

# Léčit, či neléčit nemocné s chronickým srdečním selháním statiny?

J. Hradec

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

**Souhrn:** Protože existovala nejistota o účincích statinů u nemocných s chronickým srdečním selháním a byly důvodné obavy, že léčba statiny může být u těchto nemocných dokonce i škodlivá, byly provedeny dvě klinické studie – CORONA a GISSI-HF. Ve studii CORONA byl testován účinek 10 mg rosuvastatinu ve srovnání s placebem na výskyt velkých kardiovaskulárních příhod u 5 011 nemocných se systolickým srdečním selháním ischemické etiologie, starších 60 let, ve funkční třídě NYHA II–IV. Rosuvastatin sice snížil plazmatickou koncentraci LDL-cholesterolu v průměru o 45,0 % ( $p < 0,001$ ) a koncentraci vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu (hsCRP) o 37,1 % ( $p < 0,001$ ), ale výskyt kardiovaskulárních příhod nebyl rosuvastatinem významně ovlivněn ( $HR = 0,92$ ;  $p = 0,12$ ). Rosuvastatin neovlivnil ani celkovou mortalitu. Vedl pouze k poklesu počtu kardiovaskulárních hospitalizací ( $p < 0,001$ ). Ve studii GISSI-HF bylo randomizováno 4 574 nemocných s chronickým srdečním selháním bez ohledu na jeho etiologii a na hodnotu ejekční frakce k užívání buď 10 mg rosuvastatinu, nebo placeba. Výsledky byly prakticky totožné. Rosuvastatin vůbec neovlivnil výskyt primárního endpointu – součtu kardiovaskulární mortality a hospitalizací ( $HR = 1,01$ ;  $p = 0,903$ ). Také celková mortalita nebyla vůbec ovlivněna. Podávání rosuvastatinu bylo v obou studiích bezpečné, počet nežádoucích účinků včetně myopatií a renálního selhání se nelišil proti placebu. Nedávné výsledky podstudii ze studie CORONA však ukázaly, že u nemocných s chronickým srdečním selháním existují významné interakce mezi účinkem rosuvastatinu a jednak plazmatickou koncentrací natriuretických peptidů, jednak koncentrací hsCRP. Rosuvastatin přináší klinický prospěch u nemocných s relativně nízkými koncentracemi natriuretických peptidů, tedy relativně dobře kompenzovaných, zatímco u těch, kteří mají vysoké koncentrace natriuretických peptidů, je bez klinického efektu. Podobně přináší rosuvastatin klinický prospěch u nemocných s vysokým hsCRP, zatímco u těch, kteří mají hsCRP normální ( $< 2 \text{ mg/l}$ ), je bez efektu.

**Klíčová slova:** studie CORONA – studie GISSI-HF – rosuvastatin – chronické srdeční selhání – hsCRP – natriuretické peptidy

## To treat or not to treat with statins patients with chronic heart failure?

**Summary:** Two clinical trials – CORONA and GISSI-HF – have been conducted to resolve uncertainties about the effects of statins in patients with chronic heart failure and justified suspicions that treatment with statins in these patients might be detrimental. The CORONA trial researched the effects of 10 mg rosuvastatin compared to placebo on the incidence of serious cardiovascular events in 5,011 patients with systolic heart failure of ischemic aetiology, above 60 years of age and in the NYHA functional class II–IV. Even though rosuvastatin reduced the mean LDL-cholesterol plasma concentrations by 45.0% ( $p < 0.001$ ) and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) concentrations by 37.1% ( $p < 0.001$ ), the incidence of cardiovascular events was not importantly affected ( $HR = 0.92$ ;  $p = 0.12$ ). Rosuvastatin had no effect on overall mortality. The treatment resulted only in a reduction of the number of hospitalizations for cardiovascular causes ( $p < 0.001$ ). The GISSI-HF trial involved 4,574 patients with chronic heart failure irrespective of aetiology and the ejection fraction value randomised to take either 10 mg of rosuvastatin or placebo. The results were almost identical. Rosuvastatin had no effect on the incidence of the primary end-point – the sum of cardiovascular mortality and hospitalizations ( $HR = 1.01$ ;  $p = 0.903$ ). The overall mortality was not affected either. Administration of rosuvastatin in both studies was safe, the number of adverse events, including myopathies and renal failure, was no different from placebo. However, recent results from the CORONA trial subtrials have suggested that important interactions exist in patients with chronic heart failure between the effects of rosuvastatin and natriuretic peptide and hsCRP plasma concentrations. Rosuvastatin provides clinical benefit in patients with relatively low concentrations of natriuretic peptides, i.e. relatively well-controlled, while it has no clinical effect in patients with high natriuretic peptide concentrations. Similarly, rosuvastatin provides clinical benefit in patients with high hsCRP but has no effect in patients with normal hsCRP ( $< 2 \text{ mg/l}$ ).

**Key words:** CORONA study – GISSI-HF trial – rosuvastatin – chronic heart failure – hsCRP – natriuretic peptides

## Úvod

Klinické studie přesvědčivě ukázaly, že inhibitory 3-hydroxy-3methyl-glutaryl-coenzym A reduktázy (statiny) snižují mortalitu a morbiditu nemocných s ischemickou chorobou srdeční (sekundární prevence) nebo vysokým kardiovaskulárním rizikem (primární pre-

vence). Tyto příznivé účinky statinů jsou vysvětlovány především jejich hypolipidemickými účinky, zejména snížením plazmatické koncentrace LDL-cholesterolu. V experimentu i v klinických studiích vykazují statiny také protizánětlivé účinky, antitrombotické účinky a účinek na endoteliální syntázu oxidu

dusnatého, kterým zvyšují uvolňování oxidu dusnatého, a tím zlepšují vazodilatační schopnosti endotelu.

Nemocní se srdečním selháním nebo s významnou systolickou dysfunkcí levé komory byli prakticky ze všech sekundárně preventivních klinických studií se statiny vyloučeni. Přitom v rozvinutých

zemích včetně ČR je přibližně 70 % případů chronického srdečního selhání způsobeno ischemickou chorobou srdeční. Nejčastěji to jsou nemocní, kteří prodělali infarkt myokardu a u nichž došlo v dalším průběhu k remodelaci levé srdeční komory a posléze i k jejímu selhávání. Např. v dnes již klasické studii 4S bylo srdeční selhání, které vyžadovalo farmakologickou léčbu, vylučovacím kritériem [1]. Ve studii LIPID bylo 90 % zařazených nemocných ve funkční třídě NYHA I, zbytek pak ve třídě NYHA II [2]. Ve studii CARE bylo chronické srdeční selhání a/nebo hodnota ejekční frakce  $< 0,25$  vylučujícím kritériem a dodatečně se ukázalo, že jen 4 % zařazených nemocných mělo srdeční selhání [3]. Ve studii HPS nebyly ejekční frakce ani klinické známky srdečního selhání při zařazení do studie registrovány, ale těžké srdeční selhání bylo vylučovacím kritériem [4]. Souhrnně lze proto říci, že sice existuje nadbytek klinických důkazů, že léčba statiny u nemocných s cévními onemocněními aterosklerotické etiologie významně zlepšuje prognózu, ale účinek statinů na morbiditu a mortalitu nemocných s chronickým srdečním selháním nebyl až donedávna studován.

### Statiny mohou při chronickém srdečním selhání prospívat i škodit

Na straně jedné výsledky z observačních, nerandomizovaných, retrospektivních studií a post hoc analýz randomizovaných studií se statiny naznačovaly, že léčba statiny zlepšuje prognózu nemocných se srdečním selháním jak ischemické, tak neischemické etiologie. Statiny snižují výskyt infarktů myokardu i nutnost koronárních revaskularizací. Tím snižují riziko vzniku a progresu chronického srdečního selhání. Jak již bylo řečeno výše, všechny tyto příznivé účinky statinů se přikládají na vrub jejich hypolipidemickému účinku, stabilizaci aterosklerotických plátů a snížení rizika atherotrombotických příhod. Statiny ale mají také účinky, které jsou nezávislé na hypolipidemickým účinkem. Bez ohledu na mecha-

nizmus mohou tyto tzv. pleiotropní účinky přispívat k příznivému působení statinů. Nicméně klinická významnost těchto nelipidových účinků nebyla zatím prokázána.

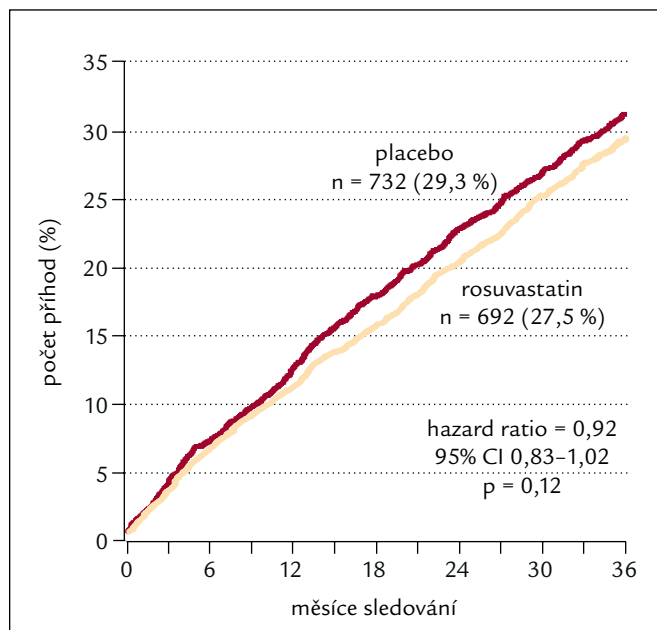
Např. post hoc analýza dat ze studie 4S ukázala, že simvastatin snížil výskyt případů nového srdečního selhání v průběhu studie. Ve studii ELITE II měli nemocní, kteří užívali při vstupu do studie statin, o 39 % nižší mortalitu než nemocní, kteří statin neužívali [5]. Podobně v registrech několika velkých evropských center pro léčbu srdečního selhání měli nemocní na statinech nižší mortalitu (HR = 0,58) a multivariační analýza ukázala, že léčba statinem je významným a nezávislým prediktorem mortality (HR = 0,66) [5].

Na straně druhé však observační data z mnohých epidemiologických studií ukazují, že nízké plazmatické koncentrace cholesterolu jsou u nemocných s chronickým srdečním selháním nepříznivým prognostickým ukazatelem [6,7]. To znamená, že léčba statiny a snížení plazmatického cholesterolu nemusí být u nemocných s chronickým srdečním selháním výhodná a že úloha cholesterolu u chronického srdečního selhání je mnohem komplexnější. Endotoxinová hypotéza říká, že u chronického srdečního selhání hrají lipoproteiny prospěšnou úlohu tím, že neutralizují účinky bakteriálních endotoxinů a zánětlivých cytokinů, které se dostávají do oběhu proniknutím bakterií přes edematózní stěvu. Statiny mohou mít u nemocných se srdečním selháním také nežádoucí účinky pramenící z toho, že blokují biosyntézu mevalonátu, a snižují tak produkci ubiquinonu (koenzymu Q 10), který je nezbytnou součástí mitochondriálního dýchacího řetězce a je ho třeba pro produkci ATP. Koenzym Q 10 také může mít antioxidační a stabilizační vlastnosti. Všemi těmito mechanismy mohou statiny nepříznivě ovlivňovat mitochondriální funkce, působit dysfunkci srdečního svalu nebo kosterních svalů a obecně zhoršovat srdeční selhání. Existují studie, které

dokazují, že suplementace koenzymem Q 10 může být při chronickém srdečním selhání prospěšná.

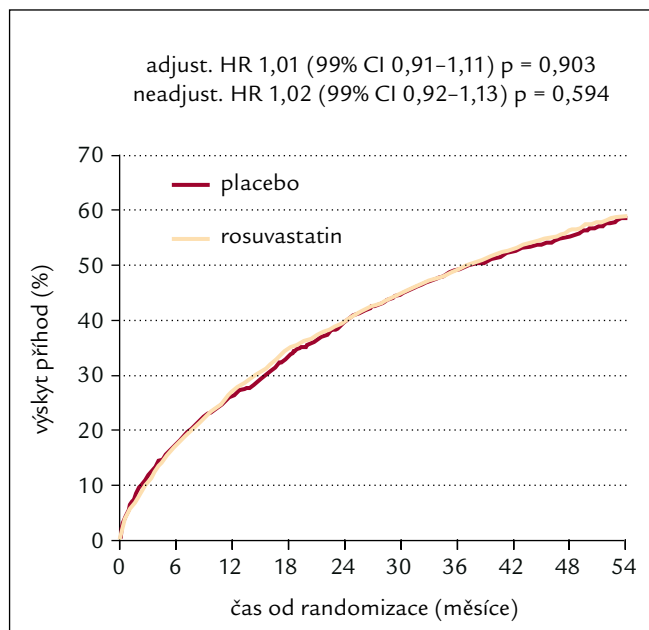
Nemocní s chronickým systolickým srdečním selháním se také v několika podstatných aspektech liší od nemocných, kteří byli zařazeni do předchozích sekundárně preventivních statinových studií. Nemocní s chronickým srdečním selháním mají trojnásobně vyšší roční mortalitu. Umírají nejčastěji náhlou srdeční smrtí nebo smrtí z progresu srdečního selhání, úmrtí na akutní infarkt myokardu je u nich mnohem méně časté než u nemocných bez srdečního selhání. Liší se také morbiditou. U nemocných s chronickým srdečním selháním je mnohem více hospitalizací pro zhoršení srdečního selhání a mnohem méně hospitalizací pro nefatální koronární příhody. V sekundárně preventivních studiích statiny snižovaly hlavně výskyt fatálních i nefatálních koronárních příhod, u srdečního selhání může být tento účinek méně vyjádřený. A konečně, nemocní s chronickým srdečním selháním jsou v průměru starší a mají více komorbidit než nemocní zařazení do předchozích statinových studií. Studie PROSPER, jediná statinová studie zaměřená na starší populaci, neprokázala pokles celkové mortality [8].

Shrnutí všech dohromady znamená, že poměr mezi možným prospěchem a možnými riziky léčby statiny u nemocných s chronickým srdečním selháním nebyl donedávna znám. Předcházející statinové mortalitní a morbiditní studie nám v tomto směru žádné vodítko nedávaly. Bylo proto naprosto nezbytné provést randomizovanou kontrolovanou studii se statiny u nemocných s chronickým srdečním selháním, jejíž výsledky by daly jasnou odpověď na dosud nezodpovězené otázky. Nakonec byly takové studie provedeny hned 2 – studie CORONA [9] a studie GISSI-HF [10] – obě shodou okolností s rosuvastatinem v denní dávce 10 mg proti placebu. Jejich výsledky byly publikovány krátce po sobě a byly prakticky totožné.



Obr. 1. Výskyt primárního kombinovaného klinického ukazatele (součet kardiovaskulárních úmrtí a nefatálních infarktů myokardu a mozkových cévních příhod) v klinické studii CORONA [9].

CI – meze spolehlivosti (confidence interval), p – hladina statistické významnosti



Obr. 2. Výskyt primárního kombinovaného klinického ukazatele (součet kardiovaskulárních úmrtí a nefatálních infarktů myokardu a mozkových cévních příhod) v klinické studii GISSI-HF [10].

HR – poměr šancí (hazard ratio), CI – meze spolehlivosti (confidence interval), p – hladina statistické významnosti

### Klinické studie CORONA a GISSI-HF

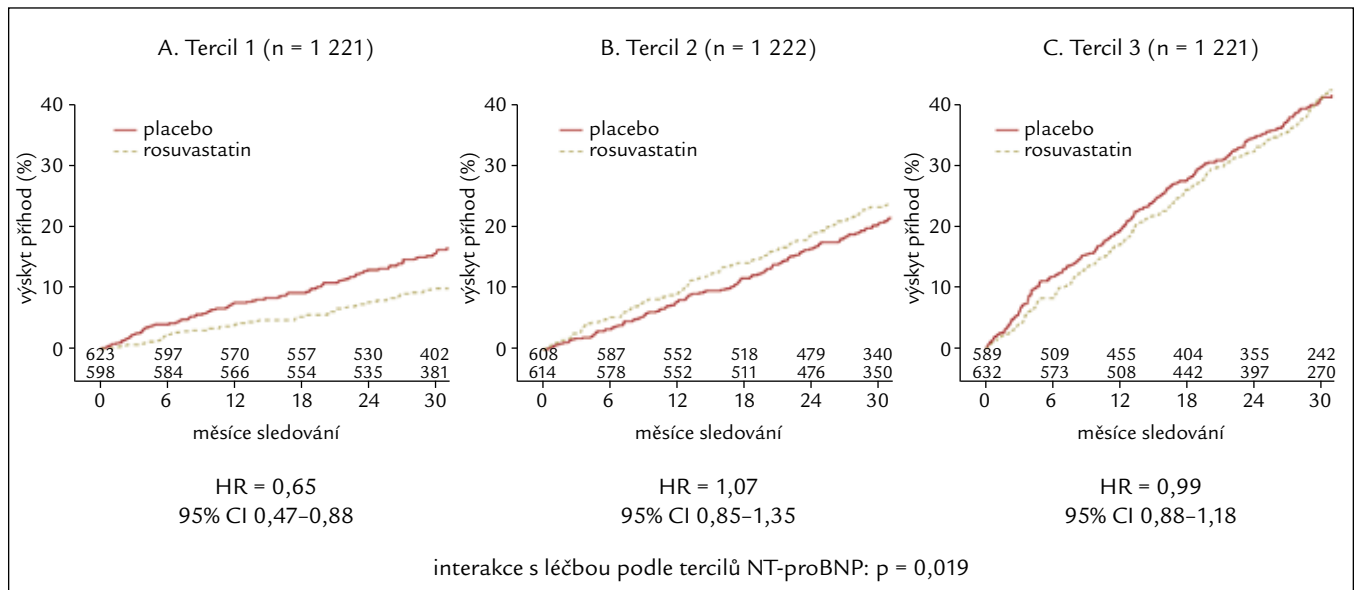
Ve studii CORONA bylo 5 011 nemocných ve věku minimálně 60 let s chronickým systolickým srdečním selháním ischemické etiologie, s ejekční frakcí  $\leq 0,40$ , pokud byli ve funkční třídě NYHA III–IV nebo s ejekční frakcí  $\leq 0,35$ , pokud byli ve funkční třídě NYHA II, randomizováno k léčbě buď rosuvastatinem 10 mg denně, nebo placebem. Primárním sledovaným kombinovaným klinickým ukazatelem byl součet úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálních infarktů myokardu a nefatálních cévních mozkových příhod. Jako sekundární ukazatelé byly sledovány celková mortalita, kardiovaskulární mortalita, všechny koronární příhody a počet hospitalizací. Průměrná délka sledování nemocných ve studii byla takřka 33 měsíců.

Jak se dalo očekávat, rosuvastatin vedl k poklesu plazmatické koncentrace LDL-cholesterolu z průměrné bazální hodnoty 3,54 mmol/l na 1,96 mmol/l za 3 měsíce léčby, tj. o 43,8% ( $p < 0,001$ ). Průměrné hodnoty C-reaktivního pro-

teinu stanoveného vysoce senzitivní metodou (hsCRP) poklesly při léčbě rosuvastatinem z bazálních 3,1 na 2,1 mg/l při poslední návštěvě, což představuje pokles o 31,6% ( $p < 0,001$ ). I přes toto výrazné příznivé ovlivnění lipidogramu a hsCRP nevedla léčba rosuvastatinem ve srovnání s placebem ke statisticky významnému snížení výskytu primárního kombinovaného klinického cíle. Ten se vyskytl u 692 nemocných v rosuvastatinové skupině a 732 nemocných v placebové skupině, což představuje statisticky nevýznamné snížení o 8% ( $p = 0,12$ ) (obr. 1). Celková mortalita též nebyla rosuvastatinem ovlivněna (728 úmrtí v rosuvastatinové skupině vs 759 úmrtí v placebové skupině představuje statisticky nevýznamný pokles o 5%;  $p = 0,31$ ). Nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly mezi oběma skupinami ve výskytu jakýchkoliv koronárních příhod ani v kardiovaskulární mortalitě. Nemocní užívající rosuvastatin měli pouze statisticky významně méně hospitalizací z kardiovaskulárních příčin (2 193 vs 2 564;  $p < 0,001$ ) včetně srdečního se-

lhaní. Výskyt nežádoucích účinků léků včetně svalových bolestí a laboratorních známek myopatie či renální insuficience se mezi rosuvastatinovou a placebovou skupinou nelišil [9]. Příčiny, proč rosuvastatin ve studii CORONA poněkud neočekávaně neměl u nemocných s chronickým srdečním selháním ischemické etiologie příznivý efekt na výskyt velkých kardiovaskulárních příhod, byly nejenom ve světové, ale i naší odborné literatuře poměrně extenzivně diskutovány [11,12].

Druhá klinická studie, GISSI-HF, byla uspořádáním velmi podobná studii CORONA. Bylo do ní zařazeno 4 574 pacientů s chronickým srdečním selháním ve funkční třídě II–IV podle NYHA, bez ohledu na etiologii a hodnotu ejekční frakce. Tito nemocní byli randomizováni k užívání buď rosuvastatinu v denní dávce 10 mg, nebo placeba a byli sledováni po průměrnou dobu 3,9 roku. Primárním sledovaným klinickým ukazatelem byla doba buď do úmrtí, nebo hospitalizace z kardiovaskulárních důvodů. Výsledky této studie byly prakticky totožné s vý-



Obr. 3. Podstudie klinické studie CORONA. Interakce účinku rosuvastatinu v závislosti na tercilu bazální plazmatické koncentrace NT-proBNP [13]. Výskyt primárního kombinovaného klinického ukazatele (součet kardiovaskulárních úmrtí a nefatálních infarktů myokardu a mozkových cévních příhod) u nemocných s bazální plazmatickou koncentrací NT-proBNP: (A) v prvním (nejnižším) tercilu ( $< 868$  pg/ml), (B) ve druhém (středním) tercilu ( $\geq 868$  a  $< 2\,348$  pg/ml), (C) ve třetím (nejvyšším) tercilu ( $\geq 2\,348$  pg/ml).

HR – poměr šancí (hazard ratio), CI – meze spolehlivosti (confidence interval), p – hladina statistické významnosti, NT-proBNP – N-terminální konec prohormonu BNP

sledky studie CORONA. Rosuvastatin vůbec neovlivnil výskyt primárního endpointu (HR = 1,01;  $p = 0,903$ ) (obr. 2). Také celková mortalita nebyla vůbec ovlivněna (HR = 1,00;  $p = 0,943$ ) [10].

Rosuvastatin byl v obou studiích velmi dobře tolerován. Výskyt nežádoucích účinků léků včetně svalových bolestí a laboratorních známek myopatie či renální insuficience se mezi rosuvastatinovými a placebovými skupinami nelišil. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla žaludeční nevolnost, která se objevila u 2 % nemocných užívajících placebo a u 1 % nemocných na rosuvastatinu.

### Interakce klinického účinku rosuvastatinu s NT-proBNP a hsCRP

Po publikaci výsledků klinických studií CORONA a GISSI-HF se zdálo, že otázka, zda má smysl léčit nemocné s chronickým srdečním selháním, je jednoznačně a negativně zodpovězena. Jak se ale postupně objevují výsledky některých podstudií a dodatečných analýz ze studie CORONA, zdá se stále

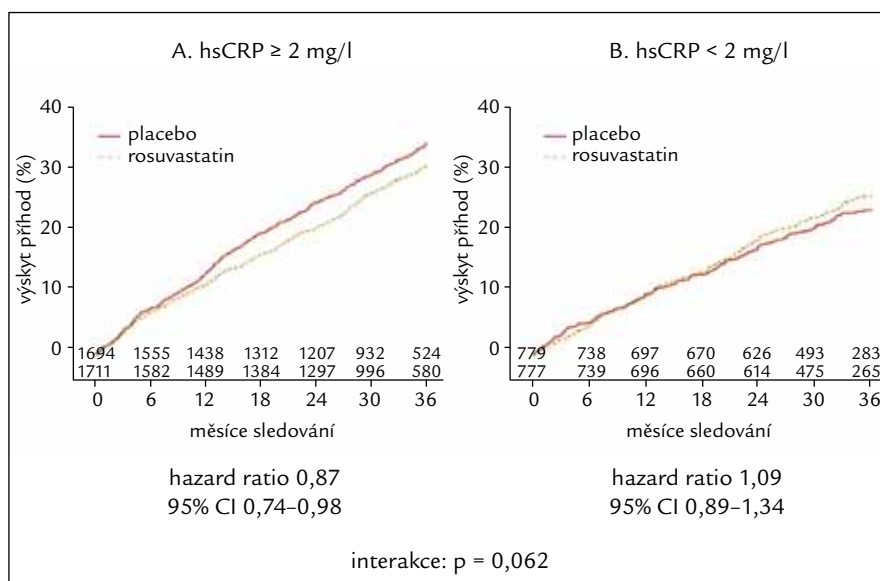
více pravděpodobné, že některé podskupiny nemocných s chronickým srdečním selháním přece jenom mohou z léčby statinem profitovat. Již výsledky dosud nepublikované post hoc analýzy ze studie CORONA ukázaly, že rosuvastatin snížil výskyt nefatálních infarktů myokardu a nefatálních mozkových cévních příhod, tedy akutních příhod, které vznikají aterosklerotickým mechanismem, o 16 % ( $p = 0,005$ ).

Zatím pouze ústně, na kongresu Evropské kardiologické společnosti v roce 2008, byly referovány velmi zajímavé výsledky podstudie s natriuretickými peptidy studie CORONA [13]. Tato podstudie jasně ukázala, že u nemocných s chronickým srdečním selháním existuje významná interakce mezi účinkem rosuvastatinu a plazmatickou koncentrací NT-proBNP. U nemocných s plazmatickou koncentrací NT-proBNP v nejnižším tercilu ( $< 868$  pg/ml) snížil rosuvastatin výskyt primárního kombinovaného klinického ukazatele (součet úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálních infarktů myokardu a nefatálních cévních mozkových příhod)

o 35 %, zatímco u nemocných s vyššími koncentracemi NT-proBNP jeho výskyt vůbec neovlivnil. U nemocných s koncentracemi NT-proBNP ve druhém tercilu ( $\geq 868$  a  $< 2\,348$  pg/ml) byla hodnota HR pro výskyt primárního ukazatele = 1,07 a u nemocných s NT-proBNP ve třetím tercilu ( $> 2\,348$  pg/ml) byla hodnota HR = 0,99 (obr. 3). Podobné rozdíly byly zjištěny i ve výskytu hospitalizací ze všech příčin, z kardiovaskulárních příčin i pro zhoršení srdečního selhání. Interakce mezi hodnotami NT-proBNP a účinkem rosuvastatinu byla statisticky významná ( $p = 0,019$ ). Podobná interakce mezi účinkem simvastatinu a plazmatickými koncentracemi NT-proBNP byla pozorována již dříve v primárně preventivní studii Heart Protection Study (HPS) [4]. Z této studie ale byli vyloučeni nemocní se srdečním selháním a plazmatické koncentrace NT-proBNP proto byly o řád nižší, u většiny osob v normálním rozmezí. Znamená to, že u dobře léčbou kompenzovaných nemocných se srdečním selháním, kteří mají relativně nízké

plazmatické koncentrace natriuretických peptidů, snižuje léčba statinem výskyt kardiovaskulárních příhod, zatímco u nemocných, kteří jsou dekompenzováni, a proto mají vysoké plazmatické koncentrace natriuretických peptidů, je léčba statinem neúčinná.

Je dobře známo, že zánět hraje v etiopatogenezi srdečního selhání významnou roli. Při chronickém srdečním selhání stoupají koncentrace zánětlivých cytokinů a C-reaktivního proteinu a korelují s prognózou nemocných. Je také dobře známo, že jedním z nejvýraznějších pleiotropních účinků statinů jsou účinky protizánětlivé. V jiné podstudii klinické studie CORONA bylo studováno, zda protizánětlivé účinky statinů mohou být v léčbě srdečního selhání prospěšné. Konkrétně byl u nemocných s pokročilým chronickým srdečním selháním ischemické etiologie studován účinek 10 mg rosuvastatinu ve srovnání s placebem na výskyt primárního kombinovaného klinického ukazatele (součet úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálních infarktů myokardu a nefatálních cévních mozkových příhod) v závislosti na bazální koncentraci hsCRP. Přibližně 1/3 nemocných měla bazální hodnotu hsCRP normální (< 2 mg/l), v průměru 1,1 mg/l, a přibližně 2/3 nemocných měly bazální hsCRP zvýšený ( $\geq 2$  mg/l), v průměru 5,6 mg/l. Bazální koncentrace LDL-cholesterolu byly v podskupině s nízkým hsCRP stejné jako v podskupině se zvýšeným hsCRP a rosuvastatin je snížil v obou podskupinách shodně o 47%. Přesto se účinek rosuvastatinu na výskyt primárního klinického ukazatele v obou podskupinách výrazně lišil. V podskupině s vysokým hsCRP výskyt primárního klinického ukazatele proti placebo o 13% snížil (HR = 0,87;  $p = 0,024$ ), zatímco v podskupině s nízkým hsCRP se účinek rosuvastatinu od placebo nelišil (HR = 1,09;  $p > 0,2$ ). Interakce mezi účinky rosuvastatinu a hsCRP se blížila statistické významnosti ( $p = 0,062$ ) [14] (obr. 4). Také celkovou mortalitu rosuvastatin ve srovnání s placebem



Obr. 4. Podstudie klinické studie CORONA. Interakce účinku rosuvastatinu v závislosti na bazální plazmatické koncentraci C-reaktivního proteinu stanoveného vysoce senzitivní metodou (hsCRP) [14]. Výskyt primárního kombinovaného klinického ukazatele (součet kardiovaskulárních úmrtí a nefatálních infarktů myokardu a mozkových cévních příhod) u nemocných s bazální koncentrací hsCRP: (A) u nemocných se zvýšenou hodnotou hsCRP ( $\geq 2$  mg/l), (B) u nemocných s normální koncentrací hsCRP (< 2 mg/l).

CI – meze spolehlivosti (confidence interval),  $p$  – hladina statistické významnosti, hsCRP – C-reaktivní protein stanovený vysoce citlivou metodou

u nemocných se zvýšeným hsCRP snížil (HR = 0,89;  $p = 0,050$ ), zatímco u nemocných s normálním hsCRP byl při rosuvastatinu patrný statisticky nevýznamný trend ke zvýšení celkové mortality (HR = 1,17;  $p = 0,14$ ), tato interakce již byla statisticky významná ( $p = 0,026$ ).

Zvýšená hodnota hsCRP je u srdečního selhání spojena se zhoršenou prognózou. V této podstudii byl výskyt primárního klinického ukazatele u nemocných se zvýšeným hsCRP o 10% vyšší než u nemocných s normálním hsCRP. Mezi účinkem rosuvastatinu a hsCRP byla zjištěna významná interakce, léčba rosuvastatinem byla spojena s významně lepšími výsledky u nemocných se zvýšeným hsCRP.

### Závěr

Jaké poučení si z výsledků studie CORONA, jejích podstudií a studie GISSI-HF odnést do každodenní klinické praxe? Rosuvastatin sice významně neovlivnil výskyt kombinovaného primárního klinického ukazatele,

ale alespoň významně snížil počet kardiovaskulárních hospitalizací. Ukázal se být u nemocných s chronickým srdečním selháním naprosto bezpečný. Proto podle mého názoru není důvod k tomu, aby se u nemocných s chronickým srdečním selháním, kteří statin již užívají, např. po prodělaném infarktu myokardu v rámci sekundární prevence, statin vysazoval. Na druhé straně nevidím důvod, aby se nemocnému s chronickým srdečním selháním, který dosud statin neužívá, nově nasazoval. Výsledky obou studií představují užitečnou podporu pro vysazení statinů u starších nemocných se srdečním selháním a nemocných v terminální fázi onemocnění. U mladších nemocných s méně pokročilým srdečním selháním, pro které je prognóza hlavním léčebným cílem, jsou statiny bezpečné a mohou být účinné. Výsledky podstudií studie CORONA s natriuretickými peptidy a hsCRP naznačují, že u některých podskupin nemocných, např. s dobře kompenzovaným srdečním selháním, a tudíž relativně nízkou

plazmatickou koncentrací BNP nebo NT-proBNP a/nebo vysokou koncentrací hsCRP může být léčba statinem pravděpodobně spojena s významným klinickým prospěchem. Tyto předpoklady je však nutné potvrdit dalším klinickým výzkumem.

#### Literatura

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
2. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and deaths with pravastatin in patients with coronary artery disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349–1357.
3. Sachs FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol level. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–1009.
4. MRC/BHF Heart Protection Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–33.
5. Anker SD, Clark AL, Winkler R et al. Statin use and survival in patients with chronic heart failure – results from two observational studies in 5200 patients. *Int J Cardiol* 2006; 112: 234–242.
6. Horwith TB, Hamilton MA, MacLellan WR et al. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 216–224.
7. Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1933–1940.
8. Shepherd J, Mlouw GJ, Murphy MB et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–1630.
9. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V et al for the CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248–2261.
10. GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231–1239.
11. Hradec J. Studie CORONA. Máme podávat statiny nemocným se srdečním selháním? *Remedia* 2008; 18: 176–179.
12. Hradec J. Má význam podávání statinů u nemocných se srdečním selháním? *Interní Med* 2008; 10: 216–218.
13. Cleland J et al. Interaction between the effects of rosuvastatin and plasma concentrations of NT-proBNP. Předneseno na Výročním kongresu ESC 2008, Mnichov.
14. McMurray J, Kjekshus J, Gullestad L et al. Effects of statin therapy according to plasma high sensitivity C-reactive protein concentration in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure trial (CORONA): a retrospective analysis. *Circulation* 2009; v tisku.

prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC  
www.vfn.cz  
e-mail: jhradec@vfn.cz

Doručeno do redakce: 2. 8. 2009

ONCE AGAIN IN PRAGUE,  
IN THE VERY HEART OF EUROPE



ČESKÁ  
KARDIOLOGICKÁ  
SPOLEČNOST

## International Conference on PULMONARY CIRCULATION

PRAGUE, CZECH REPUBLIC, JUNE 2-5, 2010



www.pc2010.eu