

# Užitočné nové informácie o benefite/mechanizme účinku statínov

J. Murín

## RÝCHLY PROTIZÁPALOVÝ EFEKT VYSOKEJ DÁVKY STATÍNŮV

Martin-Ventura et al z Madridu (Stroke 2005; 36: 1796 - 1800) randomizovali 20 pacientov (ktorí nikdy nebrali statín) na liečbu atorvastatínom (80 mg/d) verzus placebo po dobu jedného mesiaca tesne predtým, než tieto osoby podstúpili karotickú endarterektómiu. Preukázali, že: (a) liečba atorvastatínom významne znížila sérovú hladinu celkového cholesterolu (zo 199 mg/dl na 107 mg/dl), LDL-Ch (zo 113 mg/dl na 61 mg/dl) a hladinu prostaglandínu E2 (z 509 pg/ml na 162 pg/ml; je to zápalový predstaviteľ); (b) liečba statínom významne potlačila aktiváciu nukleárneho faktora kappa B (v periférnych mononukleároch) (z 8063 na 5706 pozitívnych jadier/mm<sup>2</sup>) a významne znížila expresiu ľudského MCP-1 (makrofágový chemoatrakujúci proteín) (z 24 % na 11 %) a COX-2 (cyklooxygenáza) (z 34 % na 16 %) v tých istých bunkách; (c) v plakoch na karotickej artérii táto liečba významne redukovala makrofágovú infiltráciu (z 9,3 % na 2,5 %); (d) v placebovej liečebnej skupine nedošlo k týmto zmenám „zápalových“ parametrov; (e) v inej podobnej skupine pacientov liečba pravastatínom (40 mg/d po dobu 3 mesiacov) nemala tento vplyv.

Intenzívna statínová liečba má teda rýchlejší protizápalový efekt než stredne intenzívna.

## STATÍNY REDUKUJÚ TEPLotu PLAKOV U DIABETIKOV

Toutouzas et al. (Diabetes Care 2005; 28: 1656 - 1661) vykonali koronárnu termografiu u 45 diabetikov, ktorí práve podstupovali PTCA, a u 63 nediabetikov (kontrola), pričom obe skupiny pacientov boli „rovnakého veku“, mali rovnaký typ kli-

nického syndrómu ochorenia, a používali podobnú liečbu (aspirín, statín). Mali rovnaký stupeň koronárnej stenózy. Preukázali, že: (a) diabetici mali významne vyšší rozdiel medzi teplotou plaku a teplotou proximálne uložených častí koronárnej artérie než nediabetici (0,17 stupňa C v. 0,09 stupňa C); (b) u 23 diabetikov, ktorí užívali statínovú liečbu, bol tento teplotný rozdiel významne menší než u diabetikov bez statínovej liečby (0,11 stupňa C v. 0,22 stupňa C); (c) lokálna tvorba tepla je v koronárnych plakoch diabetikov 2. typu významne vyššia než u nediabetikov (je to tak v dôsledku aterosklerotického zápalu).

Statínová liečba je teda u diabetikov s koronárnymi plakmi a akútnym koronárnym syndrómom účinnejšia než u nediabetikov.

## (NOVÝ?) MECHANIZMUS PLEIOTROPNÝCH ÚČINKOV STATÍNŮV

Pleiotropný mechanizmus účinku statínov je ešte stále nie celkom prebádaný, a preto nejasný. Animálne experimenty a in vitro štúdie poukazujú na to, že simvastatín zvyšuje tvorbu PUFA s dlhým reťazcom (PUFA: polynenasýtené mastné kyseliny). Nevieme však, aký je vplyv statínov na metabolizmus mastných kyselín u ľudí. Jula et al (ATVB 2005) preto randomizovali 120 mužov s hypercholesterolémiou na liečbu samotnou „diétou“ v. v kombinácii diéty plus 4,2 % kyseliny olejovej a 6,8 % kyseliny alfa-linolenovej navyše, ďalej na liečbu simvastatínom 20 mg/d v. placebo. Preukázali, že: (a) simvastatín znížil sérové hladiny kyseliny palmitovej (o 2 %), kyseliny linolénovej (o 5,3 %) a kyseliny alfa-linolenovej (o 6,8 %) a zvýšil hladiny kyseliny gama-linolenovej (o 11,1 %), kyseliny dihomogama-linolenovej (o 4,2 %), kyseliny

liny arachidónovej (o 14,2 %) a „všetky“ dlhoreťazové PUFA (o 9 %); (b) simvastatín zvýšil tvorbu dlhoreťazových PUFA a prekursorov prostaglandínov (mastné kyseliny).

Pleiotropný účinok liečby statínmi by teda mohol byť zabezpečovaný aj zvýšenou formáciou dlhoreťazových polynenasýtených mastných kyselín a ich metabolitov.

## STATÍNY NEPREUKÁZALI BENEFIT U DIABETIKOV NA HEMODIALYZAČNEJ LIEČBE

V nedávnej minulosti statíny preukázali redukcii kardiovaskulárnych príhod u diabetikov (2. typu), ale ich efekt u osôb na hemodialyzačnej liečbe (osoby s veľmi vysokým rizikom prítomnosti kardiovaskulárneho ochorenia, aj úmrtia naň) sa bližšie neštudoval, ani neanalyzoval.

Wanner et al (Würzburg, NEJM 2005; 353: 238-248) randomizovali 1 255 diabetikov 2. typu (s LDL-Ch: 80 - 190 mg/dl) na hemodialyzačnej liečbe na terapiu atorvastatínom 20 mg/d (n = 619 pacientov) v. placebo (n = 636 pacientov). Preukázali, že: (a) po mesiaci liečby bol v statínovej skupine redukovaný medián LDL-Ch o 42 % (z 121 mg/dl na 72 mg/dl) v. o 1,2 % v placebovom ramene (zo 125 mg/dl na 120 mg/dl); (b) v priebehu 4 rokov sledovania (medián) preukázalo 469 pacientov (37 %) klinickú príhodu (kardiovaskulárne úmrtie - nefatálny infarkt - nefatálnu NCPM), pričom výskyt práve uvedených príhod bol podobný v oboch liečebných ramenách (statín - 226 príhod, placebo - 243 príhod); (c) v rámci individuálnych klinických príhod atorvastatín signifikantne zvýšil výskyt fatálnych NCPM oproti placebo (4 % v. 2 % s RR: 2,03). Avšak atorvastatín redukoval výskyt všetkých

kardiálnych príhod (33 % v. 39 % s RR: 0,82, rozdiel štatisticky významný). Atorvastatín neovplyvnil celkovú mortalitu.

Najpravdepodobnejšie vysvetlenie absencie významného ovplyvnenia kardiovaskulárnej mortality a výskytu kardiovaskulárnych príhod je prítomnosť ďalších patogenetických mechanizmov kardiovaskulárneho ochorenia u diabetikov v hemodialyzačnom programe (tieto atorvastatín „nevie“ ovplyvniť).

Teda iniciovať liečbu statínom u diabetikov 2. typu v hemodialyzačnom programe je už „neskoro“ na to, aby sme ovplyvnili kardiovaskulárnu morbiditu/mortalitu. Z začať treba v období pred vznikom terminálneho renálneho ochorenia.

**prof. MUDr. Ján Murín, CSc.**

I. interná klinika FNsP-LF UK, Bratislava

## **Dyslipoproteinémia je asociovaná s výskytom venózneho tromboembolizmu**

*Ján Murín, Bratislava*

Dyslipoproteinémia je asociovaná s arteriálnou trombózou, hlavne u mužov. Nie je jasné, či táto asociácia platí aj pre venózne riečisko, t.j. pre venóznou tromboembolickú chorobu.

Na tento klinický problém sa sústredili Griffin et al (Circulation 2005;112 : 893 - 899) z Kalifornie. Porovnali hladiny plazmatických lipoproteínov a koncentrácie apoA1 a apoB v plazme u 49 osôb vo veku < 55 r. s venóznou tromboembolickou chorobou a 49 (kontrolných) osôb podobného veku, pohlavia a etnicity. Výsledky: (a) Pacienti s venóznou tromboembolickou chorobou mali významne nižšie koncentrácie HDL-Ch častíc (23,2 umol/l vs 26,6 umol/l u zdravých) a apo A1 (0,95 umol/l vs 1,05 umol/l), ďalej mali významne vyššie sérové koncentrácie LDL-Ch častíc (1 199 umol/l v. 1 028 umol/l) a koncentrácie malých denzných LDL-Ch častíc (135 mg/dl v. 122 mg/dl). (b) Osoby v dolnom kvartile hodnôt HDL-Ch a ApoA1 mali 6-6,5-krát zvýšené riziko vzniku venóznej tromboembolickej choroby (oproti zdravým kontrolám). (c) Analýza génového polymorfizmu preukázala, že u chorých osôb bola vyššia alelická frekvencia Taq/B1/B2 polymorfizmu pre CETP (cholesterol ester transfer protein). Tento porušený B genotyp býva asociovaný s nízkym HDL-Ch a vysokým LDL-Ch, čo vieme už dávno.

Toto poznanie má bezprostredný klinický význam pri analýze rizika pacientov pre tromboembolickú chorobu. U žien to môže byť ďalší rizikový faktor popri fajčení a užívaní antikoncepcie. Treba však ešte počkať na ďalšie dôkazy.