřující ke zlepšení uvedeného stavu, musí tedy být zaměřena právě na předcházení aterosklerotického procesu.<sup>2</sup>

Etiologie aterosklerózy je multifaktoriální. V epidemiologických studiích však bylo prokázáno, že pro rozvoj aterosklerózy má zásadní význam vysoká hladina sérového cholesterolu.<sup>3</sup> Výskyt klinických komplikací aterosklerózy je také několikrát nižší v populacích, kde je průměrná cholesterolémie pod 5 mmol/l v porovnání s rozvinutými zeměmi Severní Ameriky a Evropy, kde je průměrná cholesterolémie mezi 5,5-6,0 mmol/l.<sup>4</sup> V zemích s nízkou hladinou cholesterolu, jako je např. Japonsko, je i výskyt infarktu myokardu nízký. Studie 7 zemí (USA, Finsko, Řecko, Jugoslávie, Japonsko, Holandsko a Itálie) ukázala přesvědčivě souvislost mezi mortalitou na ischemickou chorobu srdeční (ICHS) a hladinou cholesterolu. Země s vysokou průměrnou hladinou cholesterolu vykazovaly i vysokou mortalitu na ICHS.<sup>1</sup>

U mnohých pacientů postačí ke snížení hladiny lipidů v krvi úprava diety, životního stylu a snížení nadváhy. V těžších případech je nutno regulovat lipemii pomocí léků označovaných jako antihyperlipidemika, nebo také jako antihypercholesterolemika nebo hypocholesterolemika. Tyto termíny, ačkoliv jejich význam není zcela totožný, se v praxi v podstatě nerozlišují.<sup>5</sup>

Jako první hypocholesterolemika byly v 50. letech 20. století zkoumány steroly, zejména  $\beta$ -sitosterol. Počátkem 50. let byl také zjištěn antihyperlipidemický účinek heparinu. Kyselina nikotinová byla do praxe zavedena v roce 1955 a po ní následovaly další sloučeniny schopné snižovat hladinu krevních lipidů (cholestyramin - 1961, klofibrát - 1963, probukol - 1977, fenofibrát - 1978, acipimox - 1985). Novější skupinou antihyperlipidemik jsou tzv. statiny (inhibitory HMG-CoA-reduktázy), jejichž mechanismus účinku spočívá v inhibici syntézy cholesterolu *de novo*.<sup>5</sup> Zatím nejmladší skupinou antihyperlipidemik jsou selektivní

inhibitory absorpce cholesterolu ze střeva (ezetimib) a ve vývoji jsou další antihyperlipidemika s novými mechanismy účinku.<sup>6</sup>

Tato práce se soustředí na skupinu antihyperlipidemik, která je považována za jeden ze základních pilířů prevence a léčby srdečních i cévních onemocnění – statiny.<sup>7</sup> Terapeutická účinnost statinů na snížení incidence infarktu myokardu a cévní mozkové příhody v primární i sekundární prevenci byla prokázána v několika velkých randomizovaných studiích. Práce publikované v poslední době naznačují, že redukce plazmatických hladin lipidů není zřejmě jediným důvodem výrazného klinického prospěchu z podávání statinů. Bylo zjištěno, že pacienti léčení statiny, měli významně nižší riziko koronárních příhod než pacienti léčení jinými hypolipidemiky, a to i přes srovnatelný pokles sérové hladiny cholesterolu. Ke klinickému prospěchu z léčby statiny tedy zřejmě přispívají jejich extralipidové účinky, které nejsou závislé na snížení koncentrace LDL.<sup>8</sup>

V současné době je v praxi dostupných sedm statinů (lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin a pitavastatin), avšak ne všechny jsou používány v České republice.<sup>9</sup>



## 2. CÍL PRÁCE

Cílem teoretické části této práce bylo postihnout problematiku aterogeneze jako jednoho z hlavních rizikových faktorů rozvoje kardiovaskulárních onemocnění, a statinů jako léčiv nalézajících uplatnění v prevenci těchto onemocnění.

Cílem praktické části bylo zhodnotit účinnost statinů v prevenci kardiovaskulární morbidity a mortality, a to na základě statistické metaanalýzy výsledků vybraných klinických studií.

### 3. TEORETICKÁ ČÁST

#### 3.1 Aterogeneze

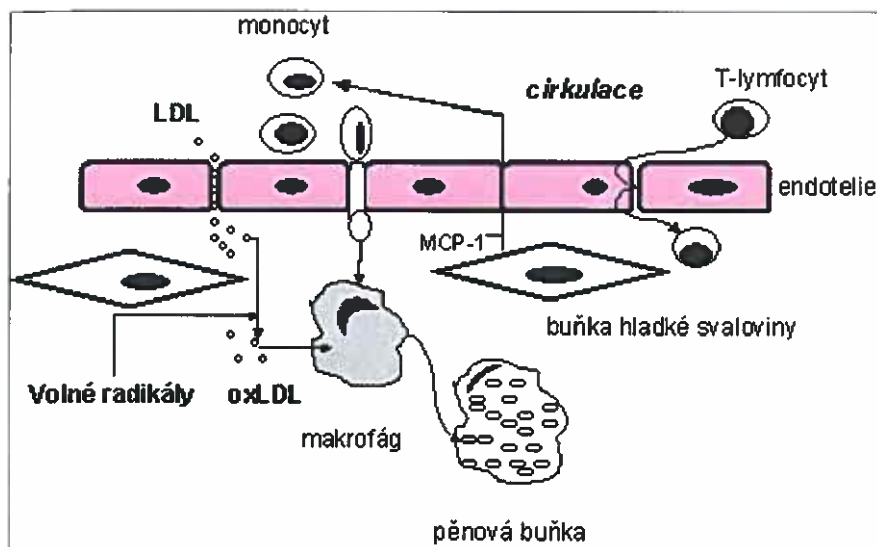
Poznání pochodu probíhajících při aterogenezi má zásadní význam při určování strategie léčby nemocných s kardiovaskulárními chorobami či s rizikem jejich vývoje.<sup>10</sup>

Ateroskleróza je systémové onemocnění postihující velké a střední cévy tepenného řečiště. Z klinického hlediska mají největší význam léze srdečních věnčitých tepen, extrakraniálních tepen zásobujících mozek, případně dalších orgánů (ledviny). Na patogenezi aterosklerózy se podílí komplex navazujících dějů, v nichž centrální roli hraje rozvoj chronického zánětlivého procesu stěny arterií, který je odpovědí na hemodynamické poškozování cévní stěny v nejvíce namáhaných místech. To vede k dysfunkci cévního endotelu s tvorbou cytokinů, adhezních molekul a růstových faktorů (obrázek č.1).<sup>11</sup>

Endotel je jednovrstevná výstelka složená z vysoce specializovaných buněk, které jsou uloženy na strategicky významném místě na rozhraní krve a pevných tkání. Z této výlučné lokalizace vyplývá i jedinečná úloha endotelu: kontrola propustnosti pro buněčné (zejména leukocyty) i nebuněčné složky krve (zejména lipoproteiny), kontrola optimálního průtoku (regulací napětí hladké svaloviny stěny cévní), zajištění nesmáčivého povrchu zabraňujícího ulpívání destiček a kontroly včasného rozpuštění trombu (fibrinolýzy).<sup>10</sup>

Při vysokých hladinách lipidů v krevním oběhu (zejména částic LDL) dochází k jejich oxidaci. Oxidované LDL částice pak nejsou rozpoznány specifickými buněčnými LDL-receptory v játrech a jiných tkáních (ztrácejí totiž lyzinové zbytky apolipoproteinu 100) a jsou z krve odstraňovány hlavně tzv. scavengerovými receptory makrofágů. Fagocytované LDL jsou transportovány do endotelu a subendotelu arterií, kde se hromadí ve formě tzv. pěnových buněk, které jsou základem budoucích aterosklerotických plaků. Oxidované LDL nejsou v pěnových buňkách účinně degradovány, neboť jsou atypicky vázány na bílkoviny (např. prostřednictvím malondialdehydu - MDA), a také proto, že aktivita lysozomových enzymů je v pěnových buňkách deficitní.<sup>2</sup> Modifikované LDL částice mají navíc chemotaktický účinek na další monocyty, podporují expresi genů pro faktor stimulující kolonie makrofágů (M-CSF) a pro monocytní chemotaktický protein (MCP-1) z endotelií. Znamená to, že rozšiřují zánětlivou reakci stimulací replikace monocytů/makrofágů a přívod nových monocytů do místa poškození stěny. Zánětlivá odpověď sama má značný vliv na inkorporaci LDL do stěny arterie. Prozánětlivé cytokiny jako TNF $\alpha$ , IL-1 a M-CSF zvyšují vazbu LDL na endotelie a hladkou svalovinu.<sup>11</sup>

Obrázek č.1 Schéma počáteční dysfunkce endotelu



Když tato zánětlivá odpověď nedokáže vyvolávající příčiny odstranit a když není účinně neutralizována nebo potlačena obrannými mechanismy, postupuje ve svých účincích dále. Migrace a proliferace buněk hladké svaloviny pokračuje. Myocyty pronikají do oblastí zánětu, dochází k jejich aktivaci, tvorbě extracelulární matrix. Dále dochází k nakupení makrofágů a T-lymfocytů v subendotelovém prostoru ve stěně cévy, která se takto ztlušťuje. Toto ztluštění je nejprve kompenzováno dilatací a lumen cévy zůstává zpočátku nezměněno (fenomén remodelace). Pokračující zánět zvyšuje počet makrofágů a lymfocytů, které se sem dostávají z krevního oběhu nebo vznikají na místě léze proliferací. Makrofágy fagocytují oxidované LDL částice, které pronikly do intimy, a vznikají z nich pěnové buňky. Aktivace makrofágů a T-lymfocytů vede k dalšímu uvolňování cytokinů, chemokinů (MCP-1), hydrolytických enzymů a růstových faktorů, které navozují další poškození, eventuálně způsobují ložiskovou nekrózu. A tak postupující akumulace monocyto/makrofágů, migrace a proliferace buněk hladké svaloviny a tvorba fibrózní tkáně vede k dalšímu rozšiřování a restrukturalizaci léze, která se pokrývá vazivovou čepičkou, zakrývající lipidové jádro s nekrotickými hmotami (ateromový plát). To je stádium pokročilé komplikující léze arteriální stěny. Od určité doby arterie nemůže kompenzovat lézi pronikající do lumen cévy dilatací, a lumen se zmenšuje, což vede ke snížení průtoku cirkulující krve. Schéma rozvoje aterosklerózy je na obrázku č. 2.<sup>11</sup>

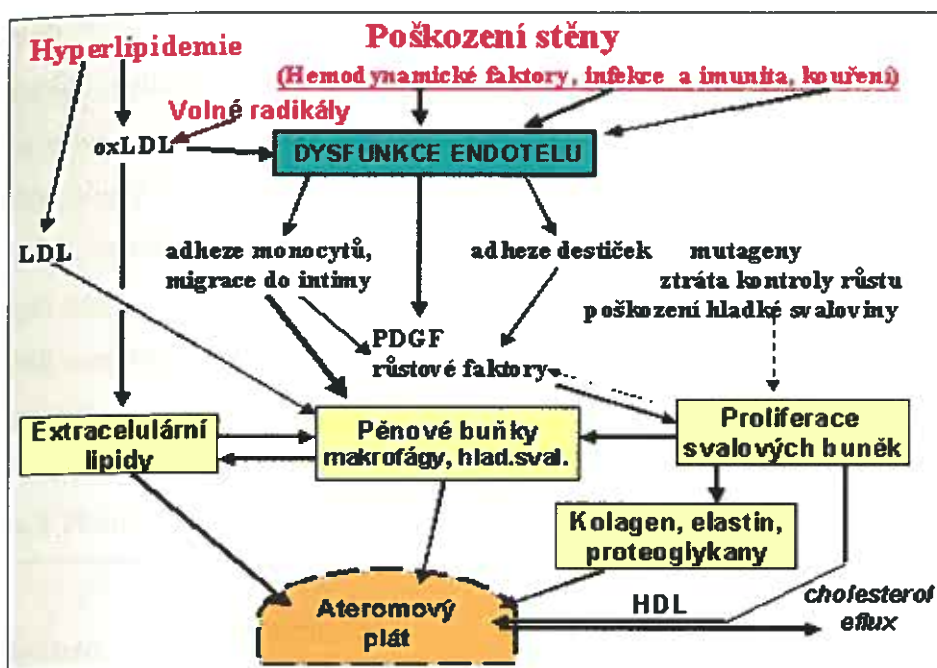
Na zhrubělém povrchu léze (ateromového plátu) adherují trombocyty. Jejich aktivací se uvolňují granula obsahující cytokiny a růstové faktory, které spolu s trombinem přispívají k další migraci a proliferaci buněk hladké svaloviny a monocytů. Aktivací destiček také

vzniká arachidonová kyselina, která se přeměňuje (působením cyklooxygenasy) na prostanoidy jako je tromboxan A<sub>2</sub>, který je velice účinným vazokonstriktorem a látkou agregující trombocyty. Z arachidonové kyseliny také vznikají (působením lipooxygenasy) leukotrieny, podporující zánětlivou reakci.<sup>11</sup>

Přítomnost aterosklerotického plátu může být na jedné straně překážkou krevnímu proudu a způsobit tak ischemii vyživované tkáně. Tento mechanismus se uplatňuje u tzv. stabilních aterosklerotických plátů, u nichž převažuje koncentrická fibrotizace nebo kalcifikace bez většího jádra bohatého na lipidy. Stabilní pláty jsou příčinou chronické ischemie (stabilní anginy pectoris), která není tak závažná, protože je dost času pro vznik kolaterál. Většina těchto plátů se klinicky vůbec neprojeví.<sup>2</sup>

Závažnější je výskyt nestabilních aterosklerotických plátů složených z excentrického na lipidy bohatého jádra a tenké fibrózní čepičky. Tyto labilní ateromy, které vyčnívají do krevního proudu, jsou vystaveny enormním tlakům ve fibrózní čepičce, hlavně v místech přiléhajících k normálnímu endotelu. Hrozí tak ruptura fibrózní čepičky. Avšak stabilita plátů není ovlivněna jen působením mechanických sil. Tloušťka a pevnost fibrózních čepiček ateromatózních plátů je závislá na infiltraci zánětlivými buňkami, zejména aktivovanými makrofágy, které jsou zdrojem enzymů (proteázy a metaloproteinázy), postupně degradujících extracelulární matrix a snižující pevnost tkáně. V důsledku koincidence mechanických vlivů a degradace extracelulární matrix dochází často k ruptuře labilních aterosklerotických plátů, a tím k vylití obsahu jádra ateromu, bohatého na řadu tkáňových biologicky aktivních působků, enzymů a zbytků buněčných struktur, což má za následek rychlý vznik trombu nebo tromboembolů. Ty obturují arterii v místě ateromu nebo v jejím dalším průběhu. Dochází k destabilizaci anginy pectoris nebo vzniká akutní infarkt myokardu.<sup>2</sup>

Obrázek č. 2 Schéma mechanismu rozvoje aterosklerózy



### 3.1.1 Lipidy a lipoproteiny v procesu aterogeneze

Z přehledu aterogeneze je patrné, že lipidy se účastní procesu vedoucího k uzavěru tepny na více úrovních: indukují endoteliální dysfunkci, jsou podkladem vzniku pěnových buněk, stávají se hlavním substrátem vývoje i destabilizace sklerotického plátu.<sup>10</sup> Lipidy jsou látky rozpustné v tucích a nerozpustné ve vodě. V lidském těle se vyskytují dva hlavní druhy lipidů, cholesterol a triglyceridy, z nichž každý se specifickým způsobem podílí na buněčných funkcích. Cholesterol je nezbytný pro tvorbu buněčné membrány, je to prekurzor tvorby steroidních hormonů a syntézy žlučových kyselin. Triglyceridy představují hlavní formu ukládání zásoby energie, aby mohly energii uvolňovat, musí být nejprve přeměněny na volné mastné kyseliny. Cholesterol nacházející se v lidském těle pochází ze dvou zdrojů: vnějších (exogenních či mimotělních) a vnitřních (endogenních, z těla samotného). Vnější zdroj cholesterolu je potrava, na kterou připadá 20-40 % celkového množství cholesterolu v těle. Zbývající část pochází z vnitřních zdrojů (tj. vzniká syntézou v játrech a střevech).<sup>12</sup>

Syntéza cholesterolu v játrech a ve střevech probíhá v několika fázích za nezbytné účasti enzymů. Enzym limitující rychlost syntézy cholesterolu je 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym-A reduktáza (HMG-CoA reduktáza). Její aktivita se snižuje při zvyšující se koncentraci cholesterolu v jaterní buňce. Během dne syntéza cholesterolu kolísá, přičemž mezi půlnocí a třetí hodinou ranní je mnohonásobně vyšší. Z tohoto důvodu někteří lékaři podávají látky snižující hladinu lipidů (například inhibitory HMG-CoA reduktázy) nejraději

večer, takže maximální účinek těchto látek se časově shoduje s maximální syntézou cholesterolu.<sup>12</sup>

Lipidy vzhledem ke své povaze nejsou rozpustné ve vodě a tedy ani v plazmě. Z tohoto důvodu jsou vázány na bílkovinné nosiče apolipoproteiny, komplex se nazývá lipoprotein. Vedle umožnění transportu lipidů v organismu mají apolipoproteiny řadu dalších funkcí, např. vazbou na specifické receptory buněk mohou předávat svůj obsah či naopak lipidy zpět vázat.<sup>12</sup> Jednotlivé lipoproteiny se liší podílem obsahu triglyceridů, cholesterolu, fosfolipidů a apolipoproteinů. Podle hustoty (denzity anebo podle elektroforetické mobility) lze lipoproteiny rozdělit do 4 skupin, jejichž přehled je uveden v tabulce č. 1.<sup>13</sup>

**Tabulka 1** Přehled složení lipoproteinů

Lipoprotein	Hlavní apolipoproteiny	Složení v %			
		triglyceridy	cholesterol	fosfolipidy	proteiny
Chylomikrony	B-48, E	90	5	4	1
VLDL (pre- $\beta$ -lipoprotein)	B-100, E	60	15	15	10
LDL ( $\beta$ -lipoprotein)	B-100	10	42	22	26
HDL ( $\alpha$ -lipoprotein)	A	5	20	30	45

Centrální roli v metabolismu lipoproteinů hraje apolipoprotein B. Kompletní molekula označovaná jako apolipoprotein B-100 (apo-B100) je polypeptidový řetězec o molekulové hmotnosti 512000. U člověka vzniká prakticky výhradně v játrech a spolu s estery cholesterolu, volným cholesterolem, fosfolipidy, ale především s triacylglyceroly je sekretován z Golgiho aparátu do krve ve formě lipoproteinu velmi nízké hustoty-VLDL (very low density lipoprotein). Dominantní roli v regulaci VLDL hraje rychlost tvorby nosiče-apolipoproteinu B. Dalším faktorem je množství volných mastných kyselin (VMK), které je k dispozici. Stejný gen řídící produkci apo-B100 patří i ke kratší verzi apolipoproteinu B-48, který je exprimován pouze ve střevě a slouží ke tvorbě struktury chylomikronů, které odnášejí vstřebané alimentární lipidy lymfatickou cestou do krve.<sup>4</sup>

Metabolismus chylomikronů a VLDL, částic bohatých na triacylglyceroly, je velmi podobný. Lipoproteinová lipáza, která je lokalizovaná na lumenální straně endotelových

buněk celého arteriálního řečiště, štěpí triacylglyceroly z chylomikronů a částic VLDL, a tyto částice se postupně zmenšují. Tak vznikají z chylomikronů částice označované jako remnantní lipoproteiny, které obsahují v jádře dietní cholesterol, a z částic VLDL přechodné intermediární lipoproteiny IDL (lipoproteiny intermediární denzity). Remnantní chylomikrony při kontaktu s endotelem na sebe vážou lipoproteinovou lipázu a ta je pak spolu s apolipoproteinem E, který je integrální součástí chylomikronů a VLDL, ligandem pro specifický receptor nazvaný protein podobný receptoru pro LDL (LRP - low density lipoprotein related protein). Prostřednictvím tohoto receptoru jsou remnanty chylomikronů transportovány do jaterní buňky.<sup>4</sup>

Podobný metabolický osud má i část IDL. Zbývající částice IDL jsou dále napadány lipoproteinovou a jaterní lipázou, ztrácejí další molekuly triacylglycerolů a jejich hustota a velikost se snižuje až na rozměr vysoce aterogenních částic označovaných jako LDL. LDL jsou hlavní transportní formou esterů cholesterolu zajišťující dostatečný přísun této základní stavební jednotky molekulární struktury ke všem extrahepatálním buňkám. Žádná z těchto buněk totiž není schopná tvořit dostatečné množství cholesterolu.<sup>4</sup>

LDL se mohou prostřednictvím apolipoproteinů (B-100 nebo E) navázat na speciální receptory buněčných membrán, tzv. LDL receptory. Společně s LDL receptorem je částice LDL zachycená na celulární membráně vtažena do intracelulárního prostoru a v lysozomu rozštěpená na jednotlivé molekuly mastné kyseliny, aminokyseliny a na volný cholesterol. Uvolněný cholesterol spustí zpětnovazebnou regulaci v intracelulárním prostoru spočívající:

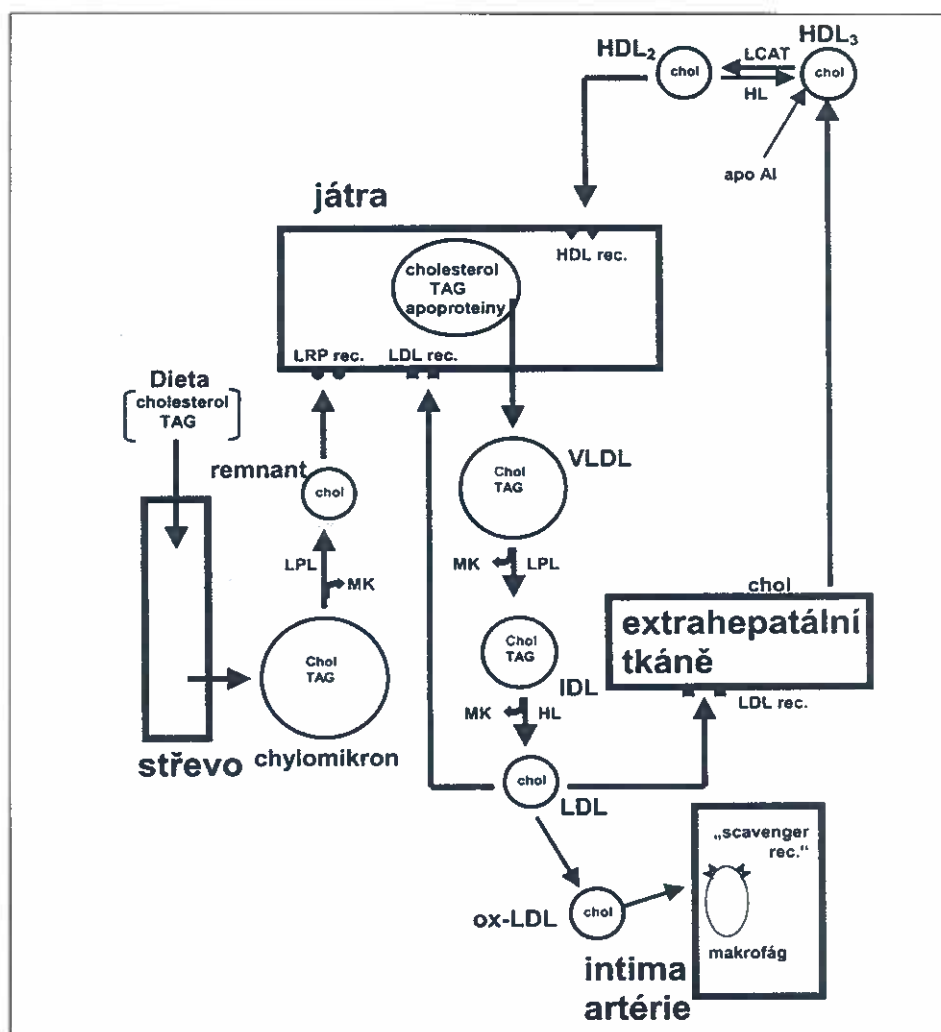
- v potlačení syntézy vlastního cholesterolu v buňce inhibicí enzymu HMG-CoA reduktázy,
- v akceleraci esterifikace cholesterolu na formu cholesterolesterů, které jsou depotní formou cholesterolu v buňce,
- ve zpomalení tvorby odpovídající mRNA a tím ve snížení syntézy dalších receptorů.<sup>4</sup>

Počet LDL-receptorů, zejména jejich počet v játrech, která využívají 2/3 ze všech LDL, rozhoduje o aktuální koncentraci těchto částic v intravazálním prostoru. Čím více je exprimováno receptorů, tím je koncentrace LDL nižší a naopak. Počet receptorů je regulován kombinací vlivu genetického a vlivu vnějšího prostředí.<sup>4</sup>

Při geneticky podmíněné familiární hypercholesterolemii chybí funkceschopné receptory, takže LDL nemohou řádně vstupovat do buněk. Za těchto okolností pak makrofágy (bez účasti receptorů) přijímají LDL ve větším rozsahu. Tyto makrofágy pak figurují jako „pěnové buňky“ a soudí se, že tak přispívají k rozvoji aterosklerózy.<sup>13</sup>

Malé a silně denzitní částice HDL mají antiaterogenní účinek, a jsou proto také někdy označovány jako tzv. „dobrý“ cholesterol. Hlavní funkcí těchto lipoproteinů je tzv. reverzní transport cholesterolu. HDL absorbují přebytečný cholesterol z buněk, cévních stěn a lipoproteinů. Cholesterol se účinkem lecithincholesterolacyltransferázy (LCAT) esterifikuje volnými mastnými kyselinami, hydrofobní estery cholesterolu pak putují do jádra sférických HDL. Tím se zachovává gradient pro neesterifikovaný cholesterol. Zpětný transport esterů cholesterolu do jater je zprostředkován buď přímo přes HDL nebo nepřímo, kdy jsou estery cholesterolu přenášeny z HDL na VLDL a LDL prostřednictvím cholesterol ester transfer proteinu (CETP) a s těmito lipoproteiny se pak dostávají do jater. HDL přijímají výměnou triacylglyceroly a fosfolipidy a konvertují tím z malých, hustých HDL<sub>3</sub> na větší a lehčí HDL<sub>2</sub>. Triacylglyceroly a fosfolipidy se hydrolyzují jaterními lipázami, aby se HDL mohly regenerovat a přijmout další cholesterol pro zpětný transport do jater (obrázek č. 3).<sup>14</sup>

**Obrázek č. 3** Schéma metabolismu plazmatických lipoproteinů<sup>22</sup>



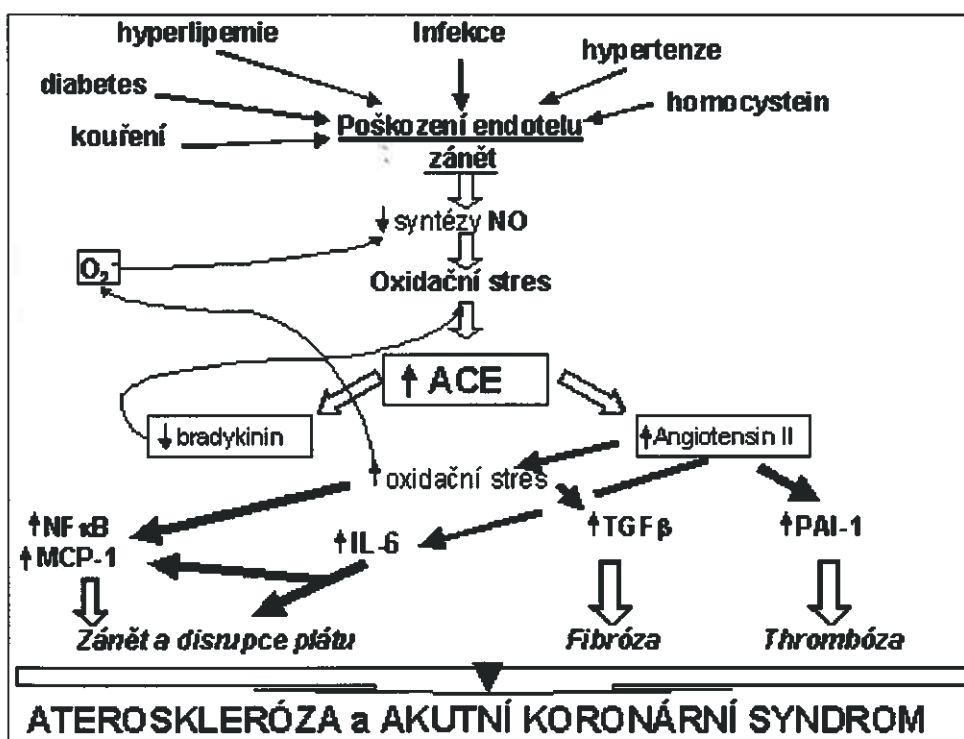


### 3.1.2 Význam angiotenzinu II v rozvoji aterosklerózy

Angiotensin II (hlavní produkt renin-angiotensinového systému), který je silným vazokonstriktorem a způsobuje hypertenzi, přispívá k rozvoji aterogeneze stimulací proliferace buněk cévní hladké svaloviny. Váže se na specifický receptor ( $AT_1$ ), což má za následek uvolnění reaktivních forem kyslíku a dusíku v různých buňkách stěny arterií. Zánětlivou reakci intimy cév vyvolává angiotensin II. Sám produkuje anion superoxidu, vedle toho působí expresi prozánětlivých cytokinů (IL-6, MCP-1, VCAM-1). Stále více názorů se shoduje na tom, že spojovacím článkem mezi patogenezí aterosklerózy a hypertenze je zánět.<sup>29</sup>

Oxidační stres navozuje atrakci a aktivaci monocytů, což vede k produkci MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1). Cestou superoxidového aniontu, vytvořeného aktivací  $AT_1$  receptoru, je stimulována tvorba adhezních molekul ICAM-1 a VCAM-1 v endotelových buňkách, dochází k aktivaci fosfolipasy C (PLC), zvýšení koncentrace intracelulárního  $Ca^{2+}$  a kontrakci hladké svaloviny. Zvyšuje se dále proteosyntéza a hypertrofie hladké svaloviny stěny cévní. Receptor angiotenzinu II ( $AT_1$ ) také zvyšuje aktivitu lipoxygenasy v buňkách hladké svaloviny, což podporuje zánětlivou reakci a lipoperoxidaci LDL a exprimuje se receptor pro oxLDL (LOX-receptor). Jak vyplývá i z obrázku č. 4 angiotensin II prostřednictvím aktivace svého receptoru  $AT_1$  podporuje aterogenezi ve všech stádiích vývoje.<sup>11</sup>

Obrázek č. 4 Proaterogenní účinky angiotenzinu II



### 3.1.3 Hyperlipoproteinémie jako rizikový faktor aterosklerózy

Pojmem hyperlipoproteinémie se rozumí vysoká hladina celkového a LDL cholesterolu, vysoká koncentrace triglyceridů a nízká koncentrace HDL cholesterolu. Protože některé části lipoproteinového spektra mohou být sníženy, používá se také termín dyslipoproteinémie nebo dyslipidémie.<sup>15</sup>

#### Cílové hodnoty lipidémie podle České společnosti pro aterosklerózu:

- celkový cholesterol: hodnoty do 4,5-5 mmol/l (u osob s nízkým rizikem\* až 6 mmol/l)
- HDL cholesterol: hodnoty nad 0,9 mmol/l
- LDL cholesterol: hodnoty do 3-3,5 mmol/l (při vysokém riziku\*), do 4-4,5 mmol/l (při nízkém riziku\*), do 2,5 mmol/l (v sekundární prevenci)
- triacylglyceroly (triglyceridy): hodnoty do 2,3 mmol/l<sup>16</sup>

\* stanovení rizika viz. dále

#### 3.1.3.1 Klasifikace hyperlipoproteinémií

Dříve používaná elektroforetická klasifikace podle Fredrikssona je dnes nahrazována jednoduchou geneticko-biochemickou klasifikací, která rozlišuje tři základní typy hyperlipoproteinémií:

1. izolovaná hypercholesterolemie (monogenní či polygenní)
2. izolovaná hypertriacylglycerolemie (hypertriglyceridémie)
3. kombinovaná hyperlipidémie<sup>15</sup>

Patogeneticky se rozlišují primární a sekundární hyperlipoproteinémie. Příčinou primární hyperlipoproteinémie, nazývané též familiární (rodinná) hyperlipoproteinémie, jsou genetické poruchy metabolismu lipoproteinů. Tyto genetické poruchy mohou například snižovat počet fungujících LDL receptorů na povrchu jaterních buněk nebo množství lipoproteinové lipázy nezbytné k odstraňování lipoproteinů. Příčinou sekundárních hyperlipoproteinémií jsou různé choroby, zdravotní podmínky, faktory životosprávy, případně některé léky. K běžným lékům zvyšujícím hladinu cholesterolu patří některé  $\beta$ -blokátory, thiazidy a progestiny. K vzestupu hladiny lipidů dochází obvykle po čtyřech týdnech podávání příslušné látky. Po vyřazení vlivu vyvolávajícího činitele se hladina lipidů obvykle do čtyř až šesti týdnů vrací na původní hodnoty.<sup>12</sup>

### 3.1.3.2 Terapie dyslipidemií

Ateroskleróza je, jak už bylo uvedeno, klinickým důsledkem dyslipidémie. Vlastním cílem léčby dyslipidemií není normalizace hladiny plazmatických lipidů, ale prevence kardiovaskulárních příhod, které jsou důsledkem aterosklerózy, především ischemické choroby srdeční, cerebrovaskulárních příhod a ischemické choroby dolních končetin. Proto vychází rozhodnutí o léčbě dyslipidemií z posouzení celkové úrovně rizika kardiovaskulárních příhod u daného pacienta. Ateroskleróza je však onemocnění multifaktoriální a na jejím rozvoji se podílí větší množství tzv. rizikových faktorů, jejichž přehled je uveden v tabulce č. 2. Při současném působení několika rizikových faktorů se jejich nepříznivý vliv násobí. Dyslipidémie jsou tedy pouze jedním, i když jedním z nejvýznamnějších, z těchto rizikových faktorů.<sup>17</sup>

**Tabulka č. 2 Rizikové faktory rozvoje aterosklerózy<sup>17</sup>**

<p><b>Rizikové faktory neovlivnitelné</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ věk - za rizikový z hlediska aterosklerózy se považuje věk nad 45 let u mužů a nad 55 u žen</li><li>▪ pohlaví – muži jsou aterosklerózou postiženi častěji, než ženy ve fertilním věku</li><li>▪ rodinná zátěž – výskyt závažných projevů aterosklerózy (AIM, CMP, ICHDK nebo náhlé srdeční smrti) ve věku do 55 let u mužských a do 65 let u ženských příbuzných prvního stupně</li></ul>
<p><b>Rizikové faktory ovlivnitelné</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ dyslipoproteinémie</li><li>▪ arteriální hypertenze</li><li>▪ diabetes mellitus</li><li>▪ syndrom inzulínové rezistence (tzv. metabolický syndrom)</li><li>▪ obezita</li><li>▪ kouření</li><li>▪ nedostatek tělesného pohybu – a to i bez nepřítomnosti nadváhy</li><li>▪ dlouhodobé duševní napětí - stres</li></ul>

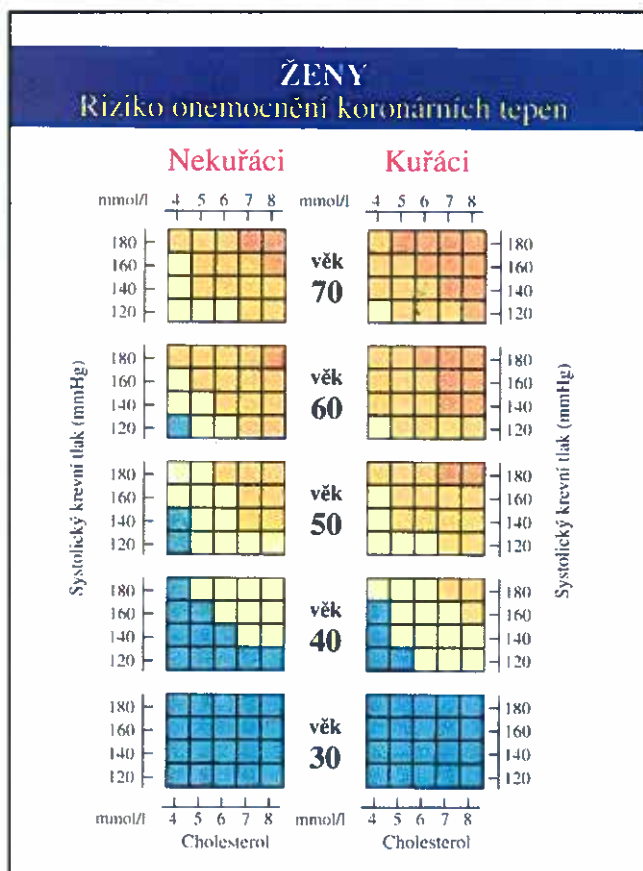
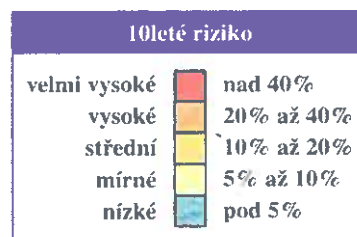
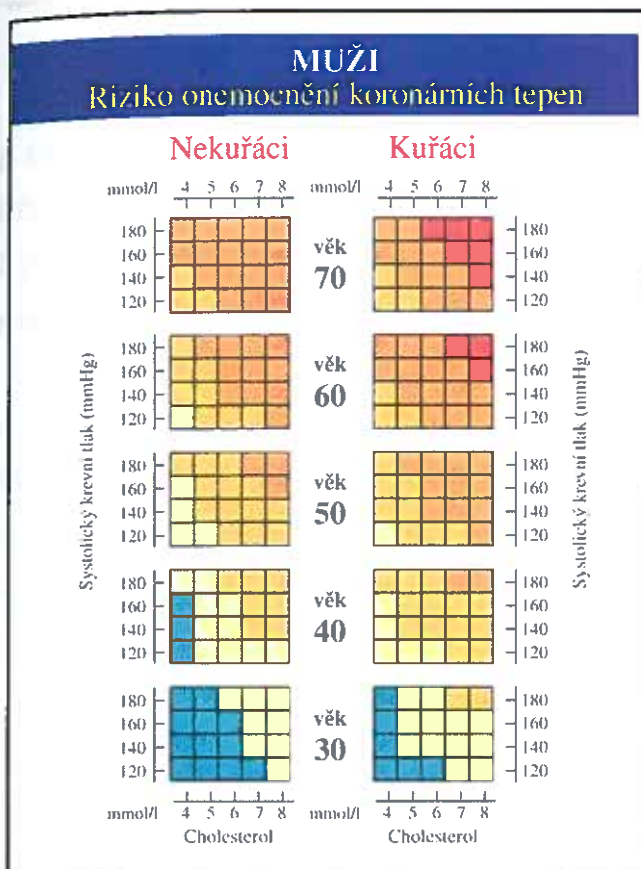
Kromě „klasických“ rizikových faktorů, zmíněných v tabulce, jsou často uváděny i některé další, jako jsou laboratorní ukazatele zánětlivé aktivity, protrombotického stavu, hyperhomocysteinémie a další.<sup>17</sup>

Rozhodnutí o léčbě dyslipidemií vychází z posouzení celkového kardiovaskulárního rizika, a při určování tohoto rizika musí být v úvahu vzaty všechny rizikové faktory, které se u daného pacienta vyskytují. K vyjádření úrovně tohoto rizika se podle nových evropských doporučení používá pravděpodobnost úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v příštích 10 letech. Podle úrovně rizika se pacienti zařazují do dvou kategorií podle toho, jestli pravděpodobnost úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v příštích 10 letech je u nich  $\geq 5$  % (vysoké riziko), nebo  $< 5$  % (nízké až střední riziko).

Donedávna se k vyjádření úrovně kardiovaskulárního rizika používalo tzv. rizikové skóre kardiovaskulárních nemocí podle Evropské kardiologické společnosti, evropské společnosti pro aterosklerózu a Evropské společnosti pro hypertenzi. To sloužilo pro stanovení tzv. absolutního a relativního 10-tiletého rizika koronární příhody (fatální i nefatální). Hranice vysokého rizika byla dána hodnotou  $\geq 20$  %. Při stanovení tohoto rizika se vycházelo z pohlaví pacienta, jeho kuřáckých návyků, věku, krevního tlaku a hladiny cholesterolu (obrázek č. 5).<sup>1</sup>

Je třeba zdůraznit, že při terapii hyperlipidemií je na prvním místě léčba dietetická a režimová (úprava tělesné hmotnosti, pohybová terapie). U sekundárních hyperlipidemií (např. při diabetu, obezitě, hypotyreóze, nefrotickém syndromu či alkoholismu) je nutné léčit základní onemocnění. Pouze v případě, že dietetická či režimová opatření nejsou doprovázena dosažením cílových hodnot lipidů, je nutné zahájit terapii hypolipidemiky. Hypolipidemika působí rozdílnými mechanismy, což umožňuje vybrat vhodnou terapii podle typu hyperlipidemie, a případně dosáhnout zvýšení efektu vhodnou kombinací. U nemocných s izolovanou hypercholesterolemií jsou indikovány statiny či kombinace statinů s pryskyřicemi. Jedná-li se o nemocné s izolovanou hypertriglyceridemií, je vhodné použití fibrátů. Při kombinované hyperlipidémii jsou indikovány fibráty či kombinace pryskyřic s fibráty či statiny.<sup>16</sup>

Obrázek č. 5 Stanovení rizika podle SCORE



## **3.2 Statiny**

Statiny, inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA) reduktázy, inhibují klíčový enzym syntézy cholesterolu. Snížení syntézy cholesterolu v játrech vede ke snížení tvorby LDL a ke zvýšení exprese jaterních LDL receptorů, které následně vede ke snížení plazmatické koncentrace celkového LDL cholesterolu i triglyceridů a ke zvýšení hladiny HDL cholesterolu.<sup>8</sup>

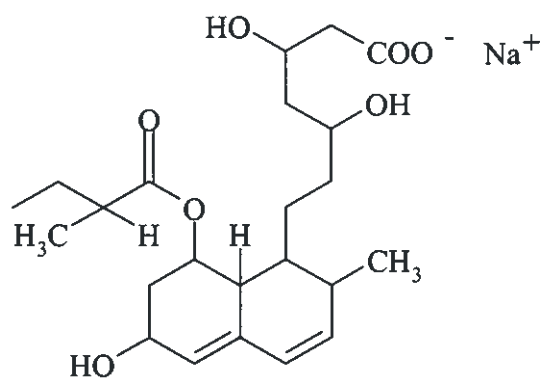
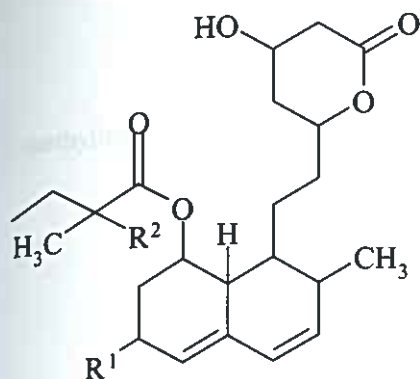
Prototypem v této skupině antihyperlipidemik byl mevastatin (původně pojmenovaný kompaktin) izolovaný v roce 1976 z extraktů *Penicillium citrinum* a *P. Brevecompactum*. Mevastatin se ukázal ve studiích na zvířatech příliš toxický a nebyl dále vyvinut pro klinické použití. První terapeuticky použitelným statinem se stal v roce 1987 lovastatin (původně pojmenovaný mevinolin). Jedná se o methylovaný analog mevastatinu získaný izolací z některých druhů hub (*Aspergillus terreus*, *Monascus ruber*).<sup>5</sup> Simvastatin a pravastatin jsou semisyntetické statiny zavedené do praxe simvastatin v roce 1988 a pravastatin v roce 1989.<sup>8</sup>

Postupně pak byly vyvinuty další inhibitory HMG-CoA reduktázy, a to již plně syntetické sloučeniny. Jako první to byla sodná sůl fluvastatinu v roce 1994. V roce 1997 byla paleta statinů rozšířena o dvě další sloučeniny – vápenatou sůl atorvastatinu a sodnou sůl cerivastatinu.<sup>5</sup> Nejnovějšími statiny jsou rosuvastatin a pitavastatin. Rosuvastatin je dostupný na českém trhu od roku 2003 a používá se ve formě kalciové soli. Pitavastatin je se zatím používá pouze v Japonsku, kde byl vyvinut, a to také od roku 2003. Vzhledem k civilizačnímu významu aterosklerózy pokračuje hledání a vývoj nových antihyperlipidemik i v současnosti.<sup>6</sup>

### **3.2.1 Chemická struktura**

Jak již bylo uvedeno nejstarším známým statinem, který však nikdy nebyl použit v terapii a sloužil pouze jako předlohová struktura, je mevastatin. Širšího klinického použití došel jeho methylovaný analog dnes známý jako lovastatin. Simvastatin je syntetický analog lovastatinu, který místo 2-methylbutanoylového zbytku obsahuje 2,2-dimethylbutanoylový řetězec. Pravastatin vzniká metabolickou transformací mevastatinu.<sup>5</sup>

Obrázek č. 6 Chemická struktura statinů



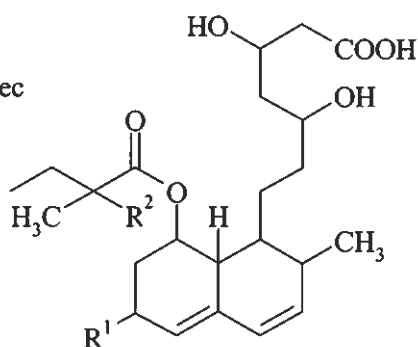
R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H            mevastatin  
 R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = H    lovastatin  
 R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>        simvastatin

sodná sůl pravastatinu

Většina uvedených inhibitorů HMG-CoA reductázy obsahuje v molekule částečně hydrogenované naftalenové jádro, které se váže na hydrofobní část receptoru. Na tento základní skelet je esterově vázán postranní 2-methylbutanoylový zbytek prostřednictvím dvouuhlíkového spojovacího řetězce seskupení strukturálně podobné mevalonové kyselině. Tato část molekuly je zodpovědná za kompetitivní inhibici HMG-CoA reductázy. Lovastatin a simvastatin jsou proléčiva. Aktivní část molekuly má u těchto sloučenin charakter laktonového kruhu, jehož hydrolyzou se uvolňuje aktivní seskupení odpovídající 3,5-dihydroxyvalerové kyselině. Pravastatin je aktivní sám o sobě, nevyžaduje metabolickou aktivaci a podává se ve formě sodné soli.<sup>5</sup>

Obrázek č. 7 Aktivní forma statinů

2-methylbutanoylový řetězec

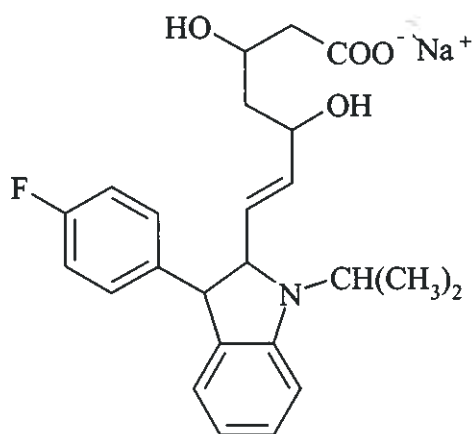


část podobná mevalonové kyselině

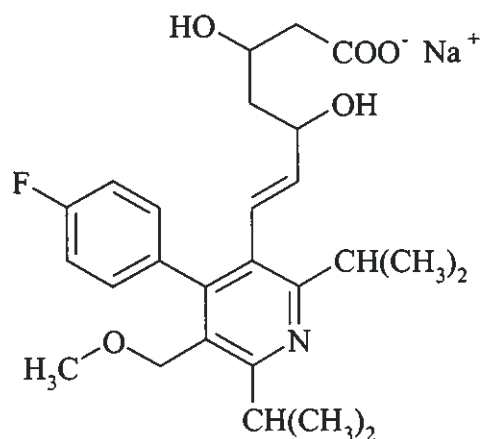
částečně hydrogenovaný naftalen

aktivní forma statinů

Zbytek 3,5-dihydroxyvalerové kyseliny je přítomen i u fluvastatinu, který se ostatním statinům podobá touto aktivní částí molekuly, ale jinak je jeho struktura do značné míry obměněna. Částečně hydrogenované naftalenové jádro je nahrazeno skeletem indolovým. V případě atorvastatinu je aromatická část tvořena složitě substituovaným pyrrolem, v případě cerivastatinu substituovaným pyridinem. Postranní 2-methylbutanoylový zbytek je u všech tří sloučenin nahrazen 4-fluorfenylem. Charakteristická je rovněž substituce heterocyklického kruhu isopropylem. U fluvastatinu a cerivastatinu je dvouuhlíkový spojovací řetězec mezi aromatickou a aktivní částí molekuly nenasycený. Všechny tři sloučeniny se aplikují ve formě svých solí.<sup>5</sup>

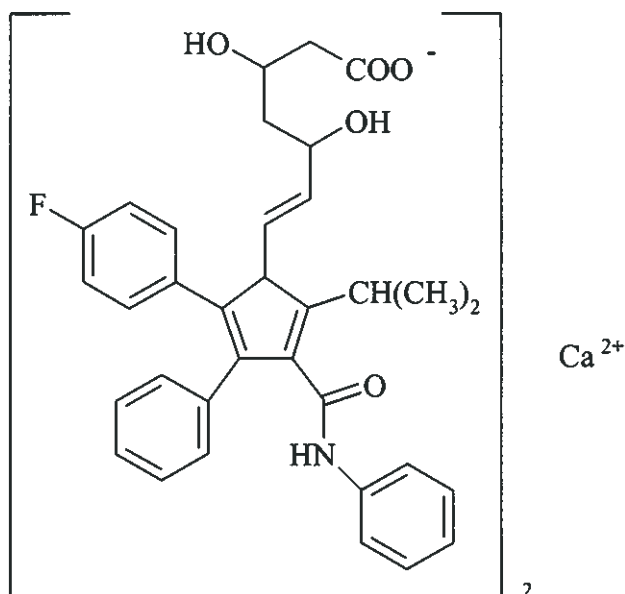


sodná sůl fluvastatinu



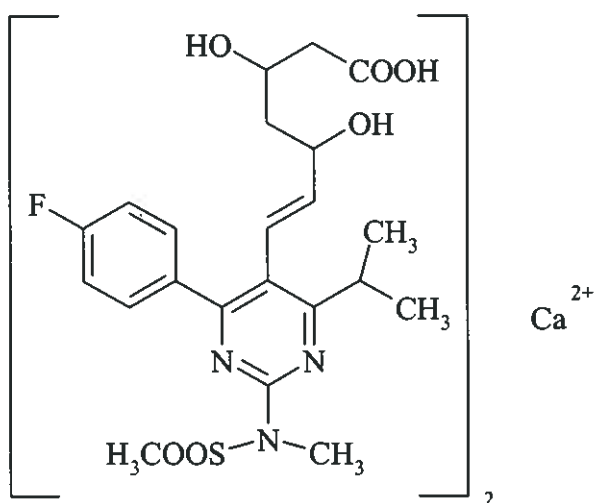
sodná sůl cerivastatinu





sodná sůl atorvastatinu

Rosuvastatin je nejnovějším statinem na českém trhu. Používá se ve formě kalciové soli. Stejně jako atorvastatin je rosuvastatin syntetická molekula a strukturou se vzdaluje semisyntetickým statinům. Díky polárním hydroxylovým a methylsulfonamidové skupině je molekula rosuvastatinu poměrně hydrofilní, což ovlivňuje její farmakokinetické vlastnosti.<sup>18</sup>

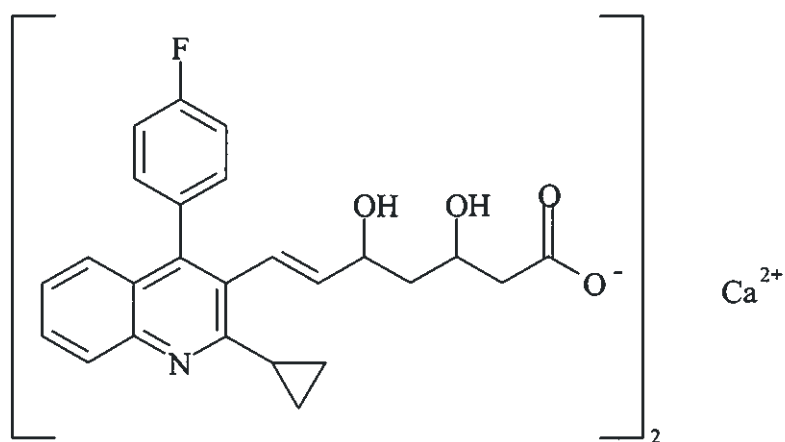


kalciová sůl rosuvastatinu

Nejmodernějším a vysoce účinným statinem, který se však zatím používá pouze v Japonsku, je pitavastatin. V Evropě, USA a Japonsku probíhá třetí fáze klinického zkoušení. Bylo zaznamenáno, že snižuje LDL cholesterol mnohem efektivněji než pravastatin,

simvastatin a atorvastatin. Stejně jako ostatní novější statiny je pitavastatin plně syntetickou sloučeninou. Jeho molekula obsahuje, stejně jako molekuly ostatních statinů, postranní řetězec podobný mevalonové kyselině nutný pro vazbu na aktivní místo enzymu. Postranním cyklopropylovým řetězcem se od ostatních statinů odlišuje.

Pitavastatin je poměrně lipofilní sloučeninou a velké rigidní hydrofobní molekuly stíní přístup HMG-CoA k HMG-CoA reduktáze. Proto je vazba pitavastatinu na HMG-CoA reduktázu velmi pevná, a to se odráží na efektivitě a farmakokinetice.<sup>19</sup>



kalciová sůl pitavastatinu

Pomocí rentgenové krystalografie bylo zjištěno, že rosuvastatin a pitavastatin mají z hlediska velikosti a tvaru molekul optimální podmínky pro vazbu na aktivní místo HMG-CoA reduktázy.<sup>19</sup>

### 3.2.2 Farmakokinetika a metabolismus statinů

Starší statiny (lovastatin, pravastatin a simvastatin) jsou získány modifikací extraktů hub. Novější statiny (fluvastatin, cerivastatin, atorvastatin, (p)itavastatin a rosuvastatin) jsou syntetické sloučeniny. Většina statinů má vysokou vazebnost na plazmatické bílkoviny (více než 95 %), pouze u pitavastatinu je to 90 % a u pravastatinu 50 %. Biologická dostupnost po perorálním podání se u jednotlivých statinů výrazně odlišuje. U všech statinů kromě pitavastatinu je nižší než 35 %, což poukazuje na skutečnost, že podléhají extenzivně tzv. „first-pass“ metabolismu. Současné podání jídla nemá na biologickou dostupnost těchto léků prakticky vliv, jen u lovastatinu podání jídla biologickou dostupnost prokazatelně zvyšuje. Kromě atorvastatinu (14 hod.) a rosuvastatinu (20 hod.) mají ostatní statiny krátký eliminační poločas, avšak hypolipidemický účinek není závislý na plazmatické koncentraci,

koreluje spíše s velikostí podané dávky, respektive s plazmatickými koncentracemi aktivních metabolitů. Lipofilita je někdy dávana do souvislosti s potenciální mytoxicitou. Lipofilní statiny by snad mohly snáz vstupovat do svalové buňky. Největší lipofilitu, která je vyjádřena pomocí rozdělovacího koeficientu ( $\log P$ ), mají simvastatin a lovastatin, zatímco pravastatin je nejhydrofilnější ze všech statinů.<sup>20</sup>

**Atorvastatin** je po perorálním podání rychle absorbován, maximální plazmatické koncentrace je dosaženo po 1-2 hodinách. Váže se asi z 98 % na plazmatické bílkoviny. Je metabolizován cytochromem P-450 (CYP), izoenzymem 3A4, z velké části na biologicky aktivní o- a p-hydroxylované metabolity.<sup>21</sup> Atorvastatin i jeho aktivní metabolity jsou vylučovány převážně do žluče. Eliminační poločas ( $t_{1/2}$ ) je 14 hodin pro atorvastatin a 9-32 hodin pro o-hydroxyatorvastatin. Jak vyplývá ze způsobu eliminace, při jaterní nedostatečnosti je plazmatická koncentrace atorvastatinu výrazně zvýšena, renální insuficience nemá na farmakokinetiku atorvastatinu vliv.<sup>7</sup>

**Fluvastatin** se po požití téměř úplně absorbuje (z 98 %), poté podléhá výraznému efektu prvního průchodu játry. Absolutní systémová biologická dostupnost je proto relativně nízká (24 %). Eliminační poločas je 1,2 hodin, vazebnost na plazmatické bílkoviny 98 %. Při dávkách vyšších než 20 mg není jeho farmakokinetika lineární. Je metabolizován CYP, převážně izoenzymem 2C9. Metabolizuje se hydroxylací, alkylací, beta-oxidací. Vzniklé metabolity nejsou aktivní. Z organismu je eliminován poměrně rychle, 95 % je vylučováno žlučí do stolice, 5 % se vylučuje renální cestou.<sup>21</sup>

**Lovastatin** je lakton, který se *in vivo* rychle hydrolyzuje přes CYP, izoenzym 3A4, na příslušnou hydroxykyselinu. Eliminační poločas se udává 2,5-3 hodiny, přibližně 10 % lovastatinu se vyloučí močí a 83 % stolicí. Lovastatin i jeho hydrolytický produkt se rychle a více než z 95 % váží na plazmatické proteiny. Při podání lovastatinu nalačno dosahuje plazmatická koncentrace aktivních metabolitů 2/3 hodnoty ve srovnání s podáním léku ihned po jídle.<sup>21</sup>

**Pravastatin** je po perorálním podání rychle absorbován, maximální plazmatická koncentrace je dosaženo za 1-1,5 hodiny. V průměru se vstřebává 34 % pravastatinu, biologická dostupnost je 17 %. Primární místo účinku je v játrech. Na rozdíl od ostatních statinů je hydrofilní a téměř není metabolizován CYP. Neinterferuje proto s léky, které jsou tímto cytochromem metabolizovány. Pravastatin se vylučuje stolicí (66 %) a ledvinami (20 %). Vazba na proteiny činí asi 50 % a jeho eliminační poločas je kolem 1,8 hodiny.<sup>21</sup>

**Simvastatin** je inaktivní lakton, hydrolyzou se mění na odpovídající hydroxykyselinu, která je vlastní aktivní substancí. Vazba na plazmatické proteiny je okolo 95 %. Simvastatin

je vychytáván v játrech, kde podléhá výraznému „first pass efektu“. Je metabolizován přes CYP, izoenzym 3A4, vylučován především do žluči a plazmatická koncentrace aktivní látky je proto nízká. Maximální koncentrace v plazmě je dosažena mezi 1-3 hodinami. V plazmě lze stanovit několik aktivních metabolitů.<sup>21</sup>

**Rosuvastatin** je syntetický statin, podávaný ve formě kalciové soli. Svými vlastnostmi je blízký pravastatinu – je relativně hydrofilní a je jen minimálně metabolizován systémem CYP, zejména izoenzymem 2C9. Po podání je rychle absorbován vrcholu koncentrace v krvi dosahuje za 3-5 hodin. Eliminační poločas má nejdelší ze všech statinů (20 hodin), biologická dostupnost je asi 20 %. Prakticky nemá aktivní metabolity, přibližně z 10 % je vylučován močí, z 90 % játry.<sup>21</sup>

**Pitavastatin (itavastatin, nisvastatin)** je zatím nejnovějším statinem. Jedná se o syntetickou sloučeninu, která byla uvedena zatím pouze na japonský trh, a to v červenci 2003. V Evropě a USA je momentálně ve 3. fázi klinického hodnocení. Má nejvyšší biologickou dostupnost ze všech statinů (>60 %) a poměrně dlouhý eliminační poločas (11 hodin). Dalším důležitým farmakokinetickým aspektem je jeho jaterní metabolismus, který je minimální (jako u pravastatinu a rosuvastatinu) a probíhá přes CYP, izoenzym 2C9. Tato skutečnost je důležitá z hlediska nízkého rizika lékových interakcí na CYP a s tím souvisejícím zvýšeným rizikem nežádoucích účinků, zejména myopatie a rhabdomyolýzy.<sup>19</sup>

Přehled základních farmakokinetických parametrů všech statinů uvádí tabulka č. 3.

Tabulka č. 3 Základní farmakokinetické a další parametry statinů<sup>19</sup>

statin	atorvastatin	fluvastatin	lovastatin	pitavastatin	pravastatin	rosuvastatin	simvastatin
původ	syntetický	syntetický	mikrobiální	syntetický	semi-syntetický	syntetický	semi-syntetický
proléčivo	ne	ne	ano	ne	ne	ne	ano
log P	1,11	1,27	1,70	1,49	-0,84	-0,33	1,60
absorpce (%)	30	98	31	80	37	50	65-85
biologická dostupnost (%)	12	10-35	<5	>60	17	20	<5
vliv potravy na absorpci (%)	ano* (-13)	ano* (-15- (25))	ano (+50)	ne	ano* (-30)	ne	ne
vazba na plaz. bílkoviny (%)	>98	>98	96-98,5	96	43-54	88	>95
t <sub>max</sub>	2,0-4,0	0,5-1,5	2,8	0,5-0,8	0,9-1,6	3	1,3-2,4
t <sub>1/2</sub>	14	0,5-2,3	2,5-3,0	11	0,8-3,0	20	1,9-3,0
renální exkrece (%)	2	5	10	<2	20	10	13
jaterní metabolismus	CYP3A4	CYP2C9	CYP3A4	CYP2C9 minimální	CYP3A4 minimální	CYP2C9 minimální	CYP3A4
metabolity	ano (aktivní)	ano (zejm. inaktivní)	ano	ne	ano (zejm. inaktivní)	ne	ano
dávkovací rozmezí (mg)	10-80	20-80	20-80	1-4	20-40	5-40	10-40

\* není klinicky významné

### 3.2.3 Účinky statinů

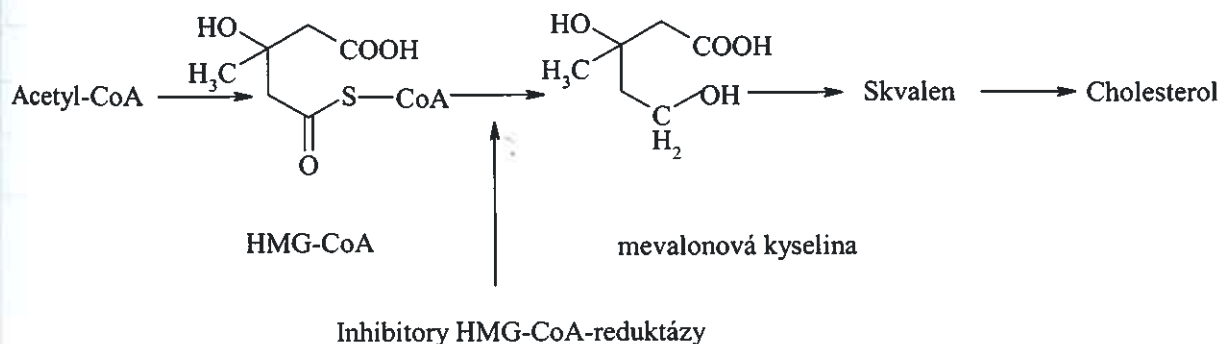
#### 3.2.3.1 Lipidové účinky statinů

Léčba dyslipidemií patří mezi největší úspěchy medicíny posledních deseti až dvaceti let. Zásah do metabolismu lipidů pomáhá zvládat pandemii chorob na podkladě aterosklerózy. Zatím nejúčinnější cestou, jak ovlivnit nepříznivé hodnoty lipidového spektra, zejména hladinu LDL cholesterolu, je blokáda syntézy cholesterolového jádra.<sup>9</sup>

Syntéza cholesterolu *in vivo* je složitý proces zahrnující více než 25 kroků. Rychlost celého procesu je určována přeměnou 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzymu A (HMG-CoA) na mevalonovou kyselinu. Tato přeměna je katalyzována 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reduktázou (HMG-CoA reduktázou). Je-li tento enzym inhibován, syntéza cholesterolu se zastaví nebo výrazně zpomalí (viz. obrázek č.8).<sup>5</sup>

Statiny (některé až po hydrolyze laktonu na hydroxykyselinu) mají podobnou část molekuly jako HMG-CoA, který je přirozeným substrátem enzymu, a kompetují o vazbu na aktivní místo enzymu. Snížení nitrobuněčné syntézy cholesterolu vede k buněčnému deficitu cholesterolu, což má za následek zvýšenou expresi LDL receptorů na buněčné membráně všech buněk, především však hepatocytů. Zvýšená syntéza a zvýšení aktivity LDL receptorů vedou k urychlenému vychytávání LDL cholesterolu z plazmy.<sup>22</sup>

Obrázek č. 8 Schéma mechanismu účinku statinů<sup>5</sup>



Pro jednotlivé statiny je vztah dávka-účinek (snížení LDL) různý. Klinický účinek se také liší u jednotlivých pacientů. Zdá se, že účinnost statinů závisí na jejich působení na geneticky variabilní transferové proteiny esteru cholesterolu a hepatickou lipázu.<sup>20</sup>

### Statiny a LDL cholesterol

Jak vyplývá z nastíněného mechanismu účinku statinů, ovlivňují tato hypolipidemika zejména hladinu LDL cholesterolu. Účinky statinů na hladinu LDL cholesterolu byly nejdříve testovány při dávce 1 mg denně. Bylo zaznamenáno snížení hladiny cholesterolu přibližně o 10 %. Postupně pak bylo stanoveno dávkovací rozmezí pro jednotlivé konkrétní statiny. Účinek všech statinů se řídí tzv. „pravidlem 5-7“. To říká, že největší účinek na snižování LDL má tzv. základní dávka, která je pro každý statin individuální, a každé další zdvojnásobení dávky vede ke snížení LDL už jen o 5-7 %.<sup>20</sup> Za základní dávku lze z tohoto pohledu považovat 5 mg rosuvastatinu, 10 mg atorvastatinu, 10 mg simvastatinu, 20 mg lovastatinu a pravastatinu, 40 mg fluvastatinu. Násobení dávky statinů tedy nevede k násobení účinku na LDL cholesterol, ale dochází ke zvyšování rizika vedlejších účinků a nákladů na léčbu.<sup>21</sup>

**Tabulka č. 4** Pokles koncentrace LDL cholesterolu po podání statinů v závislosti na dávce<sup>19</sup>

denní dávka v mg	10	20	40	80
<b>snížení LDL cholesterolu v %</b>				
atorvastatin	-37	-42	-47	-51
simvastatin	-28	-35	-39	-45
lovastatin		-24	-30	-40
pravastatin	-20	-25	-29	
fluvastatin		-8	-17	22
rosuvastatin	-47	-53	-54	
dávka v mg	1	2	4	8
<b>snížení LDL cholesterolu v %</b>				
pitavastatin	-34	-42	-47	-55

Nejúčinnější se zdají být dva nejnovější statiny - pitavastatin a rosuvastatin. V některých studiích byl zaznamenán pokles LDL po podávání 8 mg pitavastatinu až o 65 %, avšak rozsáhlé klinické studie s pitavastatinem zatím teprve probíhají.<sup>19</sup> Obrázek č. 9 znázorňuje výsledky studie STELLAR, ve které byla porovnávána účinnost rosuvastatinu s atorvastatinem, simvastatinem a pravastatinem.<sup>6</sup>

### Statiny a triglyceridy

Vliv statinů na snižování triglyceridů není tak výrazný jako je tomu u LDL cholesterolu, uvádí se pokles přibližně o 5-20 %, přesto lze tohoto účinku využít při léčbě kombinované hyperlipidémie v tom případě, že převažují zvýšené hladiny LDL. Tam, kde převažuje zvýšená hladina triglyceridů, je vhodnější použití jiných hypolipidemik, zejména pak fibrátů.<sup>23</sup>

Všechny statiny snižují hladinu triglyceridů jednak proporcionálně k jejich efektu na LDL a apolipoprotein B, a také k výchozí hladině triglyceridů. Míra jejich účinku je závislá na rostoucí expresi LDL-receptorů na povrchu hepatocytů a jiných buněk, která je odpovědí na pokles hladiny intracelulárního cholesterolu. Z toho vyplývá i skutečnost, že je jejich použití limitováno u pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolémií. Tito pacienti mají nulové alely nezprostředkující syntézu LDL-receptorů, a nebo mají porušený transport LDL-receptorového proteinu z endoplazmatického retikula do Golgiho aparátu na glykosylaci, a nemohou se tak uplatnit.<sup>20</sup>

Z výsledků několika studií vyplývá, že některé statiny mohou u pacientů s triglyceridemií nad 3 mmol/l snižovat hladiny triglyceridů o více než 20 %. Konkrétně se jedná o atorvastatin v dávce 80 mg denně (-31 %, studie GREACE 2002<sup>24</sup>), fluvastatin 80 mg denně v tabletách s řízeným uvolňováním (-31 %, studie FLUENT 1994<sup>25</sup>), rosuvastatin 40 mg (-26,1 %, studie STELLAR-viz. obrázek č. 9).

### Statiny a apolipoprotein B

Zdá se, že intracelulární působení statinů zahrnuje ovlivnění genu pro apolipoprotein B, což vede ke zmenšení podílu cholesterolu inkorporovaného do hydrofobní části lipoproteinu. Apolipoprotein B se tvoří v nadbytku a každý, který nevytvoří stabilní komplex s cholesterolem, je destruován v proteozomech.<sup>20</sup>

### Statiny a HDL cholesterol

HDL cholesterol je zcela nezávislý faktor, inverzně korelující s rizikem aterotrombotických příhod. HDL má vedle hlavní transportní funkce i další funkce. Zvyšuje dostupnost řady biologicky důležitých působků, jako je endoteliální relaxační faktor či prostacyklin, upravuje endoteliální dysfunkci, působí protizánětlivě, tj. brání průniku leukocytů do subendoteliálního prostoru, inhibuje apoptózu a aktivaci proteinu C a S inhibuje sekundární hemostázu. Z analýzy řady studií vyplývá, že vzestup HDL cholesterolu o každé procento je spojen s 2-3% poklesem výskytu ICHS.<sup>12</sup>



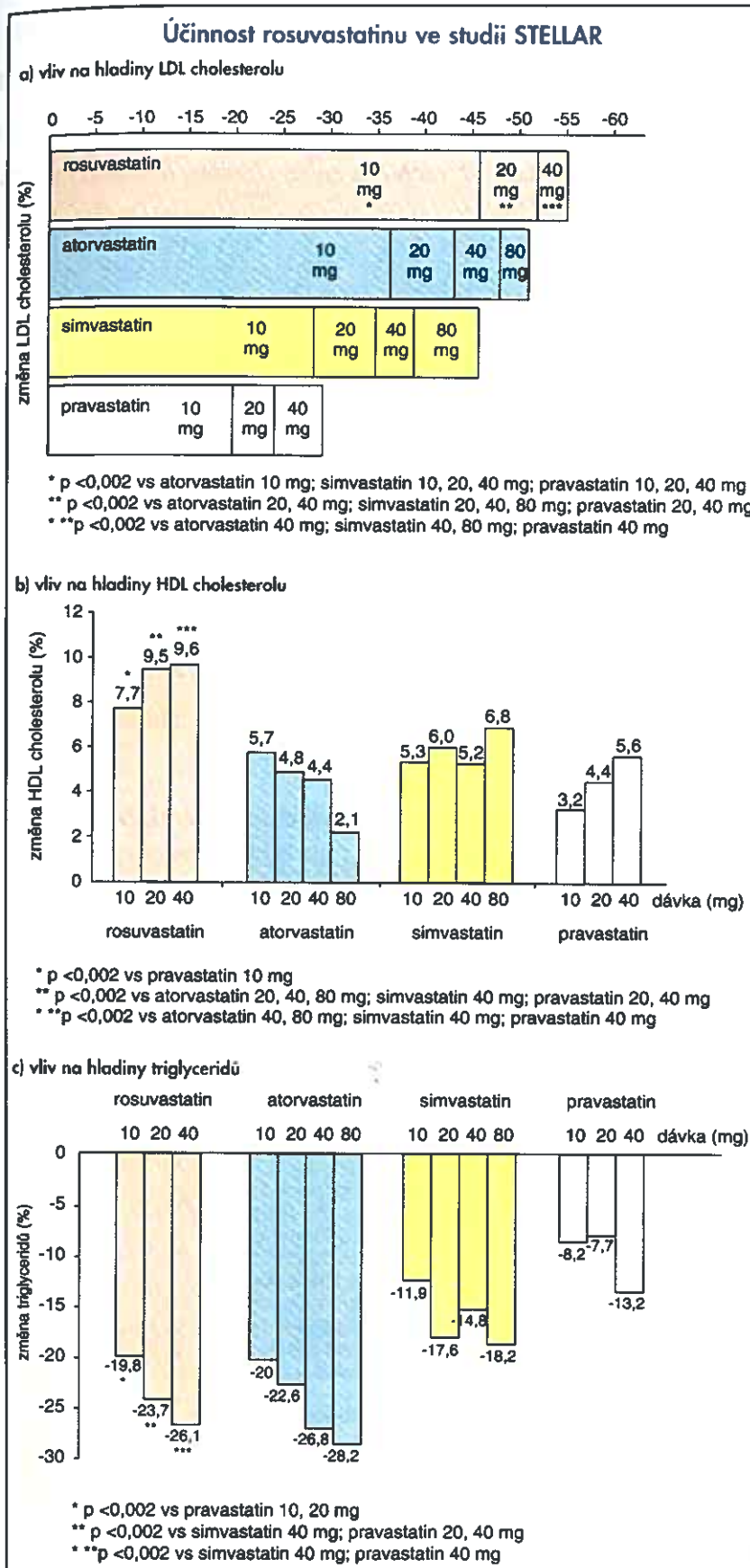
Statiny mají schopnost v malé míře zvyšovat HDL. U pacientů s nižšími hladinami HDL je zvýšení HDL výraznější. Determinanty tohoto účinku jsou specifické pro jednotlivé statiny liší se od těch, které platí pro triglyceridy. Ovšem ve studii The Curves mělo podávání 80 mg atorvastatinu denně za následek naopak snížení hladin HDL a apolipoproteinu A-1, stejně tak došlo k poklesu HDL po podávání 40 mg fluvastatinu, zatímco podávání nižších dávek těchto statinů a všech testovaných dávek ostatních statinů mělo opačný efekt. Mechanismus účinku statinů při zvyšování HDL není zatím plně objasněn, ale je pravděpodobné, že statiny zasahují do genové transkripce a fosforylace jaderných receptorů PPAR- $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ ), a to ovlivněním syntézy izoprenoidových intermediátů z cholesterolu přes Rho kinázu.<sup>20</sup> Tabulka č. 5 uvádí výsledky studie CURVES s ohledem na ovlivnění hladiny HDL jednotlivými statiny, a to v závislosti na podávané dávce.

**Tabulka č. 5** Vliv podávání statinů na HDL v závislosti na dávce (The CURVES Study)<sup>26</sup>

dávka v mg	10	20	40	80
<b>Zvýšení HDL cholesterolu v %</b>				
atorvastatin	+5,5	+5,1	+4,8	-0,18
pravastatin	+9,9	+3,0	+6,2	
simvastatin	+6,8	+5,5	+9,6	
fluvastatin		+0,9	-3,0	
lovastatin		+7,3	+4,6	+8,0

Efektivita snižování LDL, TG a zvyšování HDL cholesterolu po podání rosuvastatinu, v porovnání s atorvastatinem, simvastatinem a pravastatinem, byla hodnocena ve studii STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses of Rosuvastatin). Výsledky znázorňuje obrázek č. 9.<sup>6</sup>

Obrázek č. 9 Porovnání účinnosti statinů ve studii STELLAR<sup>6</sup>

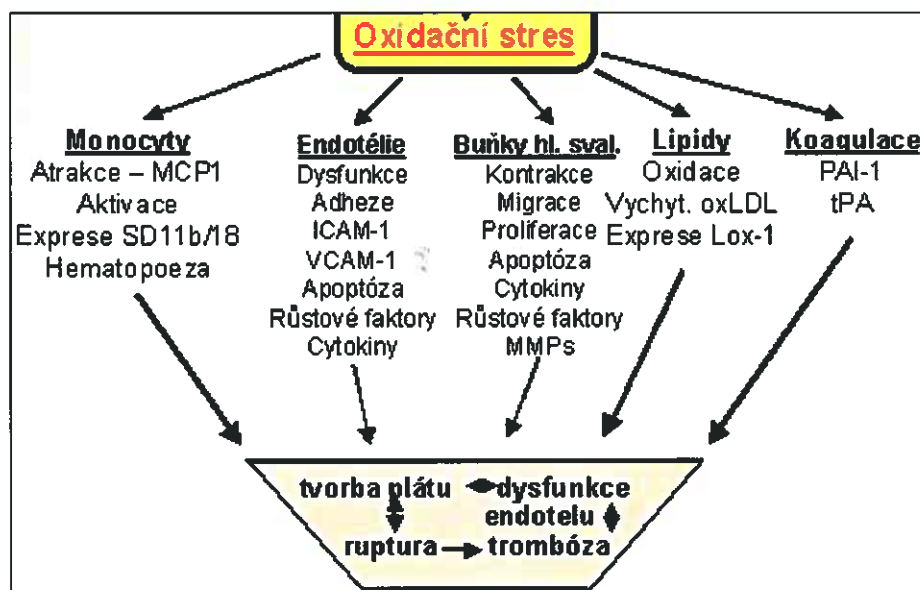


### 3.2.3.2 Nelipidové účinky statinů (pleiotropní účinky)

Statiny jsou v širokém měřítku předepisovány jako léky pro snížení hladiny cholesterolu a prevenci aterosklerózy.<sup>27</sup> Práce publikované v poslední době naznačují, že redukce plazmatických hladin lipidů není zřejmě jediným důvodem výrazného klinického prospěchu z podávání statinů. Bylo zjištěno, že pacienti léčení statiny měli významně nižší riziko koronárních příhod než pacienti léčení jinými hypolipidemiky, i přes srovnatelný pokles sérové hladiny cholesterolu. Navíc snížení kardiovaskulární morbidity a mortality účinkem statinů se v klinických studiích manifestovalo již během prvních dvou let terapie, což je dlouho předtím, než je prokazatelná regrese aterosklerotických plátů.<sup>8</sup>

Jak již bylo uvedeno, na patogenezi aterosklerózy se podílí komplex po sobě jdoucích událostí, na jehož počátku je poškození endotelu a následný rozvoj chronického zánětlivého procesu poškozené cévní stěny. To vede k oxidačnímu stresu, který má za následek kaskádu dějů vedoucích až k trombóze (obrázek č. 10). Ukázalo se, že statiny mohou ovlivňovat rozvoj endoteliální dysfunkce a zánětu a následné trombogeneze mechanismy nezávislými na jejich hypolipidemickém působení. Tyto nelipidové mechanismy mohou přispívat ke snížení výskytu kardiovaskulárních příhod a vysvětlovat časný klinický přínos statinů.<sup>11</sup>

Obrázek č. 10 Schéma rozvoje aterogeneze jako důsledku oxidačního stresu<sup>11</sup>



Pozn. oxidační stres podporuje uvedené procesy a syntézu uvedených látek

V současné době jsou publikovány experimentální i klinické práce prokazující významné účinky statinů na zánětlivou reakci, endoteliální dysfunkci, tvorbu trombů, stabilitu plátů, inzulinovou rezistenci a kostní formaci, což jsou mechanismy a procesy uplatňující se

v patofyziologii aterosklerózy, cévní mozkové příhody, demence, osteoporózy nebo diabetes mellitus. Tyto vlastnosti statinů by mohly významně rozšířit spektrum známých farmakodynamických účinků statinů, a navíc umožnit jejich využití v jiných než kardiovaskulárních indikacích.<sup>8</sup> Tato práce se však, vzhledem ke svému cíli, zaměří pouze na ty pleiotropní účinky statinů, které se týkají ovlivnění kardiovaskulární morbidity a mortality.

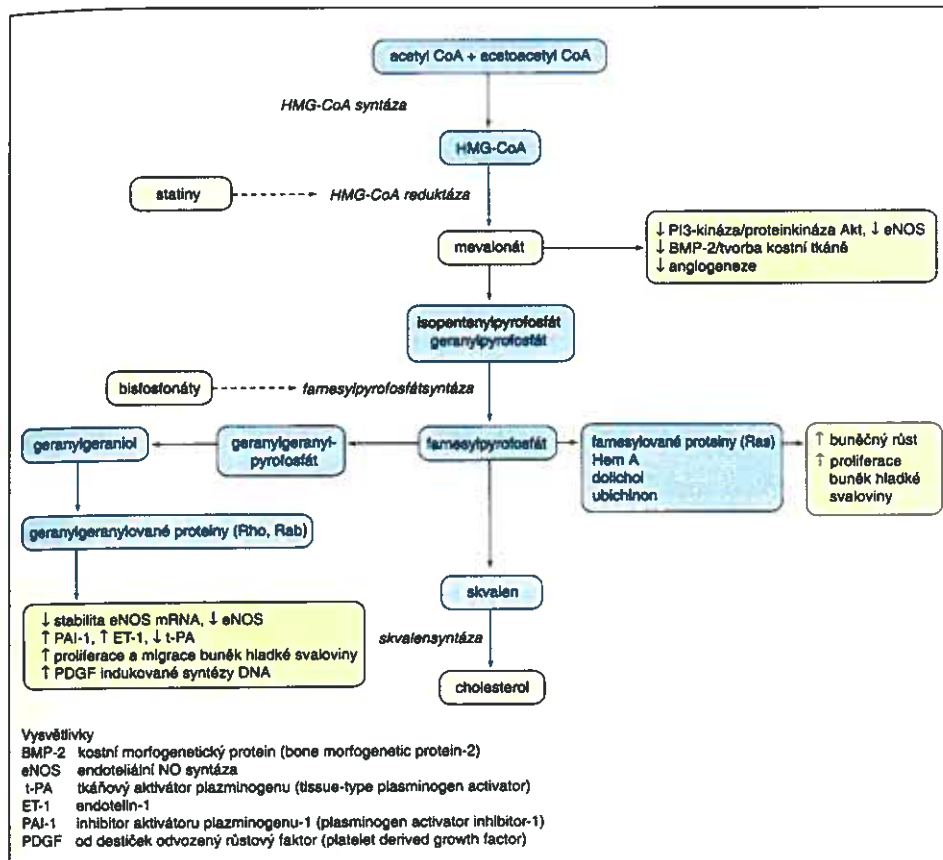
#### **3.2.3.2.1 Přehled hlavních mechanismů**

##### ***Inhibice syntézy isoprenoidů***

Zdá se, že mnoho z tzv. pleiotropních účinků statinů souvisí s jejich schopností inhibovat biosyntézu isoprenoidních derivátů mevalonátu, jako je farnesylpyrofosfát (FPP) a geranylgeranylpyrofosfát (GGPP). Tento mechanismus je tedy zcela nezávislý na intracelulární syntéze cholesterolu. Syntézu cholesterolu a isoprenoidních derivátů mevalonátu znázorňuje obrázek č. 11.<sup>8</sup>

Isoprenoidy jsou důležité pro posttranslační modifikaci mnoha proteinů, které se účastní intracelulární transdukce signálu, včetně malých GTP vázajících proteinů, které hrají klíčovou roli v regulaci buněčného růstu a diferenciaci, genové expresi, buněčné migraci a dalších důležitých dějích. Pro aktivaci většiny těchto malých GTP vázajících proteinů je nutná geranylgeranylace (např. Rho, Rac, Rab, Rap), farnesylace je potřeba pro aktivaci Ras.<sup>28</sup>

Obrázek č. 11 Schéma syntézy cholesterolu a isoprenoidních derivátů mevalonátu<sup>8</sup>



### Inhibice CETP

Jiný mechanismus nelipidových účinků statinů předpokládá ovlivnění aktivity enzymu CETP (cholesterylester transfer protein), což je enzym, který katalyzuje esterifikaci při tvorbě VLDL a LDL. Tento mechanismus byl prokázán u simvastatinu a pravastatinu. Uvedené statiny snižovaly aktivitu CETP u normolipidemických jedinců a pacientů s různými formami hyperlipoproteinémie. Mechanismus odpovědný za tento účinek není známý, ale předpokládá se, že zprostředkuje, vedle účinků na metabolismus lipidů, některé další účinky statinů. Již byl prokázán signifikantní vztah mezi odlišnostmi v genové lokaci CETP a progresí koronární aterosklerózy. Navíc se zdá, že přítomnost stejné varianty genů DNA CETP predikuje u mužů s koronárním srdečním onemocněním prospěch z léčby statiny.<sup>28</sup>

### Vazba na LFA-1

Odlíšným mechanismem působení statinů nezávislým na jejich schopnosti inhibovat HMG-CoA reduktázu, je přímá vazba na specifické místo leukocytů (LFA-1, lymphocyte function associated antigen-1), což souvisí s jejich protizánětlivým působením. U některých statinů bylo prokázáno, že působí preventivně proti LFA-1 zprostředkované adhezi a ko-stimulaci lymfocytů.<sup>28</sup>

### 3.2.3.2.2 Ovlivnění endoteliální dysfunkce

Endoteliální dysfunkce je dnes považována za významnou úvodní fázi aterosklerózy a její závažnost predikuje následné akutní příhody u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Příčiny endotelové dysfunkce vedoucí k ateroskleróze zahrnují hemodynamickou zátěž, zvýšení hladin a modifikaci LDL částic, tvorbu reaktivních forem kyslíku a dusíku, zvýšený arteriální tlak, diabetes mellitus, genové alterace kódující progresi zánětlivé a reparační odpovědi, zvýšenou hladinu homocysteinu a také přítomnost infekčních agens.<sup>11</sup>

Dysfunkce endotelu, způsobená těmito vlivy, vede ke kompenzační odpovědi, která mění normální homeostatické vlastnosti cévního endotelu. Zvyšuje se adhezivita endotelových buněk k leukocytům nebo krevním destičkám, roste permeabilita cévní stěny. Endotelie získávají prokoagulační vlastnosti namísto antikoagulačních, zvyšuje se produkce vazoaktivních molekul, cytokinů, chemokinů a růstových faktorů.<sup>11</sup>

Ze studií posledních několika let je známo, že cévní endotel vykazuje u pacientů s hypercholesterolémií a s dosud koronarograficky normálními tepnami známky endoteliální dysfunkce. Ta se projevuje poruchou relaxace závislé na intaktním endotelu. Lze ji prokázat testováním reakce cév na stoupající koncentrace acetylcholinu. Zatímco u intaktního endotelu stoupá dilatace cévy se stoupající koncentrací acetylcholinu, u cévy s endoteliální dysfunkcí dochází ke ztrátě této dilatace a céva může reagovat až vazokonstrikcí. Naproti tomu reakce na nitráty zůstává zachována i u cév s endoteliální dysfunkcí.<sup>1</sup>

#### Endotelová NO-syntáza (eNOS)

Koronární cévy při endoteliální dysfunkci reagují vazokonstrikcí na podněty, na něž zdravé koronární tepny reagují vazodilatací, např. cvičení, chladový podnět, stresový podnět. Jak ukázaly opakované studie v posledních deseti letech, lze u nemocných s hypercholesterolémií normalizovat endoteliální dysfunkci intenzivní hypolipidemickou léčbou.<sup>1</sup> Centrální roli při tom hraje pravděpodobně zlepšení integrity a funkce endotelu. Podobně jako oxidované LDL jsou aterogennější než normální cirkulující LDL, inhibují tyto modifikované lipoproteiny také více relaxaci koronárních arterií.<sup>4</sup>

Dysfunkce endotelu je v těsném vztahu s lokálním nedostatkem oxidu dusnatého (NO) uvolňovaného endotelem a zvýšenou produkcí superoxidových aniontů, které degradují NO, dříve než dosáhne cílových buněk cévní hladké svaloviny.<sup>7</sup>

Bylo prokázáno, že statiny působí preventivně proti hypoxii indukované „down regulací“ endotelové NO-syntázy (eNOS) v humánních endoteliálních buňkách, a to stabilizací mRNA eNOS, což ve výsledku vede ke zvýšené produkci NO těmito buňkami.

Dále zjistili, že tento účinek je způsoben ovlivněním posttranskripčních mechanismů, které jsou zprostředkovány inhibicí biosyntézy GGPP a následné inhibicí geranylgeranylace malých vazebných proteinů Rho.<sup>28</sup>

Yasuko Kureishi a kol. (2000) v pokusech *in vitro* zjistili, že simvastatin aktivuje Akt (proteinkinázu B), která aktivuje fosforylací eNOS, a tak zvyšuje produkci NO v endoteliálních buňkách.<sup>27</sup>

Bylo též zjištěno, že pro aktivaci Akt je nutná účast fosfatidylinositol 3-kinázy (PI3-kinázy). Normálně je aktivita PI3-kinázy inhibována mevalonátem, takže pokles koncentrace mevalonátu způsobený statiny vede ke zvýšení aktivity PI3-kinázy. PI3-kináza fosforyluje Akt a ta pak následně fosforyluje eNOS, čímž dochází ke zvýšení syntézy NO. Zvýšení aktivity eNOS a zvýšení syntézy NO nevede jen k vazodilataci, ale má ještě další prospěšné a vazoprotektivní účinky: inhibice aterogeneze, inhibice aktivace a agregace destiček, útlum apoptózy endoteliálních buněk a podpora angiogeneze.<sup>20</sup>

Aktivace Akt simvastatinem nebo pravastatinem v podmínkách *in vitro* vedla k 1,7-násobnému zvýšení tvorby NO a k novotvorbě kapilár a současně inhibovala apoptózu endotelových buněk v kultuře. Rozsah těchto účinků byl přímo úměrný míře aktivace Akt. Simvastatin aktivoval Akt a navodil angiogenezi také v ischemických končetinách pokusných normocholesterolemických zvířat. To je další důkaz pro názor, že popsaný mechanismus je odlišný od hypolipidemického účinku statinů.<sup>27</sup>

Jiným nedávno objeveným mechanismem může být „down-regulace“ celulórní exprese caveolinu-1, který inhibuje aktivaci eNOS tvorbou komplexu s tímto enzymem. Zajímavé je, že tento inhibiční efekt byl pozorován při výrazně nižších koncentracích (0,01  $\mu\text{M}$ ) atorvastatinu, než jaké koncentrace byly nutné pro ovlivnění exprese eNOS (10  $\mu\text{M}$ ).<sup>28</sup>

### Syntéza endotelinu-1

Vaskulární reaktivita je velmi komplexní a zahrnuje vedle NO i mnoho dalších faktorů. Jedním z nich je endotelin-1 (ET-1), což je peptid syntetizovaný endoteliálními buňkami, který má významnou roli jako regulátor vazokonstrikce. Význam ET-1 v rozvoji endoteliální dysfunkce byla dobře objasněna v nedávných studiích s hypercholesterolemickými a hypertenzními jedinci, které prokázaly, že antagonisté endotelinového receptoru působí preventivně proti rozvoji endoteliální dysfunkce. Navíc antagonizace endotelinového receptoru vedla u apolipoprotein E- a LDL receptor- deficientních myší k redukci aterogeneze. Vaskulární ET-1 je inhibován NO uvolňovaným endoteliálními buňkami. Lze tedy říci, že statiny přes zvýšení syntézy NO, inhibují účinek ET-1. Avšak *in*

*in vitro* na endoteliálních buňkách aorty bylo také zjištěno, že jak simvastatin, tak atorvastatin snižují expresi mRNA pre-pro-endotelinu-1 a syntézu ET-1 v závislosti na koncentraci a délce podávání. Tento efekt byl zvrácen přidavkem mevalonátu, nikoliv přidavkem cholesterolu. Následně se ukázalo, že esenciální pro genovou expresi pre-pro-endotelinu-1 je geranylgeranylace a přítomnost Rho proteinů, což podporuje hypotézu inhibice syntézy isoprenoidních intermediátů jako hlavního mechanismu působení statinů při regulaci syntézy ET-1.<sup>28</sup>

### **3.2.3.2.3 Protizánětlivý a imunomodulační účinek statinů**

Ateroskleróza, dříve považovaná za „bland lipid storage disease“ (prosté hromadění tuků), je podle současných názorů děj spojený se zánětlivou reakcí stěny cévní. Svědčí o tom obecné markery zánětu, především C-reaktivní protein (CRP).<sup>29</sup>

Je známo, že zvýšené hladiny C-reaktivního proteinu (CRP), což je klasický reaktant akutní fáze a citlivý marker zánětu, může předurčovat riziko rozvoje infarktu myokardu.<sup>28</sup> V subanalýze studie AFCAPS/TextCAPS, se hledalo vysvětlení skutečnosti, že lovastatin snižuje riziko výskytu koronární příhody i u osob s normální koncentrací LDL cholesterolu v krvi (3,87 mmol/l). Výsledky této analýzy hovoří pro vliv lovastatinu na ovlivnění zánětlivé reakce v průběhu aterogeneze. Bylo pozorováno, že lovastatin snižuje hladinu CRP o 14,8 %. Lovastatin byl účinný jen u podskupiny osob, které měli normální hladinu LDL cholesterolu, ale koncentraci C-reaktivního proteinu v krvi vyšší, nikoliv u podskupiny, kde byly obě koncentrace nízké. A dále byl účinný u pacientů s vyšší koncentrací LDL cholesterolu bez zvýšení koncentrace C-reaktivního proteinu a při zvýšení koncentrací LDL cholesterolu a C-reaktivního proteinu.<sup>29</sup>

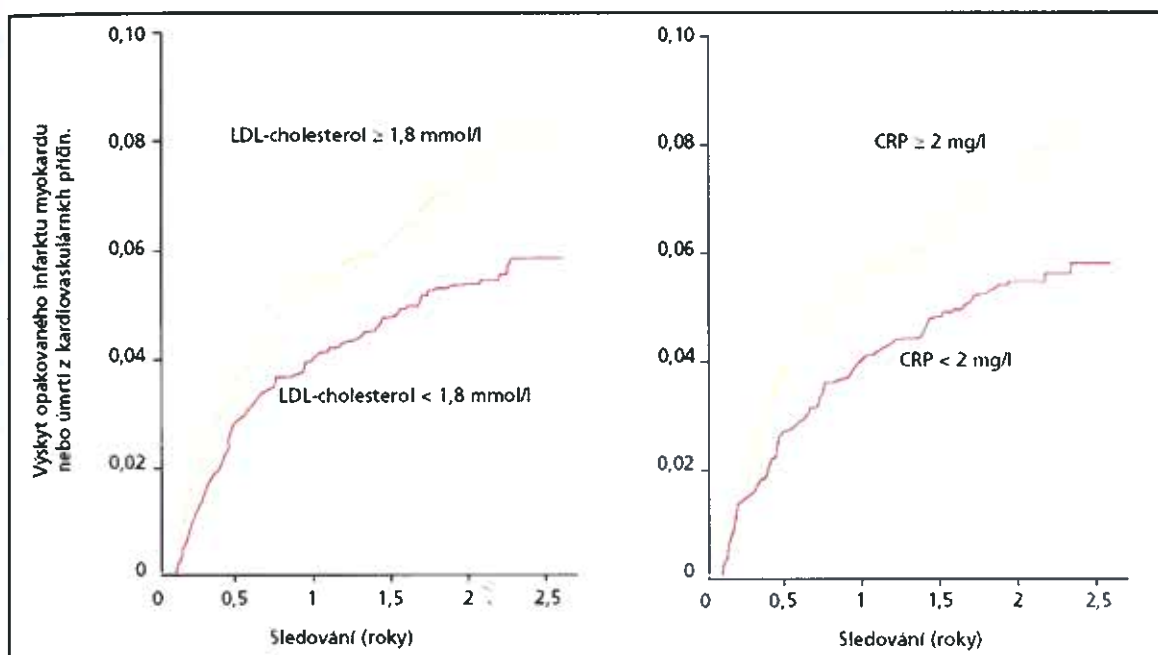
V jiné studii, do které bylo zahrnuto celkem 3 745 pacientů s akutním koronárním syndromem, byla zkoumána spojitost mezi koncentracemi LDL cholesterolu a CRP dosaženými po léčbě atorvastatinem 80 mg denně nebo pravastatinem 40 mg denně a rizikem opakování infarktu myokardu nebo úmrtí z koronárních příčin. Pacienti, u kterých léčba statiny snížila koncentraci LDL cholesterolu na méně než 1,8 mmol/l, měli nižší podíl koronárních příhod ve srovnání s pacienty s vyššími koncentracemi LDL cholesterolu (2,7 vs 4 příhody na 100 osob za rok). Identický rozdíl byl zjištěn mezi pacienty s koncentrací CRP nižší než 2 mg/l po léčbě statiny a pacienty s vyššími koncentracemi CRP (2,8 vs 3,9 příhod na 100 osob za rok). U osob s koncentracemi LDL cholesterolu vyššími než 1,8 mmol/l po léčbě byl podíl opakovaných koronárních příhod 4,6 na 100 osob za rok (pacienti s koncentracemi CRP vyššími než 2 mg/l) a 3,2 koronárních příhod na 100 osob za rok



(pacienti s koncentracemi CRP nižšími než 2 mg/l). U pacientů s hodnotou LDL cholesterolu pod 1,8 mmol/l byl poměr koronárních příhod vztažený k hodnotě CRP 3,1 a 2,4 příhod na 100 osob za rok. Osoby s koncentracemi LDL cholesterolu nižšími než 1,8 mmol/l a CRP nižší než 1 mg/l po léčbě statiny měli nejmenší riziko opakování koronární příhody (obrázek č. 12).<sup>30</sup>

Protože pacienti s nižšími koncentracemi CRP po léčbě statiny vykazují lepší klinické výsledky než pacienti s vyššími koncentracemi CRP, bez ohledu na hodnoty LDL cholesterolu, byl vyvozen závěr, že strategie snižování kardiovaskulárního rizika statiny by měla zahrnovat nejen monitorování LDL cholesterolu, ale také monitorování CRP.<sup>30</sup>

**Obrázek č. 12** Kumulativní incidence infarktu myokardu nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin vztažená na koncentrace LDL-cholesterolu a C-reaktivního proteinu (CRP)<sup>30</sup>



Klíčovou roli při rozvoji zánětu spojeného s aterogenezí má interakce krevních leukocytů s cévním endotelem. Při hypercholesterolémii je prokazatelně zvýšená adheze leukocytů na endoteliální buňky („leukocyte-endothelial cell adhesion,“ LECA), experimentálně je ji možno navodit podáváním oxidovaných LDL. Zvýšená LECA má za následek zvýšenou expresi adhezivních molekul, jako jsou P-selektin a intracelulární adhezivní molekuly (ICAM-1), na povrchu endoteliálních buněk. Je známo, že pokles bazální syntézy NO endoteliálními buňkami je spojen se zvýšením exprese adhezivních molekul na povrchu endoteliálních buněk.<sup>28</sup>

Před několika lety bylo v experimentu na hypercholesterolemických potkanech prokázáno, že fluvastatin signifikantně zeslabuje LECA jako odpověď na platelet activating factor (PAF) a leukotrienu B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), oba působí prozánětlivě aktivací leukocytů. Tento účinek byl nezávislý na změně hladiny cholesterolu. U simvastatinu bylo prokázáno snížení LECA u apolipoprotein-E deficientních hypercholesterolemických myších, a to nezávisle na hladině lipidů. V nedávné době byly tyto poznatky rozšířeny o výsledek experimentu *in vivo* na normocholesterolemických potkanech. V tomto experimentu byla pozorována signifikantní redukce LECA způsobená podáváním simvastatinu, která byla minimálně z části způsobená inhibicí „up regulace“ P-selektinu na endoteliálních buňkách. Navíc se ukázalo, že pro adhezi leukocytů k endoteliální stěně jsou nepostradatelné GTP-vázající proteiny Rho. Protože, jak již bylo uvedeno, pro aktivaci Rho je nutná geranylgeranylace tohoto proteinu, předpokládá se, že statiny navozená inhibice LECA je aspoň částečně zprostředkována inhibicí geranylgeranylace Rho.<sup>28</sup>

Zdá se, že statiny mají vedle protizánětlivého účinku na endoteliální adhezivní molekuly podobný efekt i na leukocytární adhezivní molekuly. Fluvastatin inhibuje adhezivní interakci mezi monocyty a humánními endoteliálními buňkami umbilikální vény, a to snížením exprese LFA-1 a ICAM-1 na monocytech. U lovastatinu byla navíc zjištěna schopnost snižovat povrchovou expresi CD11b, což je spojeno s poklesem adheze monocytů na endoteliální buňky, zprostředkovanou CD11b. Přídavek mevalonátu, avšak ne LDL, vedl ke zvrácení tohoto účinku.<sup>28</sup>

Po podání některých statinů bylo pozorováno snížení produkce prozánětlivých cytokinů. V jedné ze studií byl zaznamenána inhibice sekrece IL-6 zprostředkované přes Ang II po fluvastatinu a pravastatinu, zatímco v jiné studii snižovaly produkci IL-6 a interleukinu 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) fluvastatin a simvastatin, ale pravastatin ne. Navíc bylo zjištěno, že snížení exprese několika prozánětlivých mediátorů jako jsou IL-6 a MCP-1, pozorované po lovastatinu *in vivo*, je závislé na inhibici syntézy isoprenoidních derivátů mevalonátové cesty. Z uvedeného vyplývá, že statiny mohou ovlivňovat LECA různými mechanismy, které jsou závislé na jejich schopnosti inhibovat HMG-CoA reduktázu, ale jsou nezávislé na buněčné syntéze cholesterolu.<sup>28</sup>

Pravastatin a cerivastatin inhibují u potkanů expresi MCP-1 a TGF $\beta$ 1 navozenou inhibicí eNOS. Tento účinek souvisí s „up-regulací“ eNOS a z toho vyplývajícím zvýšením dostupnosti NO.<sup>28</sup>

Nedávno objeveným mechanismem účinku, který je nezávislý na inhibici HMG-CoA reductázy, je schopnost některých statinů, např. lovastatinu, ovlivňovat adhezi a stimulaci leukocytů, zprostředkovanou LFA-1, přímou vazbou na specifické místo LFA-1.<sup>28</sup>

Kwak a kol. uveřejnili v prosinci 2000 v *Nature Medicine* výsledky studie, prováděné *in vitro* na kulturách různých typů buněk (např. buňky endotelu, buňky monocytové a makrofágové řady). Zjistili, že statiny inhibují expresi antigenů hlavního histokompatibilního systému II. třídy (MHC II) na Th1 lymfocytech a makrofázích, indukovanou interferonem  $\gamma$ , a působí tak proti rozvoji T-buněčné imunity, která se významně uplatňuje při transplantacích i ateroskleróze. Naproti tomu statiny neovlivňují expresi MHC I. třídy, které jsou nezbytné pro aktivaci T-lymfocytů CD8+ (cytolytické lymfocyty), ani expresi MHC II v těch buňkách, u nichž je exprese konstitutivní vlastností a nezávisí na přítomnosti interferonu  $\gamma$  (B lymfocyty, dendritické buňky). Byl identifikován i základní intracelulární mechanismus takového působení, kterým je statiny navozená inhibice aktivace tzv. MHC II transaktivátoru, což je faktor, který je pro expresi MHC II nezbytný. Tento účinek byl pozorován po atorvastatinu, lovastatinu a pravastatinu. Předpokládá se, že statiny tedy vykazují i jistý imunomodulační účinek, je však nutný další výzkum, aby se mohlo uvažovat o klinickém využití statinů na tomto poli.<sup>31</sup>

#### **3.2.3.2.4 Antioxidační účinek statinů**

Oxidační stres hraje hlavní roli při rozvoji endoteliální dysfunkce. Reaktivní kyslíkové radikály a další radikály vznikající při degradaci NO přispívají k poklesu dostupnosti NO a k endoteliální dysfunkci. Bylo prokázáno, že simvastatin významně inhibuje vzestup plazmatických hladin F2-isoprostanoidů (8-epi-PGF<sub>2 $\alpha$</sub> ) a malondialdehydu, což jsou markery zvýšeného oxidačního stresu. Tento účinek byl pozorován na hypercholesterolemických modelech, přičemž nedošlo k ovlivnění hladin lipidů.<sup>28</sup>

Zdá se, že existuje několik možných mechanismů, kterým mohou statiny redukovat oxidační stres. Inhibice angiotenzinem II indukované tvorby peroxidů NADPH oxidázou byla po podávání atorvastatinu pozorována jak na izolovaných hladkosvalových buňkách potkanů, tak u potkanů *in vivo*. Navíc byla redukce tvorby peroxidů při podávání statinů prokázána na buněčné kultuře monocytů. Tyto účinky jsou pravděpodobně klinicky relevantní. NADPH oxidáza je jedním z nejdůležitějších původců peroxidů v lidských koronárních arteriích a její aktivita je zvýšena u pacientů s koronárním srdečním onemocněním. Experimenty na humánních endoteliálních buňkách dokazují, že terapie statiny může inhibovat expresi oxidovaných LDL a tvorbu superoxidových aniontů, která je indukovaná NADPH oxidázou.<sup>32</sup>

Tento účinek je zprostředkován inhibicí isoprenylace GTP-vázajících proteinů Rac, které jsou nutné pro aktivaci NADPH.<sup>28</sup>

Jiný mechanismus antioxidačního působení statinů představuje zvýšení produkce NO. Po podání statinů myším byla v krevním řečišti pozorována zvýšená exprese a aktivita eNOS. Další experimenty ukázaly, že statiny zeslabují „up-regulaci“ LOX-1 a „down-regulaci“ eNOS zprostředkované oxLDL. Protože NO neutralizuje superoxidy, lze výše uvedené považovat za antioxidační působení statinů. Statiny také potencují syntézu tetrahydropterinu, který posunuje reakční rovnováhu směrem od eNOS katalyzované syntézy peroxidů k tvorbě NO.<sup>32</sup>

#### 3.2.3.2.5 Ovlivnění formace a stability plátu

Proliferace buněk hladké svaloviny ve stěně cév je součástí patogeneze aterosklerotické léze. Bylo prokázáno, že lipofilní statiny fluvastatin, lovastatin, cerivastatin a simvastatin snižují *in vitro* migraci a proliferaci hladkosvalových buněk, která je nezávislá na hypocholesterolemických vlastnostech těchto statinů. Tento účinek nebyl pozorován u podstatně hydrofilnějšího pravastatinu.<sup>8</sup> Předpokládaným mechanismem je inhibice isoprenylace signálních proteinů Ras a Rho indukovaná PDGF, která vede ke snížení syntézy DNA ve vaskulárních a hladkosvalových buňkách i aterosklerotických plátech.<sup>8</sup>

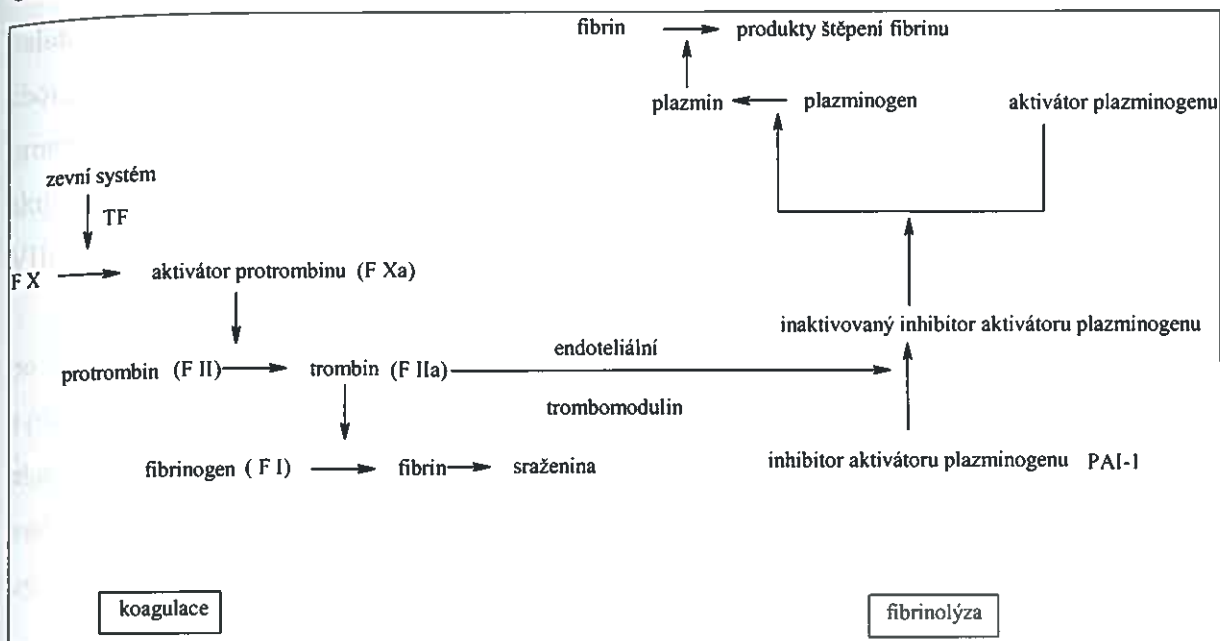
V jiné studii bylo prokázáno, že pitavastatin v terapeutických dávkách inhibuje proliferaci a migraci vaskulárních hladkosvalových buněk, a to supresí angiotenzinu II a PDGF („platelet-derived growth factor“), a že snižuje riziko restenózy snížením rozsahu ztlušťování intimy, a to v dávkách 1 mg/kg až o 70 %.<sup>19</sup>

K mechanické nestabilitě plátu, která může vést k jejímu ruptuře a následné tvorbě trombů, přispívá zvýšená aktivita matrixové metaloproteinázy (MMP)-9. Předpokládá se, že rozhodující roli v krevní koagulaci, vyvolané rupturou aterosklerotického plátu, má exogenní koagulační systém, který je aktivován tkáňovým faktorem (TF, tkáňový tromboplastin). TF je integrální membránový protein, který je kofaktorem faktoru VII a podílí se tak na proteolýze (aktivaci) faktorů IX a X. TF je syntetizován aktivovanými buňkami endotelu a je také součástí jádra ateromového plátu. Dočasná expozice TF na povrchu aterosklerotických plátů nebo aktivovaných endoteliálních buněk může být příčinou spuštění koagulační kaskády (obrázek č. 13).<sup>33</sup>

V pokusech na buněčné kultuře bylo zjištěno, že statiny inhibují produkci MMP-9, TF a antigenu inhibitoru aktivátoru plazminogenu-1 (PAI-1) makrofágy a monocyty, a že tato

inhibice může být zvrácena přidavkem mevalonátu, což potvrzuje přímý antiaterosklerotický potenciál statinů uplatněním nelipidových mechanismů.<sup>33</sup>

Obrázek č. 13 Schéma koagulace a fibrinolýzy



V jedné studii z roku 2001 byl podáván simvastatin v dávce 20 mg denně po dobu 14 dnů pacientům s angiograficky prokázaným koronárním onemocněním. Vedle očekávaného snížení hladiny cholesterolu bylo stejně jako v pokusech na buněčných kulturách pozorováno snížení MMP-9, TF, antigenu PAI-1. Hodnoty po čtrnáctidenní terapii byly porovnávány s hodnotami původními. Efekt terapie statiny na stabilitu plátu byl vyjádřen signifikantním poklesem MMP-9 o 24±37 % (P=0,009), navíc byla zjištěna signifikantní inverzní korelace mezi výchozí hladinou MMP-9 a velikostí změny po podávání simvastatinu. Plazmatická hladina markerů trombogeneze TF a antigenu PAI-1 se také signifikantně snížila. TF o 6±90 % (P=0,032) a antigen PAI-1 o 16±40 % (P=0,007). Také zde byla pozorována signifikantní inverzní korelace mezi stavem před podáváním statinů a velikostí změny po podávání statinů.

Pro objasnění mechanismu účinku statinů na lipoproteiny, stabilitu plátů a trombogenezi, byla hodnocena korelace mezi hladinou lipoproteinů a hladinou markerů stability plátů nebo trombogeneze po podávání simvastatinu. Nebyla zjištěna signifikantní korelace mezi hladinou lipoproteinů a hladinou markerů stability plátů nebo trombogeneze. Z výše uvedeného lze vyvodit, že míra poklesu hladiny markerů stability plátů

a trombogeneze je závislá na hodnotách těchto markerů před začátkem terapie, a že nesouvisí s poklesem hladiny lipoproteinů.<sup>33</sup>

Placebem kontrolovaná studie hodnotila účinky 40 mg pravastatinu a 20 mg simvastatinu na tvorbu destičkového trombu (PTF). PTF byla hodnocena za použití ex vivo validovaného průtokového komorového systému. Dále byla měřena hladina sérového cholesterolu a triglyceridů, hladina C-reaktivního proteinu (CRP), fibrinogenu, protrombinových fragmentů 1 a 2 (PF 1+2), komplexu trombin-antitrombin (TAT), tkáňového aktivátoru plazminogenu (tPA), inhibitoru aktivátoru plazminogenu (PAI) a aktivita faktoru VII.<sup>34</sup>

Vedle očekávané redukce LDL cholesterolu (po 40 mg pravastatinu o 20,3±12,7 % a po 20 mg simvastatinu o 31,4±16,5 %), (P<0,01) a triglyceridů (o 15,3±22,5 % v porovnání s placebem), (P<0,01), došlo k poklesu PTF 8±46,82 % (P<0,01). U pacientů, kteří dostávali placebo, se PTF podstatně zvýšila (54,1±89 %). Terapie simvastatinem nebo pravastatinem vedla k redukci PTF již po 8 týdnech léčby. Rozdíly v ostatních ukazatelích nebyly statisticky významné.<sup>34</sup>

8% redukce PTF ve výše uvedené studii je nižší než jaká byla zjištěna v některých jiných studiích za použití obdobné metody měření. Pravděpodobnou příčinou byla skutečnost, že subjekty hodnocení současně užívaly aspirin a z hodnocení byly vyloučeni jedinci s hodnotami LDL nad 220 mg/dl. Lacoste a kol. (1995) zaznamenali snížení PTF o 58-66 % po 2,5 měsících podávání pravastatinu pacientům, kteří měli počáteční LDL nad 200 mg/dl a neužívali aspirin. Tito hypercholesterolemičtí pacienti měli hodnoty PTF před začátkem léčby o 50 % vyšší než neléčení pacienti s hladinou LDL cholesterolu pod 200 mg/dl. Z uvedeného je možno vyvodit, že pokles PTF může být nižší u pacientů s nižší hladinou cholesterolu před začátkem terapie a u těch, kteří užívají aspirin. Nicméně publikované studie shodně prokázaly předpokládaný prospěšný účinek terapie statiny na PTF.<sup>34</sup>

Mechanismus antitrombogenního působení statinů může zahrnovat také zvýšenou tvorbu NO endoteliálními buňkami. V pokusech na myších bylo zjištěno, že podání atorvastatinu vede ke zvýšené produkci NO krevními destičkami, což je spojeno s poklesem hladin cirkulujících markerů aktivace destiček.<sup>34</sup>

### **3.2.4 Indikace statinů**

Lékem volby jsou statiny u izolované hypercholesterolemie, a to především u nemocných s ischemickou chorobou srdeční nebo jinou kritickou manifestací aterosklerózy za předpokladu neúčinné diety, která nedokáže snížit hladinu celkového cholesterolu na

cílovou hodnotu. Na druhém místě jsou to pak nemocní s vysokým rizikem vzniku ischemické choroby srdeční, např. nemocní s familiární izolovanou hypercholesterolémií heterozygotního charakteru.<sup>1</sup>

U kombinované hyperlipidémie se statiny používají prioritně u těch nemocných, u nichž převažuje zvýšení cholesterolu nad zvýšením triglyceridů. Statiny jsou také vhodné u nemocných s diabetes mellitus, kteří mají zvýšené hodnoty LDL cholesterolu a mírně zvýšené triglyceridy. Pravastatin, simvastatin a fluvastatin se jeví výhodné pro léčbu nemocných po transplantaci, vyžadujících cyclosporin. Prvé zkušenosti ukazují, že léčba statiny zpomaluje vznik koronární aterosklerózy u transplantovaných srdcí. Tato antihyperlipidemika nejsou vhodná pro léčbu sekundárních hyperlipoproteinémií při diabetu, nefrotickém syndromu a myxedému.<sup>1</sup>

Při rozhodování o léčbě je třeba vycházet z odhadu celkového rizika. V největším riziku jsou nemocní s ICHS nebo manifestací aterosklerózy v jiné lokalizaci. Stejně riziko je deklarováno pro nemocné s diabetes mellitus. V současné době je v našich podmínkách nejvhodnější používat odhad rizika podle projektu SCORE a nejnovějších evropských doporučení (viz kapitola 3.1.3).<sup>7</sup>

Statiny se nepodávají pouze v monoterapii, ale jsou i důležitou součástí kombinované léčby. Jedná se zejména o kombinaci statinů s léky ze skupiny pryskyřic (těžká izolovaná hypercholesterolémie) nebo fibrátů (kombinovaná hyperlipidémie).<sup>1</sup>

#### Kombinace statinů s fibráty (fenofibrát, ciprofibrát, bezafibrát)

Tato kombinace se jeví jako velmi perspektivní v léčbě těžších forem kombinované hyperlipidémie. Statiny velmi účinně snižují hladiny LDL cholesterolu, ale mají menší účinek na hladinu fibrinogenu, triglyceridů, HDL cholesterolu a málo ovlivňují velikost a distribuci LDL částic u nemocných s familiární kombinovanou hyperlipidémií.<sup>1</sup>

Fibráty aktivují určité nukleární transkripční faktory, které mění syntézu několika apolipoproteinů a též lipoproteinové lipázy. Většina fibrátů snižuje triglyceridy i fibrinogen, zvyšuje HDL cholesterol a zvětšuje velikost LDL částic, ale má omezený účinek na LDL cholesterol. Tato kombinace není vhodná u nemocných s chronickým ledvinným onemocněním, u nemocných starších 70 let, u nekooperativních nemocných, u těžce nemocných a nemocných léčených cyclosporinem nebo makrolidovými antibiotiky.<sup>1</sup>

### Kombinace statinů s pryskyřicemi (cholestyramin, colesevelam\*)

Pryskyřice přerušují enterohepatální cyklus žlučových kyselin, dochází ke zvýšení syntézy žlučových kyselin z cholesterolu, a tím klesá obsah cholesterolu v játrech. V kombinaci se statiny dochází k vzájemné potenciaci účinku.<sup>1</sup>

\* Colesevelam je nový sequestrant žlučových kyselin s podstatně lepší snášenlivostí než ostatní pryskyřice.<sup>6</sup>

### Kombinace statinů s ezetimibem (EZETROL)

Ezetimib je prvním léčivem z nové skupiny selektivních inhibitorů absorpce cholesterolu ze střeva. Inhibuje vychytávání micelárních sterolů na úrovni kartáčového lemu enterocytů, a tak ochuzuje vznikající chylomikrony o velkou část cholesterolu. Studie srovnávající kombinaci ezetimibu 10 mg denně s atorvastatinem ve stoupajících dávkách do 40 mg denně a monoterapii atorvastatinem 80 mg denně ukázala, že tato kombinovaná léčba umožňuje dosáhnout cílových hodnot LDL cholesterolu třikrát častěji než monoterapie atorvastatinem.<sup>6</sup>

### 3.2.5 Nežádoucí účinky

Statiny patří mezi velmi dobře snášená léčiva. K nejčastějším nežádoucím účinkům patří mírné a přechodné gastrointestinální obtíže, bolesti hlavy, někdy bývá pozorováno dočasné zvýšení jaterních aminotransferáz. Potenciálně nejzávažnější a ve výjimečných případech život ohrožující komplikací terapie statiny je postižení kosterního svalstva ve formě myopatie až rhabdomyolýzy. Při rhabdomyolýze dochází k poruše integrity buněčné membrány myocytů (sarkolemy) s následným vyplavením velkého množství myoglobinu do cirkulace. Jeho ukládání v ledvinných tubulech může zapříčinit rozvoj akutního renálního selhání. Mechanismus, kterým statiny, ale také jiná hypolipidemika (fibráty, kyselina nikotinová), působí rhabdomyolýzu není zatím uspokojivě vysvětlen, předpokládá se přímé toxické působení na membránu myocytů. Incidence myopatie je při monoterapii statiny v rozmezí 0,1-0,5 %, incidence rhabdomyolýzy byla odhadnuta na 0,04-0,2 %.<sup>36</sup>

Klinický obraz rhabdomyolýzy může být značně proměnlivý, subjektivně převažuje svalová slabost, zvýšená citlivost, bolest a kontraktury (nejčastěji bývají postiženy lýtkové a zádové svaly). Většina pacientů ale přichází s nespecifickými příznaky slabosti, únavy, horečky, tachykardie, nevolnosti, typickým příznakem je tmavé zabarvení moči myoglobinem. Třemi závažnými komplikacemi rhabdomyolýzy jsou akutní renální selhání



v důsledku myoglobinurie, srdeční arytmie až zástava při hyperkalémii a hypokalciemi a tzv. kompartment syndrom (útlak nervů a cév v důsledku edému svalů).<sup>36</sup>

Včasně rozpoznání rhabdomyolýzy a odstranění vyvolávající příčiny je kritickým okamžikem v následné péči o pacienta. Léčba spočívá v korekci hypotenze, hypovolémie, dehydratace a prevence hrozícího renálního selhání. Odhaduje se, že asi u jedné třetiny pacientů s rhabdomyolýzou dochází k rozvoji renálního selhání a mortalita těchto pacientů se pohybuje v rozmezí 5 až 30 %.<sup>36</sup>

**Tabulka č. 6** Výskyt rhabdomyolýzy po podávání statinů v letech 1995-2000, podle analýzy dat FDA

Statin	Počet případů	Počet případů/ mil. receptů
cerivastatin	623	88,7
simvastatin	391	3,6
atorvastatin	148	1,4
lovastatin	128	1,2
pravastatin	109	1,2
fluvastatin	22	0,6

Léčivý přípravek Cholstat (cerivastatin) byl jako nové hypolipidemikum ze skupiny statinů registrován v České republice v září roku 1999. Na základě konzultací s Úřadem pro potraviny a léčiva v USA (Food and Drug Administration) došla společnost Bayer k závěru, že riziko myopatie či rhabdomyolýzy je při společném užívání gemfibrozilu s cerivastatinem vyšší než při užití jiných léků ze skupiny statinů. Riziko rhabdomyolýzy (poškození a rozpadu svalových buněk) bylo u cerivastatinu odhadnuto mezi 1:1000 - 1:10000. Riziko výskytu tohoto nežádoucího účinku stoupalo s použitou dávkou, při kombinaci cerivastatinu s gemfibrozilem riziko vzrůstalo až stonásobně, především díky zvýšené koncentraci cerivastatinu v krvi (bylo pozorováno až 4-násobné zvýšení).<sup>35</sup>

Z důvodu několika desítek úmrtí v důsledku rhabdomyolýzy u pacientů léčených cerivastatinem společnost Bayer v srpnu 2001 oznámila, že s okamžitou platností dočasně pozastavuje prodej a distribuci všech registrovaných dávek hypolipidemika cerivastatinu ze všech států světa s výjimkou Japonska.<sup>35</sup>

### 3.2.6 Lékové interakce

Je potvrzeno, že myopatie je nežádoucí účinek na dávce závislý (typ A) a jeho riziko úměrně stoupá s hodnotou plazmatické koncentrace příslušného statinu. Významným faktorem, který zvyšuje riziko myotoxicity, jsou lékové interakce statinů. Rizikovou kombinací je kombinace statinů s fibráty (většina smrtelných případů v kauze cerivastatinu byla způsobena kombinací cerivastatin+gemfibrozil). Dalším důležitým faktorem je nebezpečí kombinace statinů s inhibitory příslušných jaterních cytochromů.<sup>36</sup>

#### Farmakokinetické interakce na úrovni cytochromu P-450

Silnými inhibitory CYP3A4 jsou itraconazol, ketoconazol a fluconazol, proto je jejich kombinace s lovastatinem, simvastatinem a atorvastatinem nežádoucí. Dochází k několikanásobnému riziku vzestupu plazmatických koncentrací zmíněných statinů a vysokému riziku myopatie. Pravastatin a fluvastatin toto riziko nemají.<sup>36</sup>

Erythromycin a clarithromycin jsou uznávanými inhibitory CYP3A4 a byly popsány případy myositidy při kombinaci s lovastatinem a simvastatinem. Pravastatin a fluvastatin jsou zde bezpečnější variantou.<sup>36</sup>

Inhibitory HIV proteáz (indinavir, nelfinavir, ritonavir a saquinavir) jsou substráty a inhibitory CYP3A4. Ritonavir například zvyšuje biologickou dostupnost lovastatinu třikrát. Potvrzeným inhibitorem CYP3A je i grapefruitová šťáva. Při kombinaci s lovastatinem došlo až k 15ti násobnému vzestupu biologické dostupnosti, podobné riziko je v případě simvastatinu a atorvastatinu.<sup>36</sup>

Diltiazem a verapamil jsou slabými inhibitory CYP3A4. Kombinace diltiazemu s lovastatinem vede k trojnásobnému zvýšení biologické dostupnosti lovastatinu, stejná kombinace s pravastatinem neovlivňovala farmakokinetické parametry pravastatinu.<sup>36</sup>

Cyclosporin, stejně jako tacrolimus jsou metabolizovány střevním a jaterním CYP3A4 a je zde riziko lékové interakce se statiny se shodnou biotransformační cestou (lovastatin, simvastatin, atorvastatin). Nedávno byla např. popsána kazuistika kombinace atorvastatinu s cyclosporinem s rozvojem rhabdomyolýzy. Naproti tomu kombinace cyclosporinu s pravastatinem se zdá být bezpečná. Vyplývá to ze studie, ve které bylo 44 pacientů po transplantaci srdce léčeno cyclosporinem a pravastatinem. Nedošlo k nežádoucím projevům ani zvýšení hodnoty kreatinkinázy. Podobné výsledky ukázala studie s 24 pacienty po transplantaci ledvin.<sup>36</sup> Studie ALERT prokázala, že i podávání fluvastatinu pacientům užívajícím současně cyclosporin je relativně bezpečné.<sup>37</sup>

### Interakce s fibráty

Interakce hypolipidemik ze skupiny fibrátů existují, přestože jejich mechanismus není zcela znám. Posledním případem je stažení cerivastatinu z trhu především v důsledku častých kombinací s gemfibrozilem. Bylo zjištěno, že gemfibrozil zvyšuje významně biologickou dostupnost lovastatinu, simvastatinu, ale ne fluvastatinu. V případě lovastatinu, simvastatinu, atorvastatinu a cerivastatinu byly také popsány případy rhabdomyolýzy. O pravastatinu nejsou dostupné relevantní údaje. Mechanismus zmíněných lékových interakcí není přesně znám, pravděpodobně však není závislý na cytochromu P-450, farmakodynamický základ je také sporný, protože jiné fibráty mají významně nižší riziko. Gemfibrozil se v současnosti u nás nepoužívá. Aby se minimalizovalo riziko interakce mezi statiny a fibráty, doporučuje se podávat každý lék v jinou denní dobu.<sup>36</sup>

Z hlediska lékových interakcí se jeví nejvýhodnější pravastatin, rosuvastatin a pitavastatin, které jsou minimálně metabolizované cytochromem P-450.<sup>19</sup>

### 3.2.7 Kontraindikace

Samozřejmou kontraindikací je hypersenzitivita na lék nebo některou složku přípravku. Kontraindikováno je též podávání v těhotenství a během kojení. Ženy ve fertilním věku musí používat vhodné antikoncepční metody. Vzhledem k tomu, že cholesterol a produkty jeho intermediárního metabolismu jsou pro vývoj plodu nenahraditelné, potenciální rizika z inhibice HMG-CoA reductázy převažují nad výhodami léčby v průběhu těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly omezený vliv na reprodukční toxicitu. Pokud pacientka otěhotní v průběhu užívání statinů, je nutné podávání přípravku okamžitě přerušit.<sup>1</sup>

Mezi kontraindikace dále patří těžší renální onemocnění a hepatopatie, věk do 18 let, současná léčba imunosupresivy a některými dalšími léky, které mohou interagovat při metabolismu a vylučování. V těchto případech se však zvažuje přínos a riziko pro konkrétního pacienta.<sup>7</sup>

### 3.2.8 Dávkování a způsob podávání

Před zahájením léčby statiny je třeba pacienta nastavit na standardní hypolipidemickou dietu, která by měla pokračovat i v průběhu farmakologické léčby.<sup>38</sup>

Dávkování přípravku se liší podle konkrétního statinu a je individuální v závislosti na cíli léčby a odpovědi pacienta na léčbu v souladu s platnými směrnici pro léčbu. Obecně platí, že se statiny podávají večer, protože maximum endogenní syntézy cholesterolu je v nočních hodinách. U přípravků s atorvastatinem však výrobce uvádí, že je lze podávat

v kteroukoliv denní dobu. Souvisí to zřejmě z plazmatickým poločasem, který je u atorvastatinu jeden z nejdelších. Kromě přípravků s lovastatinem, které se mají podávat po jídle kvůli vyšší biologické dostupnosti, lze statiny podávat nezávisle na jídle. Z důvodu možných interakcí na cytochromu P450 se nedoporučuje zapíjet statiny šťávou z grapefruitů. Flavonoid naringin obsažený v grapefruitovém džusu zvyšuje biologickou dostupnost, plazmatické hladiny a výskyt nežádoucích účinků statinů. Pokud jsou statiny podávány v kombinaci s jinými hypolipidemiky (v praxi nejčastěji s fibráty), doporučuje se podávat fibráty v jinou denní dobu, aby se minimalizovalo riziko interakcí na cytochromu P450.<sup>38</sup>

### **3.2.9 Přípravky registrované v ČR<sup>38</sup>**

Přehled všech přípravků obsahujících statiny, které jsou v současné době (2005) registrované v České republice, uvádí tabulka č. 7.

Tabulka č. 7 Přehled přípravků obsahujících statiny registrovaných v ČR

Kód ATC	Název statinu, rok registrace	generický název přípravku
C10AA01	<b>Simvastatin</b>	
	r. 1992	ZOCOR 10, 20 mg por. tbl. flm.
		ZOCOR FORTE 40 mg por. tbl. flm.
	r. 1999	ZOCOR EXTRAFORTE 80 mg por. tbl. flm.
	r. 2000	SIMVACARD 5, 10, 20, 40 mg por. tbl. flm.
	r. 2000	SIMVOR 10, 20, 40 mg por. tbl. flm.
	r. 2000	VASILIP 10, 20, 40 mg por. tbl. flm.
	r. 2002	SIMVASTATIN-RATIOPHARM 10, 20, 40 mg por. tbl. flm
	r. 2002	SIMVAX 10, 20, 40 mg por. tbl. flm.
C10AA02	<b>Lovastatin</b>	
	r. 1989	MEVACOR 20, 40 mg por. tbl. nob.
	r. 1998	MEDOSTATIN 20 mg por. tbl. nob.
	r. 1999	APO-LOVASTATIN 20, 40 por. tbl. nob.
	r. 1999	HOLETAR 20 mg
C10AA03	<b>Pravastatin</b>	
	V registračním řízení SÚKLu	
		PRALIP 10, 20, 40 mg por. tbl. nob.
		PRAVASTATIN PLIVA 10, 20, 40 mg por. tbl. nob
C10AA04	<b>Fluvastatin</b>	
	r. 1994	LESCOL 20, 40 mg por. cps. dur.
	r. 2001	LESCOL XL por. tbl. pro. (80 mg)
C10AA05	<b>Atorvastatin</b>	
	r. 1999	SORTIS 10, 20, 40 mg por. tbl. flm.
	r. 2003	SORTIS 80 mg por. tbl. flm.
	r. 2004	TORVACARD 10, 20, 40 mg por. tbl. flm.
	r. 2005	TULIP LEK 10, 20 mg por. tbl. flm.
	r. 2005	ATORIS 10, 20 mg por. tbl. flm.
C10AA07	<b>Rosuvastatin</b>	
	r. 2003	CRESTOR 10, 20, 40 mg tbl. flm.

### 3.3 Vliv statinů na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu – vybrané klinické studie

#### 3.3.1 Studie 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)<sup>39</sup>

##### Charakteristika studie:

Primárním cílem této randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studie bylo zhodnotit účinek léčby simvastatinem na morbiditu a mortalitu u pacientů s prokázanou ischemickou poruchou srdeční a s celkovou hladinou cholesterolu 5,5- 8,0 mmol/l. Klinické sledování probíhalo 4,9-6,3 roku (medián 5,4 roku). Pacientům bylo podáváno 20 mg simvastatinu denně nebo placebo. Pokud nebylo dosaženo cílové hodnoty cholesterolu 3,0-5,2 mmol/l simvastatinem v dávce 20 mg/den, byla dávka zvýšena na 40 mg/den (37 % pacientů), pacienti byli mimo to poučeni o dietě.

##### Výsledky:

V placebové skupině došlo k malým změnám koncentrací lipidů. Po šesti týdnech terapie simvastatinem v dávce 20 mg denně došlo k redukci celkového cholesterolu průměrně o 28 %, LDL cholesterolu o 38 % a triglyceridů o 15 %, zatímco HDL cholesterol stoupl o 8 %. Po 1 roce terapie se podařilo dosáhnout cílových hladin celkového cholesterolu u 72 % pacientů (<5,2 mmol/l). V následujících letech došlo k malému vzestupu celkového a LDL cholesterolu, zatímco HDL cholesterol a triglyceridy inklinovaly ke změnám paralelně se změnami v placebové skupině. Během celé doby studie došlo ke změnám hladin celkového, LDL, HDL cholesterolu a triglyceridů o -25 %, -35 %, + 8 % a -10 % v uvedeném pořadí. V placebové skupině těmto změnám odpovídaly hodnoty +1 %, +1 %, +1 % a +7 % také v uvedeném pořadí.

Primárním cílem bylo hodnocení celkové mortality. Během dvojitě zaslepené periody zemřelo 438 pacientů, 256 v placebové skupině (12 %) a 182 ve skupině léčené simvastatinem (8 %). Přehled úmrtí a jejich příčin je uveden v tabulce č. 8. Relativní riziko bylo 0,70 (95% CI 0,58-0,85, p=0,0003) ve skupině léčené simvastatinem.

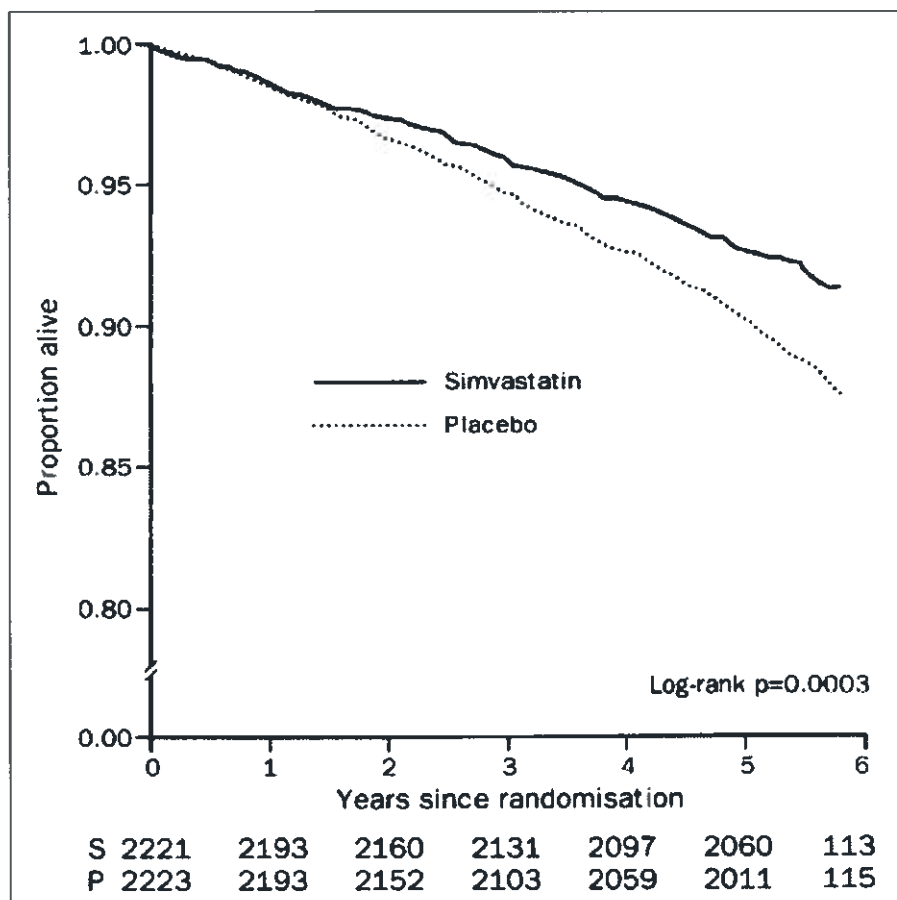
Tabulka č. 8 Výsledky studie 4S

Causes of death	No (%) of patients		
	Placebo (n=2223)	Simvastatin (n=2221)	Relative risk (95% CI)
<b>Definite acute MI</b>	63	30	
<b>Probable acute MI</b>	5	5	
<b>Acute MI not confirmed</b>			
Instantaneous death	39	29	
Death within 1 h*	24	8	
Death within 1–24 h	15	9	
Death >24 h after onset of event	11	10	
Non-witnessed death†	23	13	
Intervention-associated‡	9	7	
<b>All coronary</b>	<b>189 (8.5)</b>	<b>111 (5.0)</b>	<b>0.58 (0.46–0.73)</b>
Cerebrovascular	12	14	
Other cardiovascular	6	11	
<b>All cardiovascular</b>	<b>207 (9.3)</b>	<b>136 (6.1)</b>	<b>0.65 (0.52–0.80)</b>
Cancer	35	33	
Suicide	4	5	
Trauma	3	1	
Other	7	7	
<b>All noncardiovascular</b>	<b>49 (2.2)</b>	<b>46 (2.1)</b>	
<b>All deaths</b>	<b>256 (11.5)</b>	<b>182 (8.2)</b>	<b>0.70 (0.58–0.85)</b>

Relative risk, calculated by Cox regression analysis. MI=myocardial infarction.  
 \*Following acute chest pain, syncope, pulmonary oedema, or cardiogenic shock.  
 †With no likely non-coronary cause. ‡Coronary death within 28 days of any invasive procedure.

Pravděpodobnost přežití šesti let znázorněná Kaplan-Meierovou křivkou (obrázek č. 14) byla ve skupině, která užívala placebo 87,7 %, ve skupině léčené simvastatinem 91,3 %. Při zpracování výsledků úmrtí z nekardiovaskulárních příčin stejnou metodou nebyl mezi oběma skupinami významný rozdíl.

**Obrázek č. 14** Kaplan-Meierova křivka pravděpodobnosti přežití šesti let (pod horizontální osou je uveden počet osob s vysokým rizikem úmrtí na počátku každého roku sledování)



Tato studie byla vůbec první, která prokázala nejen snížení koronární morbidity a mortality, ale také celkové mortality.

### **3.3.2 MRC/BHF Heart Protection Study**

#### **Charakteristika studie:**

Primárním cílem této randomizované, multicentrické, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie bylo posoudit vliv podstatného snížení koncentrace LDL cholesterolu na morbiditu a mortalitu z cévních příčin u diabetiků. Studie se zúčastnilo celkem 20 536 pacientů ve věku 40-80 let s koncentrací cholesterolu nalačno minimálně 3,5 mmol/l a se zvýšeným rizikem vaskulární mortality-5963 pacientů se známou diagnózou diabetu a 14573 pacientů s okluzivní arteriální nemocí, ale bez diagnostikovaného diabetu. Nemocní byli randomizováni k léčbě simvastatinem 40 mg nebo placebem. Průměrná doba sledování byla 4,8 roku.<sup>24</sup>



### Výsledky:

Tabulka č. 9 uvádí změny v koncentracích celkového, LDL, HDL cholesterolu, triglyceridů, apolipoproteinů A a B. Jsou vyjádřeny jako průměr rozdílů mezi změnami koncentrací v simvastatinové a placebo skupině.<sup>40</sup>

**Tabulka č. 9** Změny koncentrací cholesterolů, triglyceridů, apolipoproteinů A a B

Follow-up (years)	Mean (SE) difference in concentrations (simvastatin minus placebo)					
	Total cholesterol	LDL cholesterol	HDL cholesterol	Triglycerides	Apolipoprotein A <sub>1</sub>	Apolipoprotein B
1	-1.7 (0.08)	-1.3 (0.06)	0.02 (0.02)	-0.4 (0.08)	0.020 (0.015)	-0.36 (0.02)
3	-1.2 (0.09)	-0.9 (0.08)	0.02 (0.03)	-0.4 (0.11)	0.001 (0.016)	-0.29 (0.03)
5	-0.8 (0.03)	-0.7 (0.03)	0.02 (0.01)	-0.2 (0.04)	0.004 (0.026)	-0.18 (0.04)
Study average	-1.2 (0.02)	-1.0 (0.02)	0.03 (0.01)	-0.3 (0.03)	0.010 (0.007)	-0.28 (0.01)

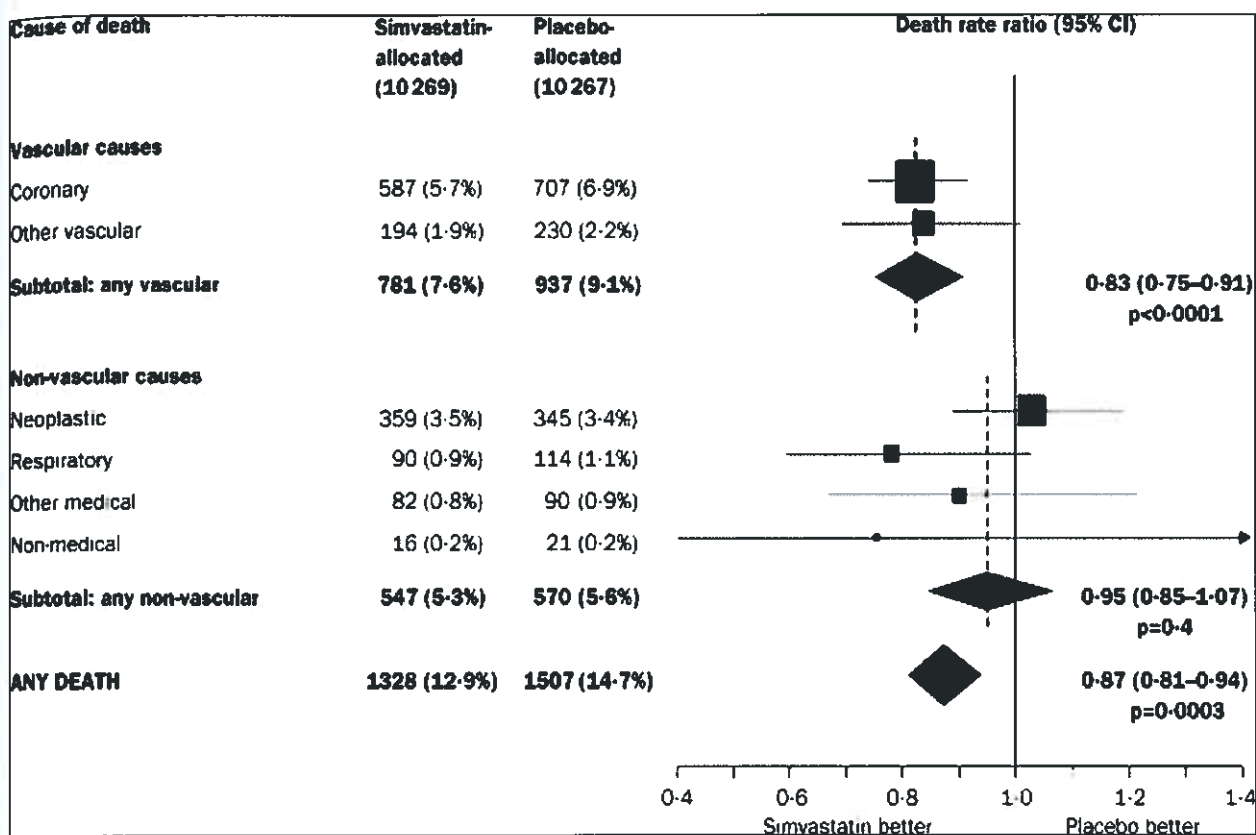
Základní výsledky ovlivnění morbidity pak shrnuje tabulka č. 10. U diabetiků i u osob bez diabetu došlo k významnému snížení četnosti výskytu první příhody, ať už šlo o velké koronární příhody, náhlé cévní mozkové příhody nebo revaskularizace. U diabetiků léčených simvastatinem byl zaznamenán pokles prvního výskytu jakékoliv z těchto cévních příhod o 22 % (95% CI 13-30), ve skupině léčené simvastatinem bylo zaznamenáno 601 (20,2 %) příhod oproti 748 (25,1 % příhodám v kontrolní skupině ( $p < 0,0001$ ). Tento pokles byl podobný poklesu zaznamenanému u ostatních vysoce rizikových osob. U diabetiků, kteří při zahájení studie neměli diagnostikovanou žádnou okluzivní arteriální nemoc, došlo k poklesu výskytu sledovaných příhod o 33 % (95% CI 17-46,  $p = 0,0003$ ) a u 2426 diabetiků, u nichž koncentrace LDL cholesterolu před léčbou byla  $< 3,0$  mmol/l, byl zaznamenán pokles o 27 % (95% CI 13-40,  $p = 0,0007$ ).<sup>24</sup>

Tabulka č. 10 Ovlivnění kardiovaskulární morbidity<sup>24</sup>

	Simvastatin (n=10269)	Placebo (n=10267)	Poměr četnosti příhod (95% CI)	P
<b>Velké koronární příhody</b>				
-diabetici	279 (9,4 %)	377 (12,6 %)		
-osoby bez diabetu	619 (8,5 %)	835 (11,5 %)		
-celkem	898 (18,7 %)	1212 (11,8 %)	0,73 (0,67-0,79)	< 0,0001
<b>Cévní mozkové příhody</b>				
-diabetici	149 (5,0 %)	193 (6,5 %)		
-osoby bez diabetu	295 (4,0 %)	392 (5,4 %)		
-celkem	444 (4,3 %)	585 (5,7 %)	0,75 (0,66-0,85)	< 0,0001
<b>Revaskularizace</b>				
-diabetici	260 (8,7 %)	309 (10,4 %)		
-osoby bez diabetu	679 (9,3 %)	896 (12,3 %)		
-celkem	939 (9,1 %)	1205 (11,7 %)	0,76 (0,70-0,83)	< 0,0001
<b>Velké cévní příhody</b>				
-diabetici	601 (20,2 %)	748 (25,1 %)		
-osoby bez diabetu	1432 (19,6 %)	1837 (25,2 %)		
-celkem	2033 (19,8 %)	2585 (25,2 %)	0,76 (0,72-0,81)	< 0,0001

Během studie došlo k 1328 (12,9 %) úmrtí ve skupině 10269 pacientů léčených 40 mg simvastatinu denně oproti 1507 (14,7 %) úmrtí v placebové skupině o 10267 pacientech (p 0,0003). Obrázek č. 15 znázorňuje příznivé ovlivnění rozložení mortality ve prospěch skupiny léčené simvastatinem. Čtverce a kosočtverce nalevo od vertikální osy znázorňují prospěch z léčby simvastatinem. Statisticky významné rozdíly jsou tam, kde kosočtverce nebo horizontální linie neprotíná nepřerušovanou vertikální osu (p<0,05).<sup>40</sup>

Obrázek č.15 Vliv simvastatinu na rozložení specifické mortality<sup>40</sup>



Tato studie poskytla přímé důkazy, že léčba snižující koncentraci cholesterolu je u diabetiků prospěšná dokonce i tehdy, nemají-li manifestní koronární nemoc nebo vysoké koncentrace cholesterolu.<sup>24</sup>

### 3.3.3 Studie LIPID (Long term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease)

#### Charakteristika studie

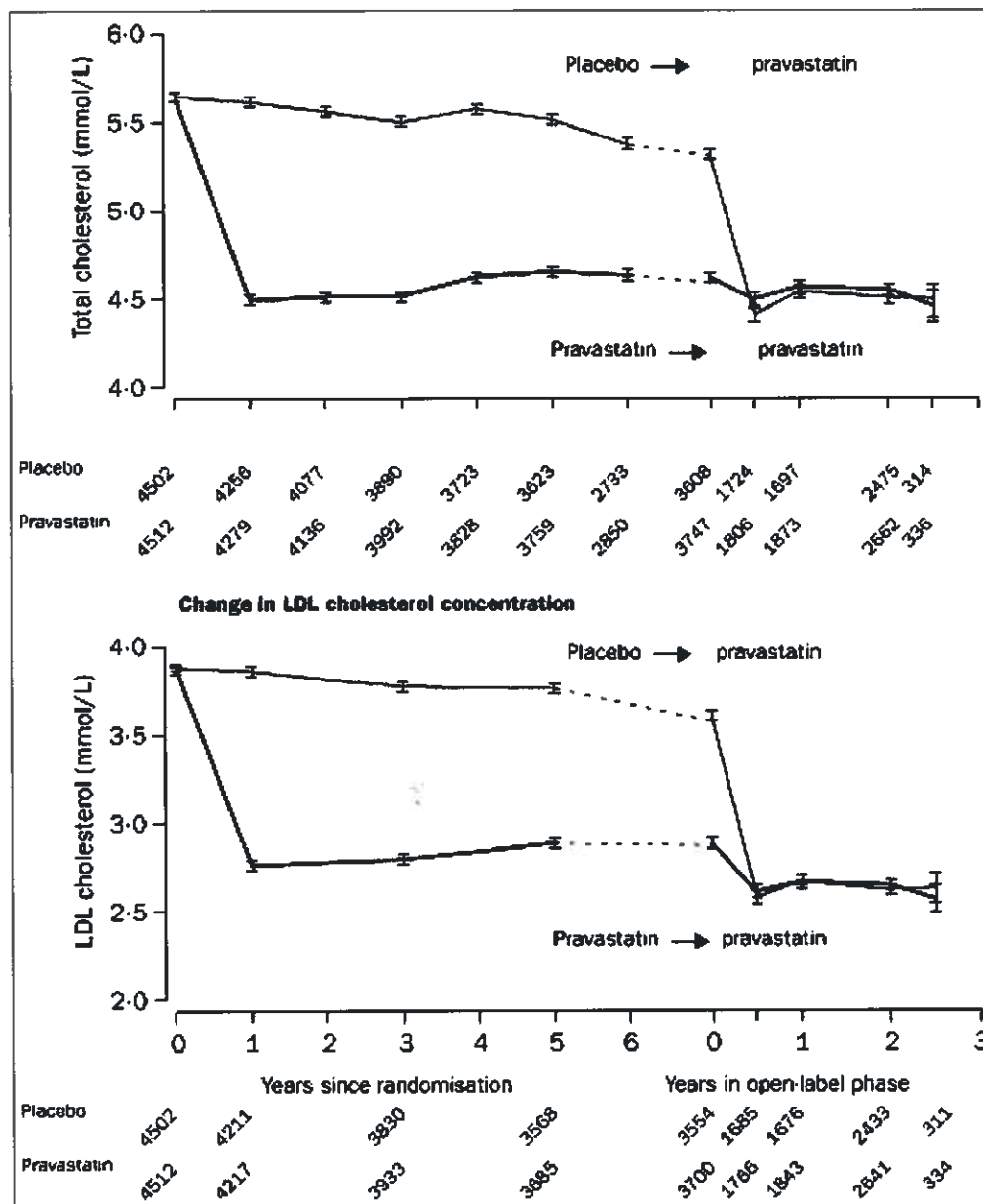
Cílem studie LIPID bylo zhodnotit účinnost pravastatinu u nemocných s anamnézou akutního infarktu myokardu nebo hospitalizovaných pro nestabilní anginu pectoris a výchozími hodnotami celkového cholesterolu mezi 4-7 mmol/l na kardiovaskulární mortalitu. Tato studie byla randomizovaná, dvojitě slepá, multicentrická a placebem kontrolovaná. Do studie bylo zahrnuto 9014 pacientů ve věku 31-75 let, kteří měli v anamnéze akutní infarkt myokardu nebo hospitalizaci pro nestabilní anginu pectoris v době 3-36 měsíců před zařazením do studie a počáteční hladinu celkového cholesterolu 4,0-7,0 mmol/l, triglyceridy <5,0 mmol/l. Průměrná doba sledování byla 6,1 roku. Randomizace byla provedena po 8 týdnech jednoduše slepé fáze k léčbě pravastatinem 40 mg denně oproti

placebu.<sup>26</sup> Pak následovala dvouletá otevřená fáze, kdy byli všichni účastníci studie léčeni pravastatinem.<sup>41</sup>

Výsledky:

Obrázek č. 16 znázorňuje změny celkového a LDL cholesterolu v průběhu šestileté dvojité zaslepené a otevřené dvouleté fáze studie. Číselné údaje pod grafem jsou počty účastníků studie, jejichž data byla analyzována.<sup>41</sup>

**Obrázek č. 16** Změny celkového a LDL cholesterolu<sup>41</sup>



Během dvojité zaslepené fáze studie došlo ve skupině užívající pravastatin ke snížení celkového i LDL cholesterolu průměrně o 1,0 mmol/l v porovnání s placebovou skupinou.

Koncentrace triglyceridů byla nižší v placebové skupině o 0,2 mmol/l, koncentrace HDL cholesterolu se zvýšila o 0,05 mmol/l. Z výsledků dvojité zaslepené fáze studie, které shrnuje tabulka č. 11, je vyplývá, že sekundárně preventivní léčba pravastatinem u nemocných s anamnézou akutního infarktu myokardu nebo záchvatem nestabilní anginy pectoris a hraniční hladinou vstupního cholesterolu vede ke snížení kardiovaskulární morbidity i mortality.<sup>26</sup>

**Tabulka č. 11** Výsledky studie LIPID<sup>26</sup>

sledované cíle	placebo	pravastatin	RR	95% CI	p
celková úmrtnost	14,1 %	11,0 %	22 %	13-31 %	0,001
úmrť na ICHS	8,3 %	6,4 %	24 %	12-35 %	0,001
kardiovaskulární úmrtnost	9,6 %	7,3 %	25 %	13-35 %	0,001
infarkt myokardu	10,3 %	7,4 %	29 %	18-38 %	0,001
koronární bypass	11,6 %	9,2 %	22 %	11-31 %	0,001
koronární angioplastika	5,6 %	4,7 %	19 %	3-33 %	0,005

### **3.3.4 WOSCOPS-Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. The West of Scotland Coronary Prevention Study**

#### Charakteristika studie:

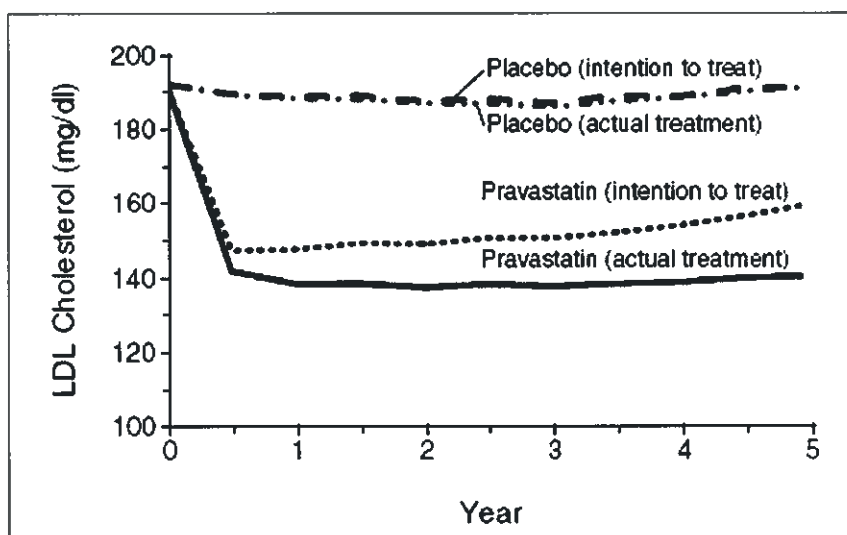
Cílem studie WOSCOPS bylo zjistit, zda pětileté podávání pravastatinu sníží výskyt infarktu myokardu a kardiovaskulární mortalitu u mužů s hypercholesterolémií, avšak bez předchozího infarktu myokardu v anamnéze. Dále byl hodnocen vztah mezi hladinou lipidů a výskytem kardiovaskulárních příhod. Tato studie byla randomizovaná, dvojité slepá, multicentrická a placebem kontrolovaná. Do studie bylo zahrnuto 6595 mužů ve věku 45-64 let, kteří měli LDL nalačno > 6,52 mmol/l před zahájením diety a > 4,0 mmol/m po 4 týdnech diety. Průměrná doba sledování byla 4,9 roku a účastníci studie užívali pravastatin v dávce 40 mg denně nebo placebo.<sup>26</sup>

#### Výsledky:

Léčba pravastatinem snížila sérovou hladinu celkového cholesterolu proti původní hladině o 20 % a LDL cholesterolu o 26 %, triglyceridy o 12 %, koncentrace HDL cholesterolu se zvýšila o 5 %. Ve skupině, které bylo podáváno placebo obdobné změny pozorovány nebyly (obrázek č. 17).<sup>42</sup>

Výchozí koncentrace HDL cholesterolu byla v negativním vztahu s výskytem kardiovaskulárních příhod, ale snížení rizika léčbou pravastatinem bylo obdobné pro všechny quintily zvýšení koncentrace HDL cholesterolu. Maximální snížení rizika o 45 % bylo sledováno při snížení koncentrace LDL cholesterol o 24%. Pokud byl srovnán výskyt kardiovaskulárních příhod ve skupinách léčených pravastatinem a placebem, které měly srovnatelnou koncentraci LDL cholesterolu, byl nalezen důkaz prospěšnosti léčby pravastatinem, který byl nezávislý na koncentraci LDL cholesterolu.<sup>26</sup>

**Obrázek č. 17** Účinek pravastatinu na plazmatické koncentrace LDL cholesterolu<sup>42</sup>



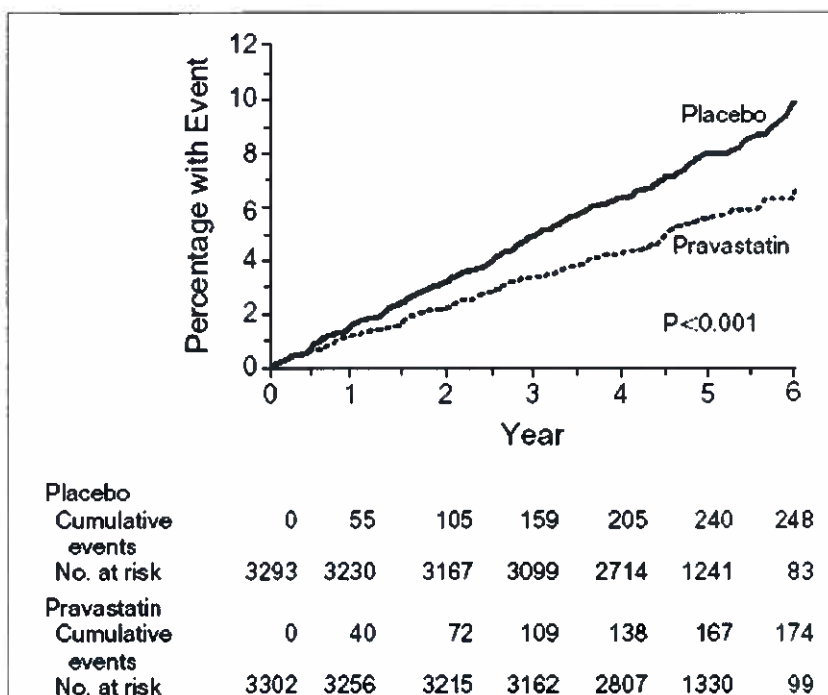
Pozn. 140 mg/dl~3,64 mmol/l (1 mg/dl~0,026 mmol/l)

Jak je patrné z tabulky č. 12 a Kaplan-Meierovy křivky na obrázku č. 18, primárně preventivní léčba mírné hypercholesterolemie u mužů po dobu 5 let snížila výskyt infarktu myokardu a kardiovaskulární smrti.<sup>26</sup>

**Tabulka č. 12** Výsledky studie WOSCOPS<sup>42</sup>

sledované cíle	placebo	pravastatin	RR	95% CI	p
nefatální IM nebo koronární smrt	7,9 % (248)	5,5 % (174)	31 %	17-43 %	0,001
nefatální IM	6,5 % (204)	4,6 % (143)	31 %	15-45 %	0,001
kardiovaskulární úmrtí	2,3 % (73)	1,6 % (50)	32 %	3-53 %	0,0033

Obrázek č. 18 Kaplan-Meierova křivka kardiovaskulárních příhod<sup>42</sup>



### 3.3.5 Studie LIPS – The Lescol Intervention Prevention Study

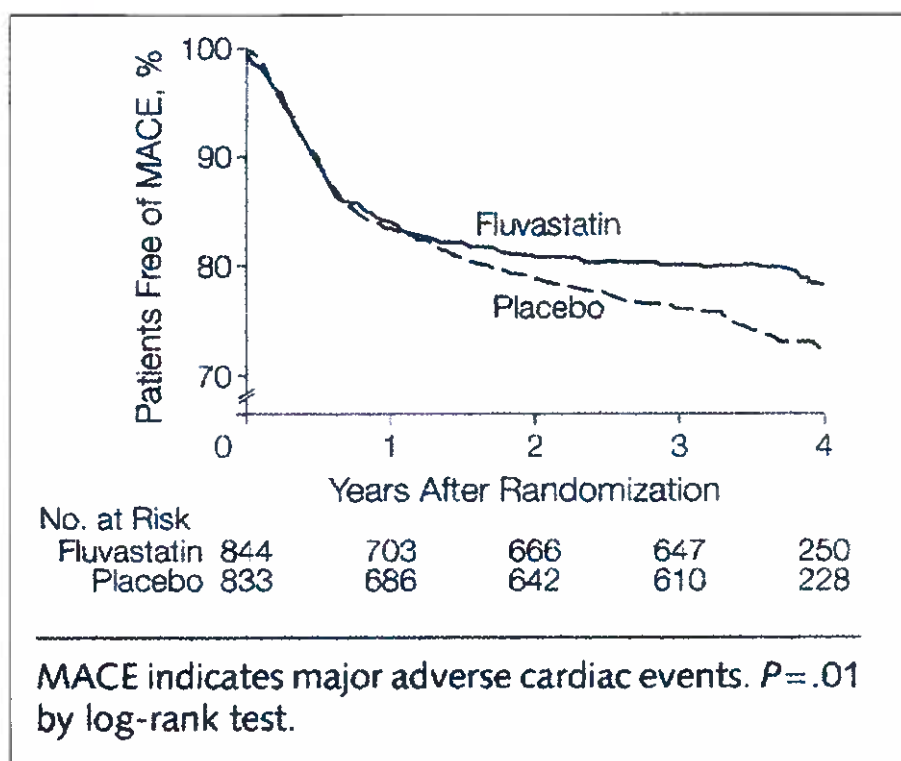
#### Charakteristika studie

Cílem studie LIPS bylo posoudit, zda terapie fluvastatinem redukuje počet závažných kardiovaskulárních příhod (MACE - major adverse cardiac events) u pacientů, kteří podstoupili PCI (percutaneous coronary intervention) s nebo bez implantace stentu. MACE byly definovány jako úmrtí z kardiálních příčin, nefatální infarkt myokardu a nutnost reintervence. Studie probíhala jako randomizovaná, multicentrická, dvojitě slepá a placebem kontrolovaná. Zúčastnilo se jí 1677 pacientů ve věku 18-80 let s anginou pectoris nebo tichou ischemií po úspěšné první PCI. Dalším kritériem výběru byla hladina celkového cholesterolu 3,5-7,0 mmol/l a triglyceridů nižší než 4,5 mmol/l. Fluvastatin byl podáván v dávce 80 mg denně, 97 % pacientů užívalo zároveň kyselinu acetylsalicylovou. Průměrná doba sledování byla 3,9 roků.<sup>24</sup>

#### Výsledky:

Během 6 týdnů byl u pacientů užívajících fluvastatin zaznamenán pokles LDL cholesterolu (snížení průměrně o 27 %) v porovnání s placebo skupinou (zvýšení průměrně o 11 %). Tento efekt byl pozorován po celou dobu studie. Koncentrace HDL cholesterolu stoupla o 22 % v obou skupinách. Ve skupině užívající fluvastatin byla v porovnání s placebovou skupinou signifikantně delší průměrná doba bez zaznamenané MACE (obr. č. 19).<sup>43</sup>

**Obrázek č. 19** Graf závislosti počtu pacientů bez MACE na době podávání fluvastatinu/placeba



181 pacientů z celkových 844 (21,4 %) pacientů, kterým byl podáván fluvastatin a 222 (26,7 %) z 833 pacientů v placebové skupině mělo minimálně 1 MACE příhodu (RR=0,78; 95% CI 0,64-0,95;  $p=0,01$ ). Tento výsledek byl nezávislý na výchozí koncentraci celkového cholesterolu. Ze studie LIPS byl vyvozen závěr, že léčba fluvastatinem u pacientů s průměrnou hladinou cholesterolu, kteří podstoupili první PCI, významně snižuje riziko významných kardiálních příhod. Výsledky hodnocení sledovaných ukazatelů shrnuje tabulka č. 13.



**Tabulka č. 13** Výsledky studie LIPS

	Incidence, n (%)			Fluvastatin vs placebo	
	Fluvastatin (n=844)	Placebo (n=844)	P	RR (95% CI)	P
MACE	181 (21,4)	222 (26,7)	0,006	0,78 (0,64-0,95)	0,01
Úmrtí z kardiálních příčin	13 (1,5)	24 (3,0)	0,06	0,53 (0,27-1,05)	0,07
Úmrtí z nekardiálních příčin	23 (2,7)	25 (3,0)	0,65	0,84 (0,48-1,49)	0,56
Úmrtí z jakékoliv příčiny	36 (4,3)	49 (5,9)	0,11	0,69 (0,45-1,07)	0,10
Kardiální úmrtí/IM	42 (5,0)	60 (7,2)	0,05	0,69 (0,46-1,02)	0,07
Úmrtí z jakékoliv příčiny/IM	65 (7,7)	84 (10,1)	0,07	0,75 (0,54-0,84)	0,08
MACE (s vyloučením reintervencí v prvních 6 měsících)	135 (16)	187 (22,5)	<0,001	0,67 (0,54-0,84)	<0,001

### **3.3.6 Studie ALERT (The Assessment of Lescol in Renal Transplantation)<sup>44</sup>**

#### Charakteristika studie:

Cílem studie ALERT bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost podávání fluvastatinu pacientům po transplantaci ledvin, u nichž je vysoké riziko náhlých kardiovaskulárních příhod. Studie byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická a kontrolovaná placebem. Bylo do ní zařazeno celkem 1212 pacientů s transplantovanou ledvinou, kteří měli celkový cholesterol v rozmezí 4,0-9,0 mmol/l. Primárním cílem bylo hodnocení výskytu koronárních příhod, konkrétně kardiálního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu nebo nutnosti koronární intervence. Studie trvala 5,4 let, po tuto dobu byl 1050 pacientům podáván fluvastatin v dávce 40 mg denně a 1052 pacientům bylo podáváno placebo. Všichni pacienti mimo to užívali imunosupresivum cyclosporin.

#### Výsledky:

Po šesti týdnech bylo pozorováno signifikantní snížení hladiny LDL cholesterolu ve skupině užívající fluvastatin, a to průměrně o 25 % (95% CI -26-(-24)). Naproti tomu, u pacientů užívajících placebo prakticky ke snížení LDL cholesterolu nedošlo (0,4 %, 95% CI -0,9-1,8). Tento efekt přetrvával i po zbytek studie a na jejím konci bylo snížení LDL cholesterolu v fluvastatinové skupině v průměru 32 %. Průměrný rozdíl v poklesu hladin LDL cholesterolu mezi oběma skupinami byl 1 mmol/l. Také snížení hladiny celkového cholesterolu a triglyceridů bylo signifikantně větší ve skupině užívající fluvastatin. Rozdíly v ovlivnění hladin HDL nebyly signifikantní. Analýzou dat bylo zjištěno, že vzestup LDL cholesterolu o 1 mmol/l je spojen s 41% zvýšením rizika kardiovaskulárních příhod.

Výsledky studie shrnuje tabulka č. 14. Ačkoliv snížení rizika hlavních koronárních příhod a mortality ve skupině užívající fluvastatin nebylo statisticky významné, byl v této skupině zaznamenán signifikantně nižší výskyt kardiálních úmrtí a nefatálních infarktů myokardu.

**Tabulka č. 14** Výsledky studie ALERT

Sledovaný ukazatel	Fluvastatin (n=1050)	Placebo (n=1052)	p	RR (95% CI)
Úmrtí z kardiálních příčin	36 (3,4 %)	54 (5,1 %)	0,031	0,62 (0,40-0,96)
Nefatální IM	46 (4,4 %)	66 (6,3 %)	0,050	0,68 (0,40-1,00)
CABG	25 (2,4 %)	24 (2,3 %)	0,932	1,03 (0,58-1,81)
PCI	29 (2,8 %)	37 (3,5 %)	0,357	0,80 (0,49-1,30)
Úmrtí z jakékoliv příčiny	143 (13,6 %)	138 (13,1 %)	0,848	1,02 (0,81-1,30)

Vzhledem k paralelní léčbě cyclosporinem, který je stejně jako statiny metabolizován přes CYP, byly pečlivě analyzovány nežádoucí účinky a kontrolovány laboratorní hodnoty jaterních enzymů. Výsledky této analýzy jsou shrnuty v tabulce č. 15.

Z výsledků studie vyplývá, že podávání fluvastatinu u pacientů po transplantaci ledviny snižuje riziko koronárních příhod a zároveň je bezpečné s ohledem na minimální interakce fluvastatinu s cyclosporinem.

**Tabulka č. 15** Výskyt nejzávažnějších vedlejších účinků  
a abnormální laboratorní hodnoty

	<b>Fluvastatin (n=1045; n [%])</b>	<b>Placebo (n=1049; n [%])</b>
Total adverse events	1029 (98.5)	1034 (98.6)
Infections	678 (64.9)	671 (64.0)
Gastrointestinal	562 (53.8)	541 (51.6)
Malignancies	296 (28.3)	316 (30.1)
Skin papilloma	138 (13.2)	115 (11.0)
Non-melanoma skin cancer	116 (11.1)	137 (13.1)
Melanoma	2 (0.2)	5 (0.5)
Haematological	11 (1.1)	18 (1.7)
Solid-organ	57 (5.5)	52 (5.0)
Other	38 (3.6)	52 (5.0)
Musculoskeletal	526 (50.3)	531 (50.6)
Hepatobiliary	38 (3.6)	57 (5.4)
Alanine transaminase		
>3× upper limit of normal*		
Once	11 (1.1)	12 (1.1)
Twice, non-consecutive	1 (0.1)	3 (0.3)
Twice, consecutive	0	2 (0.2)
Creatine kinase		
≥5 to <10× upper limit of normal†	3 (0.3)	4 (0.4)
≥10× upper limit of normal†	3 (0.3)	1 (0.1)

\*Normal range 0–45 IU/L. †Normal range 35–232 IU/L.

### **3.3.7 Studie ASCOT-LLA – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid**

#### **Lowering Arm**

##### **Charakteristika:**

Cílem této části studie ASCOT, zaměřené na sledování snížení koncentrace cholesterolu, bylo zhodnocení efektu dlouhodobého podávání statinů v primární prevenci na výskyt nefatálního infarktu myokardu a fatální kardiovaskulární příhody u hypertoniků s plazmatickou koncentrací cholesterolu do 6,5 mmol/l. Studie probíhala jako randomizovaná, multicentrická, dvojité zaslepená a kontrolovaná placebem. Z celkového počtu 19342 hypertoniků zařazených do studie ASCOT, bylo vybráno do větve sledujícího snížení lipidů 10305 pacientů s koncentrací celkového cholesterolu do 6,5 mmol/l. Průměrný věk byl 63,2 let (40-79 let), průměrná koncentrace celkového cholesterolu 5,5±0,8 mmol/l, LDL cholesterolu 3,4±0,7 mmol/l, HDL cholesterolu 1,3±0,4 mmol/l, triglyceridů 1,7±0,9 mmol/l. Medián sledování byl 3,3 roku. Pacienti LLA ramene studie užívali 10 mg atorvastatinu denně nebo placebo.<sup>24</sup>

### Výsledky:

Přehled změn koncentrací celkového, LDL, HDL cholesterolu a triglyceridů uvádí tabulka č. 16. Nejvýraznější změny byly pozorovány během prvního roku studie. Po 1 roce došlo ke snížení celkového cholesterolu o 24 % a LDL cholesterolu o 35 %, na konci studie to bylo snížení o 19 % a 29 % v uvedeném pořadí. Při srovnání výsledků v placebové skupině a skupině užívající atorvastatin nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v ovlivnění koncentrací HDL cholesterolu. U pacientů užívajících atorvastatin došlo během prvního roku k poklesu triglyceridů o 17 % v porovnání s placebovou skupinou, na konci studie byl rozdíl 14 %.<sup>45</sup>

Cílem studie však bylo posouzení ovlivnění kardiovaskulární morbidity a mortality při léčbě atorvastatinem. Jak vyplývá z obrázku č. 20 a údajů v tabulce č. 17, podávání atorvastatinu vedlo k signifikantní redukci výskytu nefatálních IM i fatálních KVS příhod (primární cíl), a to v porovnání s placebem o 36 % (RR 0,64, 95% CI 0,50-0,83, p 0,0005). Dále byla pozorována signifikantní redukce (-27 %) fatálních i nefatálních cévních mozkových příhod.<sup>45</sup>

**Tabulka č 16** Změny plazmatických koncentrací celkového, LDL, HDL cholesterolu a triglyceridů<sup>45</sup>

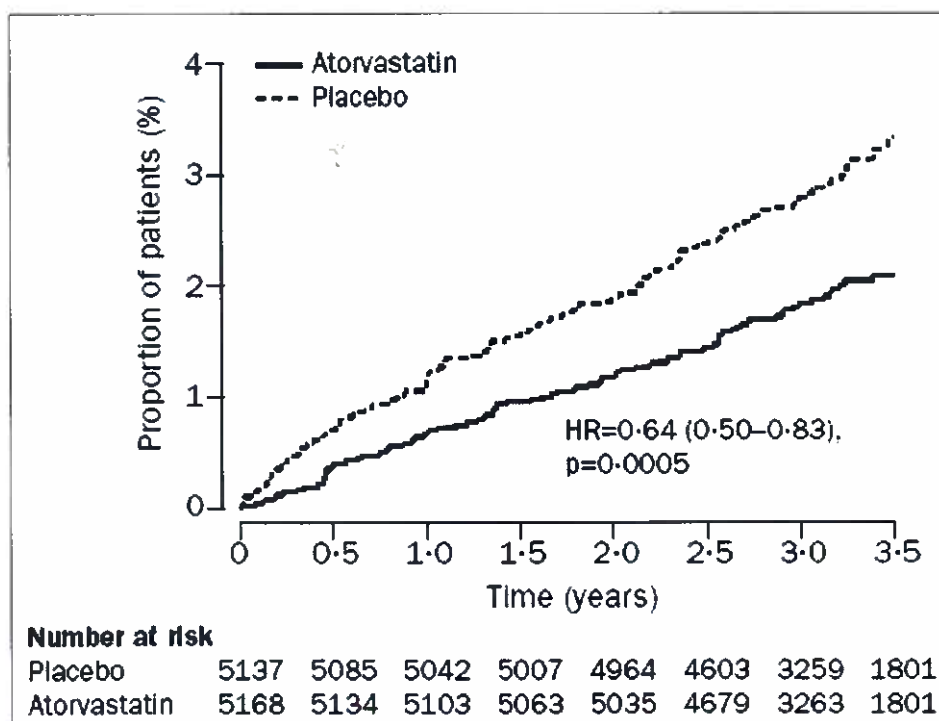
	Total cholesterol (mmol/L)				LDL-cholesterol (mmol/L)				HDL-cholesterol (mmol/L)				Triglycerides (mmol/L)			
	Atorvastatin		Placebo		Atorvastatin		Placebo		Atorvastatin		Placebo		Atorvastatin		Placebo	
	n	Conc	n	Conc	n	Conc	n	Conc	n	Conc	n	Conc	n	Conc	n	Conc
Baseline	5168	5.48 (0.78)	5137	5.48 (0.78)	4669	3.44 (0.72)	4627	3.44 (0.72)	5168	1.31 (0.37)	5137	1.31 (0.36)	4733	1.66 (0.92)	4687	1.65 (0.87)
6 months	4802	4.13 (0.80)	4744	5.47 (0.84)	4491	2.21 (0.67)	4395	3.45 (0.75)	4799	1.31 (0.36)	4744	1.29 (0.35)	4527	1.37 (0.81)	4477	1.68 (0.96)
1 year	4736	4.16 (0.82)	4668	5.45 (0.85)	4458	2.25 (0.69)	4384	3.45 (0.76)	4736	1.30 (0.37)	4668	1.28 (0.35)	4496	1.37 (0.85)	4466	1.65 (0.99)
2 years	4659	4.14 (0.81)	4586	5.35 (0.90)	4486	2.24 (0.68)	4386	3.37 (0.78)	4659	1.30 (0.37)	4586	1.27 (0.36)	4522	1.36 (0.78)	4440	1.60 (0.88)
3 years	3880	4.18 (0.85)	3865	5.27 (0.90)	3748	2.28 (0.71)	3713	3.30 (0.80)	3880	1.30 (0.37)	3865	1.28 (0.36)	3775	1.32 (0.76)	3764	1.54 (0.94)
End of follow-up	4415	4.21 (0.85)	4348	5.21 (0.91)	4256	2.32 (0.72)	4170	3.27 (0.81)	4415	1.31 (0.37)	4348	1.29 (0.37)	4277	1.29 (0.73)	4215	1.49 (0.87)

Conc=concentration.

Tabulka č. 17 Výsledky studie ASCOT-LLA<sup>45</sup>

	Atorvastatin (n=5168) (%)	Počet příhod na 1000 pacientů a rok	Placebo (n=5137) (%)	Počet příhod na 1000 pacientů a rok	RR 95% CI	p
<b>Primární cíl</b>						
Nefatální IM a fatální KVS příhody	100 (1,9)	6,0	154 (3,0)	9,4	0,64 (0,50-0,83)	0,0005
<b>Sekundární cíle</b>						
KVS příhody celkem	389 (7,5)	24,1	486 (9,5)	30,6	0,79 (0,69-0,90)	0,0005
Koronární příhody celkem	178 (3,4)	10,8	247 (4,8)	15,2	0,71 (0,59-0,86)	0,0005
Celková mortalita	185 (3,6)	11,1	212 (4,1)	12,8	0,87 (0,71-1,06)	0,1649
KVS mortalita	74 (1,4)	4,4	82 (1,6)	4,9	0,90 (0,66-1,23)	0,5066
CMP celkem	89 (1,7)	5,4	121 (2,4)	7,4	0,73 (0,56-0,96)	0,0236
Srdeční selhání celkem	41 (0,8)	2,5	36 (0,7)	2,2	1,13 (0,73-1,78)	0,5794

Obrázek č. 20 Kumulativní výskyt nefatálního IM a fatálních kardiovaskulárních příhod<sup>45</sup>



Studie prokázala, že podávání 10 mg atorvastatinu denně vede k významnému snížení výskytu kardiovaskulárních příhod u pacientů s hypertenzí, kteří mají i přes přítomnost dalších rizikových faktorů pouze mírné riziko kardiovaskulární příhody a kteří podle konvenčních měřítek nejsou považováni za pacienty s dyslipidemií.

### **3.3.8 Studie CARDS–The Collaborative Atorvastatin Diabetes Study<sup>46</sup>**

#### **Charakteristika studie:**

Cílem studie CARDS bylo zhodnotit efektivitu podávání atorvastatinu v primární prevenci kardiovaskulárních příhod u pacientů s diabetem II. typu, avšak bez vysoké koncentrace LDL cholesterolu. Studie probíhala jako randomizovaná, multicentrická, dvojitě slepá a kontrolovaná placebem. Zúčastnilo se jí 2838 pacientů ve věku 40-75 let, 1410 z nich dostávalo placebo, 1428 pacientů užívalo 10 mg atorvastatinu denně. Všichni účastníci studie měli koncentraci LDL cholesterolu do 4,14 mmol/l, triglyceridů do 6,78 mmol/l nalačno a alespoň jednu z následujících charakteristik: retinopatie, albuminurie, kouření nebo hypertenze. Medián doby trvání studie byl 3,9 roků.

#### **Výsledky:**

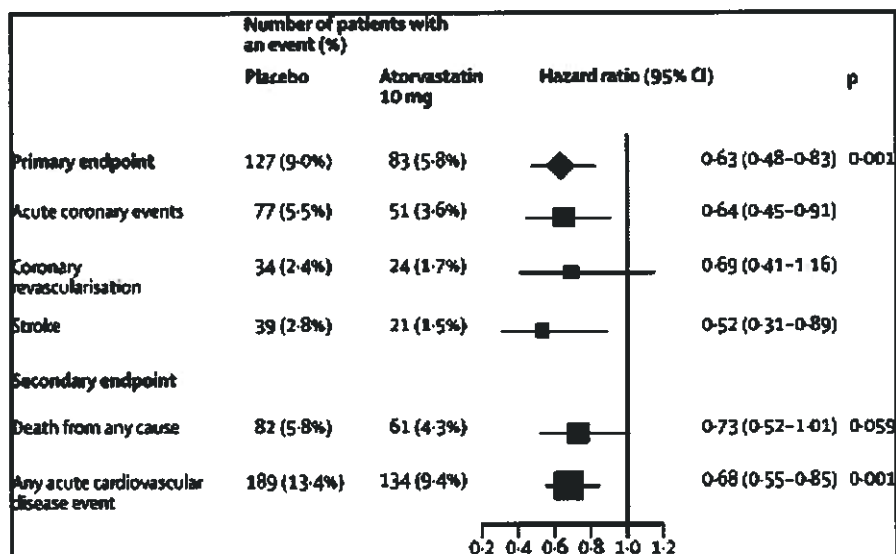
Změny v koncentracích lipidů v průběhu studie shrnuje tabulka č. 18. Z tabulky je patrné, že podávání atorvastatinu vede v porovnání s placebem k signifikantní redukci celkového a LDL cholesterolu, a to o 26 % a 40 % v uvedeném pořadí. Koncentrace triglyceridů byla ve skupině léčené atorvastatinem nižší o 19 % v porovnání s placebem. HDL cholesterol nebyl terapií atorvastatinem prakticky ovlivněn. K největším změnám v hodnotách lipidů došlo již během prvního půl roku sledování.

**Tabulka č.18 Účinek léčby atorvastatinem na koncentrace lipidů**

	Mean (SD) concentration						Average treatment effect across the study		
	Baseline	6 months	1 year	2 years	3 years	4 years	Absolute units (95% CI)	Percentage effect* (95% CI)	p
<b>Number of patients†</b>									
Placebo	1409	1306	1290	1258	977	609	..	..	-
Atorvastatin	1428	1346	1322	1279	1014	632	..	..	-
<b>LDL-cholesterol (mmol/L)</b>									
Placebo	3.02 (0.70)	3.07 (0.79)	3.10 (0.80)	3.04 (0.82)	3.04 (0.82)	3.12 (0.80)	-1.20 (-1.23 to -1.17)	-40% (-41 to -39)	<0.0001
Atorvastatin	3.04 (0.72)	1.75 (0.63)	1.86 (0.69)	1.94 (0.73)	2.07 (0.71)	2.11 (0.70)	..	..	..
<b>Total cholesterol (mmol/L)</b>									
Placebo	5.35 (0.82)	5.40 (0.89)	5.42 (0.90)	5.34 (0.93)	5.31 (0.90)	5.28 (0.91)	-1.40 (-1.43 to -1.37)	-26% (-27 to -26)	<0.0001
Atorvastatin	5.36 (0.83)	3.87 (0.76)	3.97 (0.81)	4.03 (0.83)	4.14 (0.87)	4.12 (0.84)	..	..	..
<b>HDL-cholesterol (mmol/L)</b>									
Placebo	1.42 (0.34)	1.39 (0.36)	1.37 (0.37)	1.33 (0.36)	1.29 (0.33)	1.23 (0.30)	0.02 (0.01 to 0.03)	1% (0.7 to 2)	0.0002
Atorvastatin	1.39 (0.32)	1.41 (0.35)	1.37 (0.33)	1.35 (0.35)	1.30 (0.32)	1.26 (0.30)	..	..	..
<b>Non-HDL-cholesterol (mmol/L)</b>									
Placebo	3.93 (0.82)	4.01 (0.89)	4.05 (0.91)	4.00 (0.92)	4.02 (0.91)	4.05 (0.90)	-1.42 (-1.45 to -1.39)	-36% (-37 to -35)	<0.0001
Atorvastatin	3.96 (0.82)	2.47 (0.74)	2.60 (0.80)	2.68 (0.83)	2.85 (0.86)	2.86 (0.82)	..	..	..
<b>Triglyceride (mmol/L)</b>									
Placebo	1.93 (1.09)	1.97 (1.22)	1.96 (1.23)	1.98 (1.24)	1.94 (1.21)	1.90 (1.10)	-0.39 (-0.42 to -0.36)	-19% (-20 to -17)	<0.0001
Atorvastatin	1.95 (1.08)	1.53 (0.93)	1.58 (0.88)	1.61 (0.93)	1.66 (0.98)	1.61 (0.93)	..	..	..

Výsledky studie CARDS znázorňuje obrázek č. 21. V průběhu studie mělo aspoň jednu kardiovaskulární příhodu 127 pacientů v placebové skupině a 83 pacientů ve skupině užívající atorvastatin (RR 37 %, 95% CI -52-(-17), p=0,001). Předpokládá se tedy, že by léčba atorvastatinem měla u pacientů léčených 4 roky snížit výskyt hlavních kardiovaskulárních příhod minimálně o 37 příhod na 1000 pacientů. Výskyt akutních koronárních příhod byl v atorvastatinové skupině nižší o 36 %, nutnost koronární revaskularizace o 31 % a výskyt cévních mozkových příhod byl v porovnání s placebem nižší o 48 %. Celková mortalita byla nižší o 27 %.

Obrázek č.21 Výsledky studie CARDS



Studie CARDS prokázala, že podávání 10 mg atorvastatinu denně je bezpečné a efektivní v prevenci první kardiovaskulární příhody u pacientů s diabetem II. typu, a to i tehdy, když nemají vysoké hladiny LDL cholesterolu. Výsledek této studie také přináší nový aspekt do diskuze, zda je vhodné, aby byly statiny podávány všem diabetikům II. typu a byla vyslovena otázka, zda je u některého pacienta s tímto onemocněním riziko kardiovaskulární příhody tak nízké, aby mu statiny podávány nebyly. Je totiž známo, že pacienti s diabetem II. typu mají ve srovnání s nediabetickými pacienty při jakékoliv úrovni cholesterolu dvojnásobně až čtyřnásobně vyšší riziko ischemické choroby srdeční. Podle Haffnera a kol. je kardiovaskulární riziko u diabetiků bez ischemické choroby srdeční stejně vysoké jako u nemocných s ischemickou chorobou srdeční bez diabetu. Proto jsou podle evropských doporučení cílové hodnoty LDL cholesterolu u diabetiků do 2,6 mmol/l a celkového cholesterolu do 4,5 mmol/l.<sup>47</sup>

### 3.3.9 Studie AFCAPS/TexCAPS – The Air Force Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study

#### Charakteristika studie:

Cílem studie bylo zhodnotit vliv léčby lovastatinem spolu s nízkocholesterolovou dietou na snížení koronárních příhod u nemocných s normální nebo lehce zvýšenou hladinou cholesterolu a bez známek ischemické choroby srdeční. Studie byla randomizovaná, dvojité slepá a placebem kontrolovaná. Zúčastnilo se jí 5608 mužů ve věku 45-74 let a 997 žen ve věku 55-73 let, s průměrnou hodnotou celkového cholesterolu 5,7 mmol/l, LDL



cholesterolu 3,87 mmol/l, HDL cholesterolu <1,29 mmol/l a triglyceridů <4,5 mmol/l. Průměrná doba sledování byla 5,2 roku. Pacientům bylo podáváno placebo nebo lovastatin v dávce 20 mg denně, při hodnotě LDL cholesterolu větší než 2,84 mmol/l 40 mg denně.<sup>26</sup>

Výsledky:

**Tabulka č. 19** Změny koncentrace lipidů po 1 roce studie<sup>48</sup>

	Průměrná koncentrace lipidů po 1 roce studie (mmol/l)		Změna oproti vstupním hodnotám (%)	
	lovastatin	placebo	lovastatin	placebo
Celkový cholesterol	4,75±0,62	5,90±0,72	-18,4 %	+ 0,9 %
LDL	2,96± 0,52	4,04±0,63	- 25 %	+ 1,5 %
HDL	1,02±0,21	0,97±0,20	+ 6 %	+ 1,2 %
triglyceridy	1,61±0,82	1,84±0,93	- 15%	- 2,3 %

Cíle a výsledky studie shrnuje tabulka č.20. Pacienti léčení lovastatinem měli o 37 % nižší výskyt prvních hlavních koronárních příhod, konkrétně fatálního nebo nefatálního infarktu myokardu, nestabilní anginy pectoris a náhlé srdeční smrti. V této studii bylo prokázáno, že lovastatin snižuje riziko první koronární příhody u mužů i žen s průměrnou nebo mírně zvýšenou hladinou LDL a celkového cholesterolu a sníženou hladinou HDL cholesterolu.

**Tabulka č. 20** Výsledky studie AFCAPS/TexCAPS

Sledované cíle	Placebo (n)	Lovastatin (n)	RR	95% CI	p
IM, NAP, náhlá smrt	10,9 % (183)	6,8 % (116)	0,63	0,50-0,79	0,0001
NIM, koronární smrt	5,6 % (95)	3,3 % (57)	0,60	0,43-0,83	0,002
Nestabilní AP	5,1 % (87)	3,5 % (60)	0,68	0,49-0,95	0,02
Revaskularizace myokardu	9,3 % (157)	6,2 % (106)	0,63	0,52-0,85	0,0001

### **3.3.10 GALAXY Studies**

Jedná se o výzkumný projekt farmaceutické firmy Astra Zeneca, který zahrnuje i 3 studie mající za úkol posoudit vliv rosuvastatinu na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Jak bylo uvedeno výše, rosuvastatin se jeví jako velmi účinný ve snižování koncentrace lipidů, avšak mortalitní studie teprve probíhají a výsledky nejsou tedy zatím k dispozici. Proto zde uvádím pouze názvy těchto studií.

AURORA - A study evaluating the Use of Rosuvastatin in patients requiring Ongoing Renal dialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events.

CORONA - Controlled Rosuvastatin multiNAtional trial in heart failure

JUPITER – Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin

### **3. Praktická část**

#### **3.1 Sběr dat a výběr studií**

Pomocí informační databáze MEDLINE byly vyhledány klinické studie, které se zabývaly vlivem jednotlivých statinů na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Pro nalezení relevantních údajů byla zadána následující slova: statin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin; nebo slovní spojení: simvastatin nebo lovastatin nebo atorvastatin nebo pravastatin nebo fluvastatin nebo rosuvastatin and cardiovascular morbidity nebo cardiovascular mortality nebo cardiovascular disease. Vyhledávání bylo omezeno na články uveřejněné v anglickém jazyce v letech 1990-2005.

Ke statistickému zpracování bylo vybráno 9 klinických studií, které splňovaly následující kritéria:

- byly kontrolované placebem - účinek konkrétního statinu byl porovnáván s účinkem po podání placeba
- byly randomizované – zařazení pacientů do statinové nebo placebo skupiny probíhalo náhodným výběrem
- byly dvojitě slepé – pacient ani lékař nevěděli, zda je podáván statin nebo placebo
- cílem studie bylo ovlivnění kardiovaskulární morbidity a mortality
- počet účastníků studie byl minimálně 1500

Za účelem statistické analýzy kardiovaskulární morbidity a mortality byly z originálních výsledků těchto klinických studií zjištěny počty subjektů studie v placebové a statinové skupině, počty úmrtí s koronární, resp. kardiovaskulární příčinou v obou skupinách a počty koronárních příhod, konkrétně počet infarktů myokardů a úmrtí z koronárních příčin, v obou skupinách. Původním záměrem bylo zařadit do statistického zpracování i studie s rosuvastatinem, ale nebylo to možné, protože klinické studie s rosuvastatinem splňující výše uvedené požadavky teprve probíhají.

Všechny shromážděné výsledky byly získány přístupem „intention to treat,“ to znamená, že byly použity výsledky všech pacientů zařazených do studií.

## 4.2 Statistická analýza

Statistická analýza nashromážděných dat byla provedena ve statistickém programu Confidence interval calculator (v4, November 2002), který používá Newcombe-Wilsonovu metodu pro výpočet konfidenčních intervalů ke zjištění rozdílu mezi dvěma hodnotami a Armitage a Berryho metodu pro výpočet konfidenčních intervalů relativních rizik (RR) a poměru šancí (OR).<sup>49</sup>

Všechna analyzovaná data byla získána z prospektivních kohortových studií s různou délkou klinického sledování. Odhad míry asociace, tj. statisticky významného vztahu mezi expozicí statiny a kardiovaskulární morbiditou či mortalitou, byl proveden pomocí parametru RR - relativního rizika. Relativní riziko vyjadřuje poměr pravděpodobnosti rozvoje onemocnění nebo úmrtí u exponovaných osob (statiny) oproti osobám neexponovaným (placebo). Pro výpočet tohoto parametru byla použita tzv. kontingenční tabulka 2x2 (obr. č. 22).

**Obrázek č. 22** Kontingenční tabulka pro výpočet relativního rizika

	Exponovaní	Neexponovaní
Morbidita, mortalita	a	c
Počet subjektů	b	d

Na základě této tabulky se relativní riziko (RR) vypočítá podle vztahu:

$$RR = (a/b) / (c/d); \text{ kde}$$

$a/b$  je poměrný výskyt onemocnění, resp. úmrtí u exponovaných osob

$c/d$  je poměrný výskyt onemocnění, resp. úmrtí u neexponovaných osob

Podle vypočtené hodnoty relativního rizika, lze určit, zda se jedná o asociaci či nikoliv:

- **RR = 1** bez asociace
- **RR < 1** negativní asociace (snížené riziko kardiovaskulární morbidity, resp. mortality)
- **RR > 1** pozitivní asociace (zvýšené riziko kardiovaskulární morbidity, resp. mortalit

K posouzení statistické spolehlivosti odhadu relativního rizika byl vypočítán 95% konfidenční interval (95% CI) neboli interval spolehlivosti pro pětiprocentní hladinu významnosti. Pokud konfidenční interval zahrnoval číslo 1, tj. nulovou hypotézu ( $p > 0,05$ ), zjištěné RR bylo označeno za statisticky nesignifikantní na zvolené hladině významnosti.

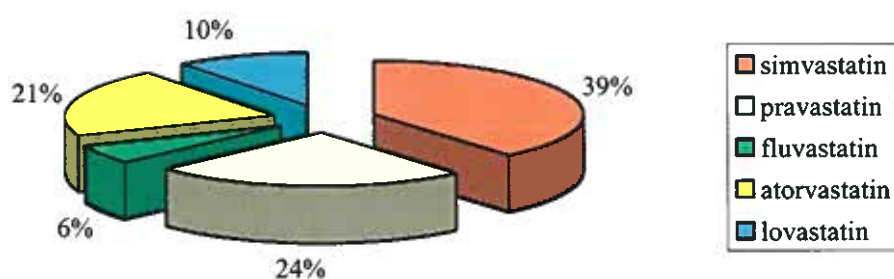
*Kardiovaskulární mortalita* byla hodnocena u 8 studií, vyřazena z tohoto hodnocení byla studie LIPS, která si kladla za cíl ovlivnění výskytu koronárních příhod a kardiovaskulární úmrtnost jako taková nebyla vyčíslena. *Koronární mortalita* byla také hodnocena u 8 studií, hodnocení tohoto parametru nebylo možné provést u studie ASCOT-LLA, z jejíž výsledků nebylo možné jednoznačně koronární mortalitu stanovit. Hodnocení *koronární morbidity a mortality*, vyjádřené jako počet infarktů myokardu a počet úmrtí z koronárních příčin, bylo provedeno u všech devíti studií. Pro všechny 3 sledované parametry byla z nashromážděných dat provedena *metaanalýza*, přičemž byl porovnán výskyt sledovaného jevu mezi všemi pacienty v placebo skupinách a všemi pacienty ve statinových skupinách. Pro výsledky těchto metaanalýz byl navíc vypočítán parametr NNT (number needed to treat), který udává počet pacientů, kteří se musí podrobit léčbě, aby se u jednoho z nich předešlo výskytu sledované příhody. Jedná se o inverzní hodnotu snížení absolutního rizika (ARR). NNT je tedy  $1/ARR$ . ARR se vypočítá na základě kontingenční tabulky podle vztahu:  $ARR = a/b - c/d$

### **4.3 Charakteristika studií a jejich subjektů**

Základní informace o hodnocených studiích, resp. jejich účastnících, shrnuje tabulka č. 21. Ke statistickému zpracování postoupilo celkem 9 klinických studií, které splnily výše uvedené předpoklady. Konkrétně 2 studie se simvastatinem (**Studie 4S** a **Heart Protection Study**), 2 studie s pravastatinem (studie **LIPID** a **WOSCOPS**), 2 studie s fluvastatinem (studie **LIPS** a **ALERT**), 2 studie s atorvastatinem (studie **ASCOT-LLA** a **CARDS**) a jedna studie s lovastatinem (studie **AFCAPS/TexCAPS**). Tyto studie byly realizované v letech 1994-2004 a zúčastnilo se jich celkem 64152 pacientů, z toho 32098 ve skupinách léčených statiny a 32054 placebo skupinách. Poměrné zastoupení pacientů léčených v hodnocených studiích konkrétními statiny zobrazuje obrázek č. 23. Průměrná doba sledování se pohybovala v rozmezí 3,3 – 6,1 roku. Vstupní kritéria, která byla podmínkou pro zařazení do studie, se liší podle cíle studie. Studie **CARDS** a **MRC/BHF** se zabývaly ovlivněním kardiovaskulární morbidity a mortality u diabetiků, přičemž ve studii **CARDS** byl požadavkem diabetes bez vysoké koncentrace hladiny cholesterolu. Skandinávská studie se simvastatinem, studie

LIPID a studie LIPS se zabývaly vlivem statinů na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu u pacientů s koronárním onemocněním. Pro zařazení do studie ALERT byla podmínkou transplantace ledvin, studie ALERT se zúčastnili pouze muži s hypercholesterolémií. Naopak studie AFCAPS/TexCAPS se zabývala pouze pacienty s normální nebo lehce zvýšenou hladinou cholesterolu a bez známek ischemické choroby srdeční.

**Obrázek č. 23** Graf procentuálního zastoupení pacientů léčených jednotlivými statiny



**Tabulka č. 21** Základní parametry hodnocených klinických studií

Studie	statin	Denní dávka (mg)	Základní výběrová kritéria pro zařazení do studie	Počet pacientů	Průměrná délka sledování (roky)
4S (1994)	simvastatin	20 nebo 40	ICHS TC 5,5-8,0 mmol/l	4444	5,4
MRC/BHF (2001)	simvastatin	40	DM nebo okluzivní arteriální nemoc	20536	4,8
LIPID (1998)	pravastatin	40	AIM v anamnéze nebo hospitalizace pro NAP TC 4-7 mmol/l, TG <5,0	9014	6,1
WOSCOPS (1995)	pravastatin	40	Muži, LDL nalačno >6,52	6595	4,9
LIPS (2002)	fluvastatin	80	AP nebo tichá ischemie po úspěšné první PCI TC 3,5-7,0 mmol/l TG <4,5	1677	3,9
ALERT (2003)	fluvastatin	40	transplantace ledviny TC 4,0-9,0 mmol/l	2102	5,4
ASCOT-LLA (2003)	atorvastatin	10	hypertenze TC <6,5	10305	3,3
CARDS (2003)	atorvastatin	10	DM II LDL <4,14, TG <6,78 Retinopatie nebo albuminurie nebo kouření nebo hypertenze	2838	3,9
AFCAPS/ TexCAPS (1998)	lovastatin	40	normální nebo mírně zvýšený TC a LDL, snížený HDL, bez známek ICHS	6605	5,2

## **4.4 Výsledky**

### **4.4.1 Vliv statinů na kardiovaskulární mortalitu**

Sloučením výsledků všech 8 hodnocených studií bylo prokázáno statisticky významné snížení kardiovaskulární mortality o 21 % ve prospěch statinů (RR 0,79; 95% CI 0,74-0,84), přičemž pro prevenci jednoho kardiovaskulárního úmrtí je nutno léčit statiny 80 pacientů (NNT 80). Z tabulky, která shrnuje výsledky jednotlivých studií vzhledem ke kardiovaskulární mortalitě, vyplývá, že k signifikantní redukci kardiovaskulární mortality došlo po podávání simvastatinu, a to o 35 % (RR 0,65; 95% CI 0,53-0,80) ve studii 4S a o 17 % (RR 0,83; 95% CI 0,76-0,91) ve studii MRC/BHF, a dále po podávání pravastatinu o 24 % (RR 0,76; 95% CI 0,66-0,87) ve studii LIPID a o 32 % (RR 0,68; 95% CI 0,47-0,97) ve studii WOSCOPS. Výsledky ostatních studií nejsou statisticky významné (tabulka č. 22).

### **4.4.2 Vliv statinů na koronární mortalitu**

Také hodnocení celkové koronární mortality dané sloučením výsledků 8 hodnocených studií vyznělo ve prospěch statinů (tabulka č.23). Došlo ke snížení koronární mortality o 24 % (RR 0,76; 95% CI 0,70-0,82), jedná se o statisticky významný rozdíl. Na základě dat získaných sloučením výsledků jednotlivých studií bylo také vypočítáno, že pro prevenci jednoho koronárního úmrtí je třeba statiny léčit 79 pacientů (NNT 79).

Při hodnocení studií jednotlivě byl statisticky signifikantní rozdíl pozorován pouze ve studii 4S, MRC/BHF a LIPID, tedy v obou studiích se simvastatinem a jedné studii s pravastatinem. Redukce výskytu koronární mortality byla nejmarkantnější ve studii 4S, kde došlo k poklesu tohoto ukazatele o 42 % (RR 0,58; 95% CI 0,46-0,73). Studie MRC/BHF prokázala snížení koronární mortality o 27 % (RR 0,83; 95% CI 0,74-0,92), studie LIPID pak o 24 % (RR 0,76; 95% CI 0,66-0,89). Výsledky ostatních studií nebyly statisticky významné.

### **4.4.3 Vliv statinů na koronární morbiditu a mortalitu – výskyt infarktu myokardu a úmrtí z koronárních příčin**

Signifikantní redukce koronární morbidity a mortality uvažované jako počet infarktů myokardu a úmrtí s koronární příčinou byla pozorována jak při celkovém hodnocení daném sloučením výsledků všech devíti studií, tak v každé jednotlivé studii. Celkové snížení výskytu infarktu myokardu a úmrtí následkem koronárních příhod byla 28 % (RR 0,72; 95% CI 0,68-0,75), přičemž NNT bylo 35. Výsledky jednotlivých studií vzhledem k ovlivnění kardiovaskulární morbidity a mortality shrnuje tabulka č. 24.



**Tabulka č. 22** Vliv statinů na kardiovaskulární mortalitu

statin	studie	léčba		kontrola		relativní riziko (95% CI)
		a	b	c	d	
simvastatin	4S	136	2221	207	2223	0,65 (0,53-0,80)
simvastatin	MRC/BHF	781	10269	937	10267	0,83 (0,76-0,91)
pravastatin	LIPID	331	4512	433	4502	0,76 (0,66-0,87)
pravastatin	WOSCOPS	50	3302	73	3293	0,68 (0,47-0,97)
fluvastatin	ALERT	66	1050	73	1052	0,90 (0,65-1,24)
atorvastatin	ASCOT-LLA	74	5168	82	5173	0,90 (0,66-1,23)
atorvastatin	CARDS	25	1428	37	1410	0,66 (0,40-1,10)
lovastatin	AFCAPS/TexCAPS	17	3304	25	3301	0,67 (0,36-1,25)
celkem		1480	31254	1867	31221	0,79 (0,74-0,84)

**Tabulka č. 23** Vliv statinů na koronární mortalitu

statin	studie	léčba		kontrola		relativní riziko (95% CI)
		a	b	c	d	
simvastatin	4S	111	2221	189	2223	0,58 (0,46-0,73)
simvastatin	MRC/BHF	587	10269	707	10267	0,83 (0,74-0,92)
pravastatin	LIPID	287	4512	373	4502	0,76 (0,66-0,89)
pravastatin	WOSCOPS	38	3302	52	3293	0,78 (0,48-1,01)
fluvastatin	LIPS	13	844	24	833	0,53 (0,27-1,04)
fluvastatin	ALERT	36	1050	54	1052	0,66 (0,44-1,00)
atorvastatin	CARDS	18	1428	24	1410	0,74 (0,40-1,35)
lovastatin	AFCAPS/TexCAPS	11	3304	15	3301	0,73 (0,33-1,59)
celkem		1101	26930	1438	26881	0,76 (0,70-0,82)

**Tabulka č. 24** Vliv statinů na koronární morbiditu a mortalitu – výskyt infarktu myokardu a úmrtí z koronárních příčin

statin	studie	léčba		kontrola		relativní riziko (95% CI)
		a	b	c	d	
simvastatin	4S	431	2221	622	2223	0,69 (0,62-0,77)
simvastatin	MRC/BHF	898	10269	1212	10267	0,74 (0,68-0,80)
pravastatin	LIPID	558	4512	715	4502	0,77 (0,70-0,86)
pravastatin	WOSCOPS	174	3302	248	3293	0,69 (0,57-0,84)
fluvastatin	LIPS	43	844	62	833	0,68 (0,46-0,99)
fluvastatin	ALERT	70	1050	104	1052	0,67 (0,50-0,90)
atorvastatin	ASCOT-LLA	100	5168	154	5173	0,65 (0,50-0,83)
atorvastatin	CARDS	50	1428	74	1410	0,66 (0,46-0,94)
lovastatin	AFCAPS/TexCAPS	57	3304	95	3301	0,60 (0,43-0,83)
celkem		2381	32098	3286	32054	0,72 (0,68-0,76)

## **5. DISKUZE**

Statiny jsou moderní skupinou léčiv používanou především k normalizaci patologicky zvýšené hladiny celkového a/nebo LDL cholesterolu. Tu snižují inhibicí klíčového enzymu syntézy cholesterolu, proto jsou označovány také jako inhibitory HMG-CoA reductázy. Protože zvýšená hladina cholesterolu představuje riziko rozvoje závažných onemocnění na podkladě aterosklerotických změn, postihující kardiovaskulární systém, a protože onemocnění kardiovaskulárního systému představují 54 % příčin všech úmrtí v České republice, bývá objev těchto léčiv svou významností přirovnáván k objevu antibiotik. Navíc bylo zjištěno, že statiny, v porovnání s jinými antihyperlipidemiky, vykazují na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu větší účinek i při srovnatelném poklesu sérového cholesterolu. To je dáno pravděpodobně tím, že spektrum působení statinů nezahrnuje pouze lipidové účinky, ale svými tzv. pleiotropními účinky, mezi něž patří ovlivnění endoteliální dysfunkce, ovlivnění tvorby a stability plátu nebo také protizánětlivé a antioxidační působení, mohou zasahovat do jednotlivých fází aterogeneze.

Cílem této práce bylo zhodnotit terapeutickou účinnost statinů, konkrétně lovastatinu, pravastatinu, simvastatinu, fluvastatinu a atorvastatinu, v prevenci kardiovaskulární morbidity a mortality. Z výsledků metaanalýzy 9 hodnocených studií vyplývá, že statiny jsou léčiva, která signifikantně snižují kardiovaskulární morbiditu i mortalitu. Byl zaznamenán pokles kardiovaskulární mortality o 21 % (RR 0,79; 95% CI 0,74-0,84), koronární mortality o 24 % (RR 0,76; 95% CI 0,70-0,82), výskyt infarktu myokardu a smrt z koronárních příčin byla u pacientů léčených statiny oproti pacientům užívajícím placebo o 28 % nižší (RR 0,72; 95% CI 0,68-0,75).

Výsledky mé práce se v zásadě shodují s metaanalýzou provedenou LaRosou a kol.<sup>50</sup>, zaměřenou na působení statinů v prevenci koronárních onemocnění. Snížení kardiovaskulární mortality bylo vyčíslena na 27 %, koronární mortality na 29 % ve prospěch statinů. Pozorovaný rozdíl mezi mírou snížení rizika v metaanalýze LaRosy a v méj metaanalýze je dán s největší pravděpodobností tím, že byly hodnoceny různé studie s odlišnou populační charakteristikou a také jiným zastoupením hodnocených statinů.

Metaanalýza Law and kol.<sup>52</sup> kvantifikující účinek statinů na LDL cholesterol, ischemické srdeční onemocnění a náhlé cévní příhody, zaznamenala snížení rizika výskytu nefatálního infarktu myokardu a koronárního úmrtí v průměru o 11 % v průběhu prvního roku studie, o 24 % v druhém roce studie, o 33 % v třetím až pátém roce a 36 % v šestém a dalších letech hodnocení. Protože efektivita léčby statiny byla v této studii vyjádřena

individuálně vždy pro určitá období studie, nelze tyto výsledky přesně porovnat s výsledky této práce. Vezmeme-li však v úvahu skutečnost, že redukce rizika větší než 36 % byla pozorována až šestý rok a další roky studie, přičemž v prezentované analýze pouze studie LIPID měla průměrnou délku delší než šest let, jeví se vhodnější pro porovnání výsledky pozorované ve třetím až pátém roce studie, tedy snížení rizika nefatálního infarktu myokardu a koronárního úmrtí v průměru o 33 %. Navíc LaRosa a kol. pozorovali výrazně nižší snížení rizika během prvního roku studie (11 %). Proto by při statistické analýze dat zahrnující celou dobu studie, tak jak to bylo provedeno v rámci této rigorózní práce, bylo snížení rizika nefatálního infarktu myokardu a koronárního úmrtí jistě menší než 33 %. Lze tedy shrnout, že výsledek analýzy prezentované v této práci koreluje i s výsledkem metaanalýzy provedené LaRosou a kol.

Zajímavé je zjištění, že větší přínos léčby statiny v prevenci koronárních příhod byl zaznamenán v primárně preventivních studiích (RR 0,66; 95% CI 0,59-0,71 při sumárním hodnocení primárně preventivních studií oproti RR 0,74; 95% CI 0,70-0,78 v sekundárně preventivních studiích). Tento poznatek byl učiněn i v již zmíněné metaanalýze LaRosy a kol.<sup>50</sup>. Bylo hodnoceno 5 studií (celkem 30 817 pacientů), přičemž pokud byly hodnoceny zvláště primárně a zvláště sekundárně preventivní studie redukce hlavních koronárních příhod byla o 4 % větší v primárně preventivních studiích. Přestože nelze tento rozdíl považovat za statisticky významný, podporuje domněnku, že statiny mají významné místo i v léčbě určitých rizikových skupin pacientů, např. diabetiků a hypertoniků, bez známek kardiovaskulárního onemocnění, tedy v primární prevenci.

Ačkoliv pozitivní vliv statinů na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu může být těžko zpochybněn, protože byl prokázán i v dalších metaanalýzách a klinických studiích (např. Pilote L. and col.<sup>51</sup>, LaRosa and col.<sup>50</sup>, Law and col.<sup>52</sup>), předložená analýza má jistá omezení, která mohou zkreslovat prezentované výsledky.

Hodnoceny byly jak studie primárně preventivní (studie WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS, ASCOT-LLA, CARDS, ALERT), tak sekundárně preventivní (studie LIPS, LIPID, 4S, MRC/BHF), s čímž souvisí značná heterogenita subjektů studie.

Dále je třeba připomenout, že bylo prokázáno, že ovlivnění kardiovaskulární morbidity a mortality statiny je do určité míry závislé na míře ovlivnění hladin sérového cholesterolu, proto záleží i na jejich dávkování. Různé dávkování, resp. míra ovlivnění hladin cholesterolu nebyla při analýze zohledněna.

K určitému zkreslení mohlo dojít při výběru studií, když byly vyhledány pouze studie v anglickém jazyce a pouze v databázi Medline. Ke zkreslení pak může docházet i při

vlastním statistickém zpracování nashromážděných dat, jehož výsledky vždy představují pouze odhady, které se s určitým stupněm spolehlivosti vztahují ke skupině pacientů tvořenou přesně vybranými jedinci. Proto nelze výsledky v praxi dogmaticky aplikovat na běžnou populaci.

## **6. ZÁVĚR**

K vytvoření prezentované metaanalýzy hodnotící terapeutickou efektivitu statinů v prevenci kardiovaskulární morbidity a mortality bylo použito 9 randomizovaných, dvojitě zaslepených a placebem kontrolovaných studií, uskutečněných v letech 1994-2004, prezentujících výsledky kardiovaskulární mortality, koronární mortality a počet infarktů myokardu nebo úmrtí s koronární příčinou. K prezentované metaanalýze byly použity výsledky studie 4S, MRC/BHF, WOSCOPS, LIPID, ASCOT-LLA, CARDS, AFCAPS/TexCAPS, ALERT, LIPS. V nich bylo sledováno celkem 64152 pacientů, z toho 32098 ve skupinách léčených statiny a 32054 v placebových skupinách.

Statistická analýza nashromážděných dat byla provedena pomocí statistické programu Confidence interval calculator (v4, November 2002), v němž byl vypočítán parametr RR (relativní riziko), který zde vyjadřuje poměr pravděpodobnosti úmrtí nebo infarktu myokardu ve skupině osob užívajících statiny oproti osobám užívajícím placebo a parametr NNT (number needed to treat), tedy počet pacientů, kteří musí být léčeni, aby se u jednoho z nich předešlo výskytu sledované příhody. Pro určení statistické spolehlivosti odhadu RR byl vypočítán 95% konfidenční interval.

Metaanalýzou 9 výše uvedených studií bylo prokázáno statisticky významné snížení celkového počtu kardiovaskulárních úmrtí o 21 % (NNT 80), koronárních úmrtí o 24 % (NNT 79) a infarktu myokardu nebo fatálních koronárních příhod o 28 % (NNT 35).

V této práci podařilo prokázat, že statiny neboli inhibitory HMG-CoA reductázy jsou léčiva, která signifikantně snižují kardiovaskulární mortalitu a výskyt infarktu myokardu. Tento efekt byl pozorován v různých skupinách pacientů, ať u pacientů s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním, tak u pacientů bez tohoto druhu postižení. Z uvedeného vyplývá, že léčba statiny je efektivní, jak v primární, tak sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění a úmrtí.

## 7. LITERATURA

- 1 Widimský J. Dyslipidémie: Léčba dyslipidemií a ICHS. 1. vydání. Praha: Triton, 1998: 11-180.
- 2 Hřebíček J. Kapitoly z patologické fyziologie. 1. vydání. Olomouc: Univerzita Palackého, 2001: 41.
- 3 Hulín I. Patofyziológia. Bratislava: SAP, 2002: 1292.
- 4 Bytešník J. Klinická fyziologie krevního oběhu. 3. přepracované a rozšířené vydání. Praha: Galén, 2002: 51-61.
- 5 Hartl J a kol. Farmaceutická chemie III. 1. dotisk. Praha: Nakladatelství Karolinum, 2004: 42-49.
- 6 Vaverková H. Nová hypolipidemika. Remedica 2004; 14:368-375.
- 7 Češka R, Urbánek K. Atorvastatinum. Remedica 2004; 14:110- 120.
- 8 Górecká K, Tilšer I, Nachtigal P, Kopecký M, Vlček J. Extralipidové účinky statinů—nový pohled na farmakodynamiku inhibitorů HMG-CoA reduktázy. Remedica 2004; 14: 355-363.
- 9 Bultas J, Karetová D. Nové trendy farmakoterapie kardiovaskulárních chorob. Pace NEWS 3/2004.
- 10 Bultas J. Aterogeneze, lipidy, hypolipidemika. Pace NEWS 1/2000.
- 11 Masopust J et al. Patobiochemie buňky. Praha, 2003  
(<http://www.zdravcentra.cz/?act=k10&did=408&kategorie=0&page=index.htm>)
- 12 <http://www.pace.cz/results.php?id=23> (2005)
- 13 Lüllmann H, Mohr K, Wehling M. Farmakologie a toxikologie. 1. vydání. Praha: Grada, 2002: 233-236.
- 14 Fölsch UR et al. Patologická fyziologie. 1. vydání. Praha: Grada, 2003: 384-388.
- 15 Staněk V. Statiny a fibráty v primární a sekundární léčbě ischemické choroby srdeční. Remedica 2001; 11: 139-146.
- 16 Suchopár J, ed. Remedica compendium, 3. vyd. Praha: Panax Co., 1999: 116-119.
- 17 Češka R et al. Dyslipidémie – doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČSL JEP 2004: 1-10.
- 18 Muzeeb S, Basha JS, Shashikumar D et al. Analysis of five HMG-CoA reductase inhibitors—atorvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin and simvastatin: pharmacological, pharmacokinetic and analytical overview and development of a new method for use in pharmaceutical formulations analysis and in vitro metabolism studies;

---

Biomed. Chromatogr. (In press). Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

- 19 Mukhtar RYA, Reid J, Reckless JPD. Pitavastatin. *Int J Clin Pract* 2005; 59 (2): 239-252.
- 20 Wierzbicki AS, Poston R, Ferro A. The lipid and non-lipid effects of statins. *Pharmacology&Thrapeutics* 2003; 99, (1): 95-112.
- 21 Vítovec J et al. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. 2. přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2004: 174-176.
- 22 Škottová N, Večeřa R. Farmakologie látek ovlivňujících plasmatické lipoproteiny (antihyperlipidemika – hypolipidemika). 1. vydání. Olomouc: Univerzita Palackého, 2004: 7-19.
- 23 Češka R. Cholesterol a ateroskleróza; léčba hyperlipidemií. 2. přepracované vydání. Praha: Maxdorf, 1999: 104- 131.
- 24 Špínar J. Klinické studie v kardiologii: Přehled nejvýznamnějších studií let 2002-2003. 1. vydání. Praha: Grada, 2004: 33-203.
- 25 Češka R, Vnoučková K. Fluvastatin. *Remedia* 2004; 14: 91-100.
- 26 Špínar J. Klinické studie v kardiologii. 1. vydání. Praha: Grada, 2001: 57-83.
- 27 Kureishi Y et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med* 2000; 6 (9): 1004-1010.
- 28 Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering-are they clinical relevant? *Eur Heart J* 2003; 24 (3): 225-248.
- 29 Clearfield MB, Weiss SE, Willis JM et al. Lability of serum low-density lipoprotein cholesterol levels during screenins in subgroup of Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) cohort. *J Am Osteopath Assoc.* 2002; 107 (7): 377-384.
- 30 Morrow D, Ridker PM, Cannon CP et al. C-reactive Protein Levels and Outcomes after Statin Therapy. *N Engl J Med* 2005; 352 (1): 20-28.
- 31 Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as newly recognized type of immunomodulators. *Nat Med* 2000; 6 (12):1403-1406.
- 32 Rosenson RS. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis* 2004; 173 (1): 1-12.



- 
- 33 Son JW, Koh KK, Ahn JY et al. Effects of statin on plaque stability and thrombogenicity in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2002; 88 (1): 77-82.
- 34 Thompson PD, Moyna NM, White CM, Weber KM, Giri S, Waters DD. The effects of hydroxy-methyl-glutaryl-CoA reductase inhibitors on platelet thrombus formation. *Atherosclerosis* 2002; 161 (2): 301-306.
- 35 [http://www.sukl.cz/\\_download/cs01dulupoz/20002002/cholstat-stanovisko.rtf](http://www.sukl.cz/_download/cs01dulupoz/20002002/cholstat-stanovisko.rtf)
- 36 Doležal T. Rabdomyolýza jako nežádoucí účinek statinů. *Remedia* 2002; 12; 144-145.
- 37 Holdaas H, Jardine AG, Holme I et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024-31.
- 38 Škop B a kol. AISLP (Automatizovaný informační systém léčivých přípravků). Praha (verze 3. 2005).
- 39 Pedersen TR, Kjeldsen S, Berg K et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344 (8934): 1383-1389.
- 40 Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2002; 360 (9326): 7-22.
- 41 Simes RJ, Hunt D, Kirby A et al. Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: the LIPID trial follow-up. *Lancet* 2002; 359 (9315): 1379-1387.
- 42 Shepherd J, Cobbe S, Ford I et al. Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333 (20): 1301-1307.
- 43 Serruys PWJC, Macaya C, Kokott N et al. Fluvastatin for Prevention of Cardiac Events Follow Successful First Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA* 2002; 287 (24): 3215-3222.
- 44 Holdaas H, Jardine AG, Holme I et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361 (9374): 2024-31
- 45 Sever PS, Poulter NR, Wedel H et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol

- 
- concentration, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361 (9364): 1149-1158.
- 46 Colhoun HM, Betteridge J, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364 (9435): 685-696.
- 47 Widimský J. Statiny v sekundární prevenci ICHS. *Remedia* 2004;14: 166-176.
- 48 Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Woman With Average Cholesterol Levels-Results of AFCAPS/Tex CAPS. *JAMA* 1998; 279 (20): 1615-1622.
- 49 <http://www.pedro.fhs.usyd.edu.au/Utilities/CICcalculator.xls> (2005)
- 50 LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of Statins on Risk of Coronary Disease. *JAMA* 1999; 282 (24): 2340-2346.
- 51 Pilote L, Zhou Z, Rahme E et al. Effectiveness of statins for secondary prevention in elderly patients after acute myocardial infarction: an evaluation of class effect. *CMAJ* 2005; 172 (9): 1187-94.
- 52 Law R, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischemic heart disease, and stroke. *MBJ* 2003; 326: 1423-1429