

STATINELE, UN SCUT IMPORTANT ÎN PREVENȚIA CARDIOVASCULARĂ PRIMARĂ ȘI SECUNDARĂ

Statins, an important tool in primary and secondary cardiovascular prevention

Dr. Radu-Valentin Coltuc^{1,2}, Dr. Mihai Cezar Popescu¹, Prof. Dr. Victor Stoica^{3,4}

¹Secția de Medicină Internă, Spitalul Witing, București

²Universitatea „Titu Maiorescu“, București

³Clinica de Medicină Internă și Reumatologie, Spitalul Clinic „Dr. I. Cantacuzino“, București

⁴Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

REZUMAT

Printre factorii majori de risc cardiovascular un loc important este ocupat de dislipidemie. Există dovezi indubitabile că nivelurile serice crescute ale colesterolului total și ale fracțiunii cu densitate scăzută a colesterolului (LDLc) sunt asociate cu risc crescut de evenimente coronariene și cerebrovasculare. Intervenția terapeutică asupra hiperlipidemiei îmbunătățește morbi-mortalitatea cardiovasculară. Cea mai importantă clasă de medicamente utilizată pentru scăderea colesterolului în ultimele trei decenii este reprezentată de inhibitorii de HMG-CoA reductază, numiți generic statine. Beneficiul lor în ceea ce privește bolile cardiovasculare a fost dovedit atât în prevenția primară, cât și în cea secundară. Cu o tolerabilitate bună și un profil de siguranță la fel de bun, statinele rămân prima linie de ales la pacienții dislipidemici sau chiar la cei normolipidemici, dar cu un profil de risc crescut de evenimente cardiovasculare.

Cuvinte cheie: risc cardiovascular, dislipidemie, statine, prevenție primară și secundară, tolerabilitate bună

ABSTRACT

Among the major cardiovascular risk factors an important place is occupied by dyslipidemia. There is clear evidence that increased serum total cholesterol and low density fraction of cholesterol (LDLc) are associated with increased risk of coronary and cerebrovascular events. The therapeutic intervention on hyperlipidemia improves cardiovascular morbi-mortality. The most important class of drugs used in the last three decades to lower cholesterol is represented by HMG-CoA reductase inhibitors, generically called statins. Their benefit, regarding cardiovascular diseases, has been proven both in primary and in the secondary prevention. With a good tolerability and a good safety profile, statins remain the first line choice in dyslipidemic and even in normolipidemic patients, but with an increased risk of cardiovascular events.

Keywords: cardiovascular risk, dyslipidemia, statins, primary and secondary prevention, good tolerability

INTRODUCERE

Dislipidemia este unul dintre factorii majori de risc cardiovascular. Pacientul cu risc crescut va dezvolta mai devreme sau mai târziu complicații cardiace și vasculare, incluzând decesul. Este bine cunoscut că mortalitatea prin bolile cardiovasculare ocupă primul loc la nivel mondial și reprezintă o problemă importantă de sănătate publică. În ul-

mele decenii există dovezi clare ale corelației direct proporționale între valoarea colesterolului total, și îndeosebi a fracțiunii cu densitate scăzută de colesterol (LDLc), cu riscul coronarian. Exemple în acest sens sunt studiile Framingham și MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial). (1,2)

Intervenția terapeutică eficientă asupra hiperlipidemiei și menținerea unor valori reduse de colesterol în sânge, conform recomandărilor ghidu-

Adresa de corespondență:

Dr. Radu-Valentin Coltuc, Secția de Medicină Internă, Spitalul Witing, Calea Plevnei nr. 142-144, București

E-mail: valentin_drv@yahoo.com

rilor în vigoare, este foarte importantă în a preveni evenimentele cardiovasculare. Numeroase studii de referință au arătat că reducerea colesterolului total și a LDL colesterolului prin terapia cu statină îmbunătățește morbi-mortalitatea cardiovasculară atât în prevenția primară, cât și în cea secundară. (3)

Inhibitorii de HMG-CoA reductază, numiți generic statine, sunt cele mai importante medicamente utilizate pentru scăderea nivelurilor serice de colesterol. Descoperirea și dezvoltarea lor s-au făcut la sfârșitul anilor '70 și începutul anilor '80.

Istoria acestei clase de medicamente este interesantă. Unul dintre primii cercetători, cu o contribuție majoră în descoperirea statinelor, a fost japonezul Endo Akira. El a plecat de la ipoteza că unii microbi ar putea produce inhibitori ai enzimei necesare pentru sinteza colesterolului. Intuiția lui s-a confirmat ulterior. Tânărul Endo și echipa sa de cercetare din Tokyo au extras din culturi de penicillium citrum o substanță numită compactină, asemănătoare ca și structură chimică mevalonatului. Dezvoltarea medicamentului a fost întreruptă în 1980 din cauza suspiciunii toxicității la doze înalte. Ulterior, a fost extrasă din aspergillus o altă substanță cu efect de scădere a colesterolului, interferând calea mevalonatului, lovastatina, lansată pe piața farmaceutică în 1987. Cele două substanțe, compactina și lovastatina, au reprezentat baza sintezei inhibitorilor de HMG-CoA reductază existenți în prezent. Astfel, au apărut în ordine cronologică inițial statinele semisintetice (simvastatina – 1988, respectiv pravastatina – 1991) și statinele sintetice (fluvastatina – 1994, atorvastatina – 1997, cerivastatina – 1988, retrasă din cauza unor reacții adverse, și cel mai recent rosuvastatina – 2003). Pe de la descoperirea moleculelor care au stat la baza statinelor, compactina, respectiv lovastatina, au apărut în ordine cronologică trei generații de statine. Prima generație, au fost substanțe naturale extrase și purificate din fungi (lovastatina), au urmat statinele semisintetice (simvastatina și pravastatina), iar cea de-a treia generație de statine sunt molecule mai puternice (fluvastatina, atorvastatina și rosuvastatina). (4)

CARACTERISTICILE STATINELOR

Colesterolul este util organismului uman, dar în cantități crescute devine un factor de risc cardiovascular important. Sinteza colesterolului în ficat se face pe calea acidului mevalonic, pornind de la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG CoA), iar prezența enzimei HMG-CoA reductază este

esențială. Statinele scad sinteza de colesterol prin inhibarea reversibilă a acestei enzime. Consecința este scăderea în principal a nivelurilor serice de colesterol total și LDL colesterol, dar și a trigliceridelor (scădere modestă), respectiv creșterea HDL colesterol. (3,5,6)

Într-o metanaliză a unor importante trialuri clinice cu statine, „Cholesterol Treatment Trialists“ (CTT), publicată în revista Lancet, în 2010, s-a observat că reducerea LDL colesterolului seric cu 1 mmol/litru (aproximativ 40 mg/dl) în urma terapiei cu statină a redus riscul de evenimente vasculare majore cu 15% și riscul de accident vascular cerebral ischemic (AVC) cu 16%, iar protecția cardiovasculară a fost chiar mai mare dacă s-au folosit doze crescute de statină. (7,8)

O revedere a literaturii de specialitate arată că statinele sunt utile atât la pacienții cu boala cardiovasculară stabilită (acută sau cronică), cât și la cei fără aceasta, dar cu factori de risc prezenți.

În prevenția primară menționăm trialul WOSCOPS (The West of Scotland Coronary Prevention Study) și trialul japonez MEGA (Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese), care au relevat că pravastatina reduce incidența infarctului miocardic nonfatal și mortalitatea coronariană. (9)

Un trial interesant a fost JUPITER (Justification for The Use of statins in Prevention, an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), care face parte dintr-un program mai vast de cercetare a rosuvastatinei, intitulat GALAXY. Acest amplu studiu, randomizat dublu orb, placebo controlat, s-a desfășurat în 26 de țări și a inclus bărbați peste 50 de ani și femei peste 60 de ani, care nu aveau istoric de boală cardiovasculară, cu LDLc < 130 mg/dl și proteina C reactivă (PCR) ≥ 2 mg/l. S-a demonstrat că, la indivizii aparent sănătoși, care nu aveau hiperlipemie, dar care prezentau un risc crescut și care aveau PCR crescută, rosuvastatina a redus semnificativ riscul primului eveniment cardiovascular major și mortalitatea de toate cauzele, în special atunci când nivelurile de LDLc au scăzut sub 70 mg/dl și PCR sub 2 mg/dl. (10)

În prevenția secundară numeroase trialuri au arătat că terapia cu diverse statine ameliorează morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară, iar 4S (The Scandinavian Simvastatin Survival Study) și LIPID (The long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) sunt exemple în acest sens. De asemenea, unele trialuri au evidențiat că terapia intensivă cu statină asigură protecție mai bună (PROVE-IT = The Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy, respectiv TNT =

Treating to New Targets) sau chiar reduc volumul plăcii de aterom coronariene (ASTEROID = A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound Derived Coronary Atheroma Burden; respectiv REVERSAL = Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering). (9)

La pacienții dializați rezultatele studiilor sunt contradictorii, în ceea ce privește eficiența și utilitatea administrării de statine. Trialurile AURORA (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events) și 4S nu au găsit un beneficiu cardiovascular al statinelor la pacienții hemodializați. (10)

Recomandările actuale pe baza dovezilor obținute în studii arată că, cu cât este mai mic LDLc, cu atât este mai bine (7), deși valorile țintă sunt relativ arbitrare. Dar având în vedere că, între anumite limite, colesterolul este și util organismului, scăderea se poate face oricât fără riscuri? Este o întrebare care așteaptă răspuns.

După capacitatea lor de a pătrunde în țesuturi, inclusiv în celula endotelială, statinele se împart în: lipofilice (ex: simvastatina), respectiv hidrofiliice (ex: rosuvastatina). (5)

Deși scăderea colesterolului este un efect de clasă, proprietățile farmacocinetice particulare ale fiecăreia dintre statine fac ca acestea să aibă eficiență diferită.

S-a observat că beneficiile cardiovasculare ale acestei clase de medicamente sunt mai importante decât cele obținute prin simpla scădere a coles-

terolului. Astfel, a apărut un tip deosebit de efecte independente, intitulate efecte pleiotrope. (5,6) Modul prin care statinele exercită aceste acțiuni este cunoscut în cea mai mare parte în zilele noastre.

Statinele inhibă enzima HMG-CoA reductază și, prin aceasta, scade sinteza de mevalonat. Consecința imediată este scăderea unor molecule numite izoprenoizi (farnesil pirofosfat, geranil pirofosfat etc.), cu rol în transportul și modificarea intracelulară a unor proteine mici ca Ras și Rho, GTP-legate. (Fig. 1) Aceste proteine-semnal îndeplinesc numeroase funcții celulare, dintre care menționăm pe cea de diferențiere și de proliferare. Prin aceste mecanisme statinele scad inflamația endotelială și riscul de dezvoltare a aterosclerozei. (5,6,11)

Dintre efectele pleiotrope ale statinelor enumerăm următoarele:

- ameliorarea inflamației;
- creșterea NO la nivelul celulei endoteliale și îmbunătățirea funcției acesteia;
- efecte antioxidante;
- proprietăți antiaterosclerotice;
- proprietăți imunomodulatorii;
- acțiuni antitrombotice. (5,6)

Asupra rinichiului acțiunile statinelor sunt contradictorii: unele studii de cercetare arată că îmbunătățesc microalbuminuria (MAU) și funcția renală, iar altele nu au arătat acest lucru. (6)

Efectele benefice ale statinelor au fost observate și în unele boli neurologice, cum ar fi boala Alzheimer, boala Parkinson și scleroza multiplă. (5)

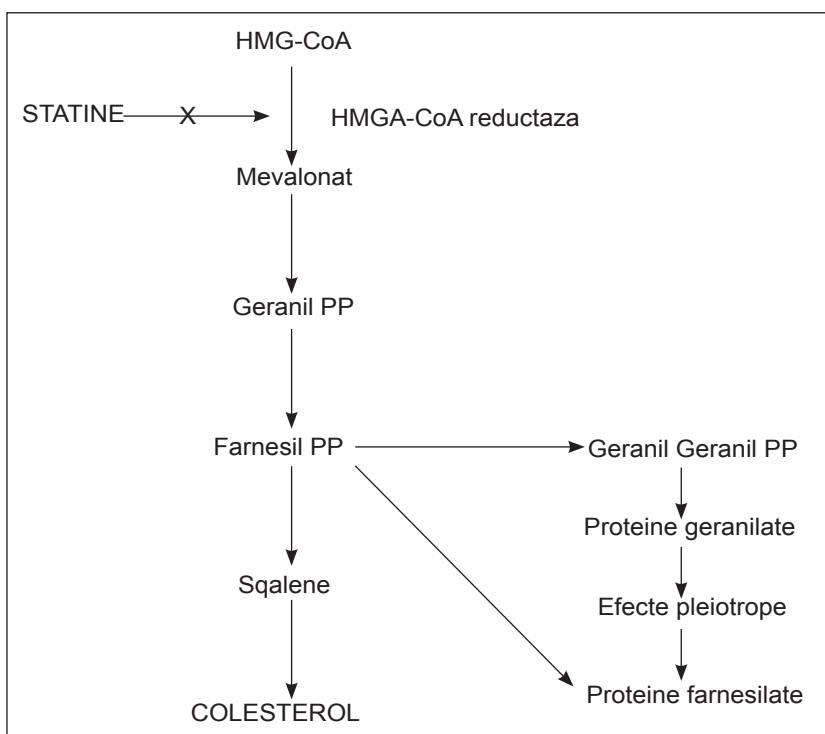


FIGURA 1. Mecanismele de acțiune ale statinelor (9)

Abrevieri: HMG-CoA: hydroxy-methyl glutaryl-coenzyma A; PP: pyrophosphate.

SIGURANȚA ADMINISTRĂRII STATINELOR

Statinele, inclusiv cele de generația a treia, înalt potente, sunt în general medicamente bine tolerate. Eventualele reacții adverse sunt rare sau foarte rare și fără impact major.

Menționăm câteva din reacțiile adverse observate la pacienții tratați cu inhibitori de HMG-CoA reductază:

- Creșterea asimptomatică a transaminazelor hepatice din sânge, în majoritatea cazurilor necorelate cu hepatotoxicitatea.
- Mialgia sau durerea musculară; apariția rabdomiolizei este însă rară, 1/100.000; excepție poate fi cerivastatina, care a fost interzisă din cauza unor cazuri de rabdomioliză. Într-o analiză retrospectivă pe 10 ani la un lot de peste 4.000 de pacienți tratați cu statină, Popescu M.C. menționa un singur caz de rabdomioliză. (12)
- Efecte toxice asupra rinichilor, rar observate; deși este menționat în literatura de specialitate, riscul de proteinurie și hematurie sub tratament cu statină, în special cu doze mari de rosuvastatină, nu se poate vorbi despre o nefrotoxicitate; în cazurile rare de rabdomioliză există riscul de insuficiență renală acută. (3,8,13)

Mecanismele efectelor adverse ale statinelor au la bază aceiași intermediari izoprenoizi, formați din acid mevalonic, ca și cei implicați în efectele pleiotrope. Așadar, acești intermediari ai căii mevalonatului, care în cea mai mare parte au roluri benefice, pot avea și consecințe negative. (13)

Riscul de neoplazie sub tratamentul cu această clasă de medicamente este menționat în recenzii rare, dar nu este susținut cu dovezi solide. (3) Din contră, unele studii preclinice sau cercetarea in vitro au arătat că statinele lipofilice (ex.: simvastatina) în neoplazii par a avea proprietăți antiproliferative și proapoptotice, deci anticanceroase. (5)

Unii cercetători au sugerat o relație dintre nivelurile scăzute de colesterol și AVC hemoragic, dar trialurile cu statine nu au confirmat în general această supoziție, indiferent de doza utilizată de statine. În trialul SPARCL (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels) s-a demonstrat că utilizarea unei doze crescute de atorvastatină (80 mg) la pacienții cu AVC recent sau AIT a redus incidența AVC nonfatal sau fatal cu 16%. Incidența AVC hemoragic a fost scăzută (1,8%). Astfel, la pacienții cu istoric de hemoragii intracerebrale utilizarea statinei ar trebui să se facă cu precauție. (14) Și alte studii au demonstrat

beneficiul statinelor atât în prevenția primară, cât și în cea secundară a AVC. (15)

În privința riscului de apariție a diabetului zaharat la pacienții tratați cu statine, rezultatele sunt puțin contradictorii. Într-un studiu publicat în 2014, efectuat pe aproape 137.000 de pacienți canadieni, urmăriți între 1997 și 2011, Collin R. Dormuth și echipa sa au găsit o modestă evidență a asocierii dintre statinele înalt potente și diabetul nou apărut la pacienți tratați cu statine pentru prevenție secundară a bolii cardiovasculare. (16)

Într-un alt studiu publicat tot în 2014, desfășurat în Marea Britanie, autorii concluzionează că utilizarea statinei este asociată cu o creștere a riscului de diabet zaharat tip 2, proporțională cu durata utilizării statinei și cu indexul de masă corporală crescut la începutul tratamentului. Riscul relativ este mai mare printre subiecți fără HTA și fără boală cardiovasculară diagnosticate. (17)

La momentul actual se consideră că protecția cardiovasculară oferită de statine este cu mult mai importantă decât eventualul risc de apariție a diabetului.

Ținând cont de faptul că odată cu înaintarea în vârstă crește atât riscul cardiovascular, cât și riscul de reacții adverse la medicamente, o problemă care a preocupat lumea medicală a fost siguranța administrării statinei la vârstnici.

O analiză posthoc a studiului GREACE (Greek Atorvastatin and Coronar-heart-disease Evaluation) a concluzionat că, deși tratamentul cu statină este util la orice vârstă, vârstnicii au un beneficiu mai mare. În aceeași notă vine și trialul PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk), dar și analize subgrup ale unor mari trialuri (4S, LIPID, TNT), care aduc argumente că beneficiul terapiei cu statină se extinde și la pacienții peste 70 de ani. (18) Astfel, cu toate că este necesară o atenție mai mare în ceea ce privește reacțiile secundare, o prudență exagerată în administrarea statinei la vârstnici nu este justificată.

Beneficiile statinelor depășesc cu mult riscurile lor.

În ultima perioadă au apărut câteva substanțe hipolipemiente noi, cu efecte încurajatoare (inhibitorii de PCSK9, inhibitorii de proteine de transport microzomal a trigliceridelor (MTP), inhibitorii de ApoA1 și oligonucleotide antisens împotriva ApoB), dar până la apariția unor trialuri la scară largă ele nu pot detronea supremația statinelor. (19)

CONCLUZII

Inhibitorii de HMG-CoA reductază – cunoscuți sub denumirea de statine – sunt cea mai prescrisă

clasă de medicamente pentru scăderea colesterolului seric. Eficacitatea lor în reducerea riscului cardiovascular, fie că vorbim de evenimente coronariene, revascularizare miocardică, AVC ischemic sau deces cardiovascular, a fost dovedită în numeroase studii, atât în prevenția primară, cât și în cea secundară. Utilitatea clinică importantă rezultă din capacitatea de a salva vieți.

Cu o tolerabilitate bună și risc redus de efecte adverse, această clasă de medicamente rămâne prima linie de ales la pacienții cu dislipidemie sau chiar la cei normolipidemici, dar cu risc crescut de evenimente cardiovasculare.

BIBLIOGRAFIE

1. **Jameson K., Amber V., D'Oca K., Mills D., Giles A. and Ambegaonkar B.** (2013), Impact of lipid-lowering therapy on the prevalence of dyslipidaemia in patients at high-risk of cardiovascular events in UK primary care – a retrospective database study. *International Journal of Clinical Practice*, 67: 1228-1237.
2. **Stamler J., Neaton J. D., Cohen J. D., Cutler J., Eberly L., Grandits G., Kuller L. H., Ockene J., Prineas R., and The MRFIT Research Group.** Multiple Risk Factor Intervention Trial Revisited: A New Perspective Based on Nonfatal and Fatal Composite Endpoints, Coronary and Cardiovascular, During the Trial, *Journal of the American Heart Assoc.* 2012;1:e003640, originally published August 28, 2012, doi:10.1161/JAHA.112.003640
3. **Brugts J.J., Yetgin T., Hoeks S.E., Gotto A.M., Shepherd J., Westendorp R.G.J. et al.** The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials *BMJ* 2009; 338:b2376
4. **Lyons K.S., Harbinson M.,** Statins: in the beginning; *J.R. Coll Physicians Edinb* 2009; 39:362 – 4 doi: 10.4997/JRCPE.2009.425
5. **Kavalipati N., Shah J., Ramakrishan A., Vasawala H.,** Pleiotropic effects of statins. *Indian Journal of Endocrinology and metabolism*, 2015 19(5): 554-562. Doi:10.4103/2230-8210.163106
6. **Gomez S.I., Mihos C.G., Pineda A.M., Santana O.,** The pleiotropic effects of the Hydroxy-methyl-glutaryl reductase inhibitors in renal disease. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, 2014;7: 123-130. doi.org/10.2147/IJNRDS55102
7. **Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration.** Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13; 376(9753): 1670-1681. Doi:10.1016/S1040-6736(10)61350-5
8. **Dormuth C.R., Hemmelgarn B.R., Paterson J.M., James M.T., Teare G.F., Raymond C.B. et al.** Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ* 201; 346:f880. doi.org/10.1136/BMJ f880
9. **Shusuke Yagi, Ken-ichi Aihara, Yasumasa Ikeda, Masashi Akaike, Masataka Sata, and Toshio Matsumoto,** Effects of Statins on Cardiorenal Syndrome, *International Journal of Vascular Medicine*, vol. 2012, Article ID 162545, 7 pages, 2012. doi:10.1155/2012/162545
10. **Narla V., Blaha M.J., Blumenthal R. S., Michos E.D.** The JUPITER and AURORA clinical trials for rosuvastatin in special primary prevention populations: perspectives, outcomes and consequences. *Vascular Health and Risk Management*. 2009; 5:1033-1042.
11. **Mahmood D., Jahan K., Habibullah K.,** Primary prevention with statins in cardiovascular disease: A Saudi Arabian perspective, *Journal of the Saudi Heart Association*, 2015, 27(3), 179-191, doi:10.1016/j.jsha.2014.09.004
12. **Popescu M.C.,** Siguranța utilizării statinelor, *Revista Medicina Modernă*, 2012; 19(3)113
13. **Maji D., Shaikh S., Solanki D., Gaurav K.,** Safety of statins, *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2013; 17(4):636-646. doi:10.4103/2230-8210.113754
14. **Huisa B.N., Stemer A.B., Zivin J.A.,** Atorvastatin in stroke: a review of SPARCL and subgroup analysis. *Vascular Health and Risk Management*. 2010; 6:229-236.
15. **Wang W., Zhang B.,** Statins for the Prevention of Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Fehlings M, ed. PLoS ONE*. 2014; 9(3):e92388. doi:10.1371/journal.pone.0092388.
16. **Dormuth C.R., Filion K. B., Paterson J. M., James M.T., Teare G.F., Raymond C.B. et al.** Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases, *BMJ*. 2014; 348:g3244. doi.org/10.1136/bmj.g3244
17. **Macedo A.F., Douglas I., Smeeth L., Forbes H., Ebrahim S.** Statins and the risk of type 2 diabetes mellitus: cohort study using the UK clinical practice research datalink. *BMC Cardiovasc Disord* 14, 85, (2014).10.1186/1471-2261-14-85
18. **Athyros V.G., Katsiki N., Tziomalos K., et al.** Statins and cardiovascular outcomes in elderly and younger patients with coronary artery disease: a post hoc analysis of the GREACE study. *Archives of Medical Science: AMS*. 2013; 9(3):418-426. doi:10.5114/aoms.2013.35424.
19. **Ahn C.H., Choi S.H.,** New Drugs for Treating Dyslipidemia: Beyond Statins. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2015; 39(2):87-94. doi:10.4093/dmj.2015.39.2.87.

ACKNOWLEDGEMENT

Acest material este parte a unui amplu studiu din teza de doctorat aflată în curs de elaborare de COLTUC RADU-VALENTIN, doctorand la UMF „CAROL DAVILA“, sub îndrumarea Prof. Dr. STOICA VICTOR, în calitate de coordonator al tezei. Titlul tezei este „Rolul statinelor asupra funcției renale la pacienții hipertensivi și cu sindrom metabolic“.