

Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και καρδιακή ανεπάρκεια Ο ρόλος των στατινών

Endothelial dysfunction in heart failure The role of statins

Ε. Οικονόμου, Γ. Σιάσος,
Χ. Χρυσόχου, Δ. Τούσουλης

E. Oikonomou, G. Siasos,
Ch. Chrysohou, D. Tousoulis

Α' Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Ιατρική Σχολή, ΠΓΝΑ «Ιπποκράτειο», Αθήνα

1st Cardiology Department, University of Athens, Medical School,
"Hippokration" General Hospital of Athens, Athens, Greece

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα πολύπλοκο σύνδρομο, του οποίου η παθοφυσιολογία δεν έχει διευκρινιστεί. Κεντρικό ρόλο στον παθοφυσιολογικό καταρράκτη του συνδρόμου διαδραματίζει η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Οι στατίνες σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα μπορούν να βελτιώσουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, να επιβραδύνουν την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης και να μειώσουν τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Ο ακριβής όμως ρόλος των στατινών στην ενδοθηλιακή λειτουργία, την καρδιακή λειτουργία και την πρόγνωση των πασχόντων από καρδιακή ανεπάρκεια δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Σε αυτό το άρθρο θα παραθέσουμε τα νεότερα στοιχεία σχετικά με τη δράση των στατινών στην ενδοθηλιακή λειτουργία και την εξέλιξη του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας.

ABSTRACT: Heart failure is a clinical syndrome with complex pathophysiology. Endothelial dysfunction has a central role in the pathophysiologic sequence of heart failure. In patients with cardiovascular diseases, statins can improve endothelial dysfunction, ameliorates atherosclerosis progression and decrease cardiovascular events. However the exact role of statins in endothelial function, cardiac function and in the prognosis of heart failure patients has not been determined. Therefore, in this review article we discuss the novel evidences concerning the role of statins in endothelial function and heart failure progression.

Λέξεις ευρετηρίου: Καρδιακή ανεπάρκεια, στατίνες, ενδοθήλιο, δυσλιπιδαιμία.

Key words: Heart failure, statins, endothelium, dyslipidemia.

1. Εισαγωγή

Η Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΚΑ) αποτελεί ένα συχνό κλινικό σύνδρομο. Στην Ευρώπη με πληθυσμό πάνω από 900 εκατομμύρια σε 51 χώρες υπάρχουν τουλάχιστον

15 εκατομμύρια πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ).¹ Αντίστοιχα δεδομένα υπάρχουν και στις ΗΠΑ, με τον επιπολασμό της νόσου να ανέρχεται στα 5 εκατομμύρια, ενώ κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται 550.000 νέες περιπτώσεις ΚΑ.²

Ευάγγελος Οικονόμου MD, PhD
Α' Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Ιατρική Σχολή, ΠΓΝΑ «Ιπποκράτειο»,
Λεωφ. Βασιλίσσης Σοφίας 114, 115 28 Αθήνα
Τηλ: 210-77 82 446, Fax: 210-77 84 590
e-mail: boikono@gmail.com

Evangelos Oikonomou, MD, PhD
1st Cardiology Department, University of Athens,
Medical School, "Hippokration" General Hospital of Athens,
114 Vasilissis Sofias Ave., GR-115 28 Athens, Greece
Tel: (+30) 210-77 82 446, Fax: (+30) 210-77 84 590
e-mail: boikono@gmail.com

Τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερο ενδιαφέρον αποδίδεται στον ρόλο της φλεγμονής στην ΚΑ.^{3,4} Τα πρώτα δεδομένα για τη σχέση φλεγμονής και ΚΑ εμφανίζονται ήδη από το 1955 οπότε βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και της βαρύτητας της συμφορητικής ΚΑ.⁵ Ακολουθεί (1990) η εργασία των Levine et al που τεκμηρίωσε θετική συσχέτιση μεταξύ του παράγοντα νέκρωσης του όγκου-άλφα (TNFα) και χρόνιας ΚΑ.⁶ Έκτοτε πληθώρα παραγόντων με προφλεγμονώδη και αντιφλεγμονώδη δράση έχει βρεθεί να σχετίζεται με την ΚΑ.

Η αναγνώριση του ρόλου των ανοσολογικών και φλεγμονωδών μηχανισμών στην παθογένεση της καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ) οδήγησε στην υπόθεση ότι θεραπευτικές παρεμβάσεις, ικανές να τροποποιήσουν το φλεγμονώδες φορτίο πασχόντων από ΚΑ, μπορούν επίσης να τροποποιήσουν τη φυσική ιστορία της νόσου και να βελτιώσουν την κλινική κατάσταση των πασχόντων.⁷ Σε αυτά τα δεδομένα βασίστηκε και η χρήση των αναστολέων του ενζύμου HMG-CoA ρεδοουκτάση με τις πλειότερες δράσεις τους σε πάσχοντες από ΚΑ.

Σε αυτό το άρθρο ανασκόπησης θα αναφέρουμε τα κυριότερα σημεία που αφορούν στον μηχανισμό δράσης των στατινών σε πάσχοντες από ΚΑ, τη δράση τους στο ενδοθήλιο και τα σχετικά κλινικά δεδομένα.

2. Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στην καρδιακή ανεπάρκεια

2.1. Σχέση ενδοθηλιακής λειτουργίας και καρδιακής ανεπάρκειας

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) φαίνεται να σχετίζεται με διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας.⁸⁻¹⁰ Μάλιστα εκτός από τα μεγάλα αγγεία (αγωγής), ενδοθηλιακή δυσλειτουργία παρατηρείται και στα μικρά αγγεία αντίστασης, ενώ η ανάπτυξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας μπορεί να είναι ετερογενής στα διάφορα αγγειακά δίκτυα των πασχόντων από ΚΑ.^{11,12}

Τα αίτια της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας^{11,13} στους πάσχοντες από ΚΑ αποδίδονται σε: (i) Αυξημένα επίπεδα κυτοκινών (όπως ο TNFα) που μειώνουν την ενδοθηλιακή συνθετάση του NO (eNOS). (ii) Χρονίως μειωμένη αιματική ροή που προκαλεί μείωση της διατμητικής τάσης και μειωμένη έκφραση της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO (eNOS). (iii) Αυξημένη ενεργοποίηση του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης που αυξάνει τον καταβολισμό της βραδυκινίνης και τα επίπεδα των ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS) τα οποία αδραντοποιούν τον ενδοθηλιακό παράγοντα χάλασης (EDRF) και το

NO. (iv) Αύξηση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων όπως της ενδοθληλίνης-1 και (v) Αυξημένη απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η συνακόλουθη αδυναμία των αγγείων να διασταλούν ως απάντηση σε φυσιολογικά ερεθίσματα, όπως η αύξηση της αιματικής ροής, έχει παθοφυσιολογική σημασία στην εξέλιξη του συνδρόμου της ΚΑ. Υπάρχουν μάλιστα δεδομένα που δείχνουν ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συμμετέχει στις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου της ΚΑ προκαλώντας μείωση της αντοχής στην άσκηση, διαταραχή της αιμάτωσης στο μυοκάρδιο και παθολογική αναδιαμόρφωση της αριστεράς κοιλίας λόγω διαταραχής της λειτουργίας της eNOS και συνακόλουθης μείωσης του παραγόμενου NO. Επιπλέον, η μείωση της παραγωγής NO, ως συνέπεια της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, προκαλεί αύξηση του μεταφορτίου στους πάσχοντες από ΚΑ συμβάλλοντας στην περαιτέρω επιβάρυνση του έργου της αριστεράς κοιλίας.^{14,15}

Σημαντικό είναι να γίνει αναφορά στον διαφορετικό τρόπο λειτουργίας και επαγωγής της συνθετάσης του NO. Υπάρχουν δύο τύποι συνθετάσης του NO. Ο πρώτος χαρακτηρίζεται ως ενδοθηλιακή συνθετάση του NO (eNOS) και εξαρτάται από το Ca²⁺. Ο δεύτερος τύπος συνθετάσης του NO (iNOS) είναι ανεξάρτητος από την παρουσία Ca²⁺ και επάγεται από ανοσολογικά ερεθίσματα. Έχει προταθεί ότι το NO μπορεί να προστατεύσει το μυοκάρδιο από επιβλαβή ερεθίσματα, όταν όμως μεγάλες ποσότητες NO παράγονται από την iNOS μπορεί να δράσουν κυτταροτοξικά και να εμποδίσουν τη μυοκαρδιακή συσταλτικότητα.¹⁶ Στην καρδιακή ανεπάρκεια, τα κυκλοφορούντα επίπεδα κυτοκινών είναι αυξημένα και προκαλούν αφενός μείωση στα παραγόμενα από την eNOS επίπεδα NO και αφετέρου αύξηση της βασικής παραγωγής NO που εξαρτάται από τη δράση της iNOS.⁸

3. Προγνωστική αξία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην καρδιακή ανεπάρκεια

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένα, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία φαίνεται να συμμετέχει στην παθοφυσιολογία και εξέλιξη του συνδρόμου της ΚΑ. Το δε NO θεωρείται ένα μόριο με αντι-αρτηριοσκληρωτικές ιδιότητες και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει επαρκώς μελετηθεί ως προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών συμβαμάτων.¹⁷

Σε πάσχοντες από ΚΑ έχει βρεθεί ότι ο βαθμός της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σχετίζεται με τη μείω-

ση της αγγειακής ελαστικότητας.¹⁸ Η χρονότροπη ανεπάρκεια αποτελεί έναν σημαντικό δείκτη δυσμενούς πρόγνωσης των πασχόντων από ΚΑ. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία βρέθηκε να σχετίζεται με χρονότροπη ανεπάρκεια κατά την καρδιοπνευμονική δοκιμασία κόπωσης πασχόντων από καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου II έως III κατά NYHA.¹⁹

Υπάρχουν, επίσης, σημαντικά δεδομένα που δείχνουν ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης δυσμενούς πρόγνωσης των πασχόντων από καρδιακή ανεπάρκεια. Συγκεκριμένα, σε μελέτη 289 πασχόντων με ήπια δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας βρέθηκε ότι οι ασθενείς με διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας είχαν μεγαλύτερο ποσοστό θνησιμότητας, ανάγκη επανεισαγωγής στο νοσοκομείο και ανάγκη μεταμόσχευσης.²⁰ Σε άλλη μελέτη 259 ατόμων με ισχαιμικής και μη ισχαιμικής αιτιολογίας ΚΑ η μείωση της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής και του εκπνεόμενου NO σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θανατηφόρων συμβαμάτων ή ανάγκης επείγουσας μεταμόσχευσης.²¹ Τα ίδια δεδομένα επιβεβαιώνονται και από άλλη μελέτη όπου φάνηκε ότι η ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή στους πάσχοντες από ΚΑ αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιακής θνησιμότητας και ανάγκης εισαγωγής στο νοσοκομείο λόγω επιδείνωσης του λειτουργικού σταδίου των πασχόντων.²²

4. Στατίνες: Μηχανισμός δράσης

Οι στατίνες (αναστολείς του ενζύμου HMG CoA ρεδουκτάση) είναι μια σχετικά νέα ομάδα φαρμάκων με αντιλιπιδαιμική δράση. Ανακαλύφθηκαν μετά από εργασία του Dr Akira Endo και Dr Masao Kuroda που ξεκίνησε το 1971. Η πρώτη στατίνη που ανακαλύφθηκε, απομονώθηκε από μύκητες και ονομάστηκε Μεβαστατίνη.²³ Ακολούθησε η ανακάλυψη και άλλων στατινών που προήλθαν είτε με τροποποίηση προϊόντων μυκήτων όπως η λοβαστατίνη, η πραβαστατίνη και η σιμβαστατίνη είτε με χημική σύνθεση όπως η ατορβαστατίνη, η φλουβαστατίνη και η ροσουβαστατίνη. Κάθε μία από τις ουσίες αυτές έχει διαφορετική δραστηριότητα, όπως και διαφορετικές φυσικές και χημικές ιδιότητες, μεταβάλλοντας τις φαρμακολογικές της δράσεις. Οι στατίνες χορηγούνται per os και η απορρόφησή τους γίνεται κυρίως στο λεπτό έντερο. Το κύριο όργανο μεταβολισμού τους είναι το ήπαρ μέσω του κυτοχρώματος P 450 και αποβάλλονται με τη χολή. Η κύρια δράση των αναστολέων του ενζύμου HMG CoA ρεδουκτάση είναι η μείωση της χοληστερόλης ορού.

Η χοληστερόλη είναι απαραίτητη για τον οργανισμό, για την ομαλή λειτουργία των κυττάρων και την ακεραιότητα της κυτταρικής μεμβράνης και προέρχεται είτε από απορρόφηση της προσλαμβανόμενης με την τροφή είτε με σύνθεση στον οργανισμό, κυρίως στο ήπαρ.²³ Η χοληστερόλη συντίθεται στο ήπαρ από το μεβαλονικό οξύ που προέρχεται από τη μετατροπή του HMG CoA με τη βοήθεια του ενζύμου HMG CoA ρεδουκτάση.^{23,24}

Η αναστολή της σύνθεσης του μεβαλονικού οξέος προκαλεί μείωση της ενδοκυττάριας χοληστερόλης, η οποία με τη σειρά της προκαλεί αύξηση των υποδοχέων της LDL χοληστερόλης (LDLR) στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων με αποτέλεσμα αυξημένη κάθαρση της LDL από την κυκλοφορία του αίματος.²⁵

Το μεβαλονικό οξύ, εκτός από τη σύνθεση της χοληστερόλης, συμμετέχει και σε άλλες μεταβολικές οδούς, παραγωγή ισοπρενοειδών όπως γερανυλ-γερανυλ πυροφωσφορικό και φαρνεσυλ-πυροφωσφορικό από το ενδοθήλιο, κάνοντας πιθανή τη δράση των αναστολέων του ενζύμου HMG CoA ρεδουκτάση και σε άλλες κυτταρικές λειτουργίες. Συγκεκριμένα, μειώνεται η παραγωγή GTPασών, όπως η RhoA και Rac1, που φαίνεται να μεταβάλλουν τη δράση της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO (eNOS) και τη σύνθεση t-PA (ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου), ET-1 (ενδοθηλίνης-1), PAI-1 (αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1) στο ενδοθήλιο.²⁶⁻²⁹ Έτσι, τελευταία, γίνεται αναφορά στις μη υπολιπιδαιμικές (πλειότροπες) δράσεις των στατινών. Αναφέρεται ότι έχουν δράση αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη, ανοσοτροποποιητική, αντιθρομβωτική, αγγειοπροστατευτική.^{24,30-34}

5. Αναστολείς του ενζύμου HMG CoA ρεδουκτάση και ενδοθηλιακή λειτουργία

Όπως ήδη έχει αναφερθεί σε προηγούμενη ενότητα, είναι ευρέως αποδεκτό ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συμβαίνει ως απάντηση στην ύπαρξη καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου και προηγείται της ανάπτυξης αρτηριοσκλήρυνσης.^{35,36} Πληθώρα δημοσιευμένων μελετών υποστηρίζει την άποψη ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι ο συνδετικός κρίκος ανάμεσα στους παράγοντες κινδύνου και το αθηρωματικό φορτίο. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εμπλέκεται στην παθογένεση και στην κλινική πορεία όλων των καρδιαγγειακών νόσων και σχετίζεται με τον μελλοντικό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων.³⁷

Η θεραπεία με τους αναστολείς του HMG CoA ρεδοουκτάση, μέσω κυρίως των υπολιπιδαιμικών δράσεων, έχει βελτιώσει σημαντικά τη νοσηρότητα και θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο. Από πειραματικές μελέτες έχει δειχθεί ότι υπάρχει σημαντική βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου, ακόμη κι όταν αυτή δεν συνοδεύεται από αγγειογραφική βελτίωση των αθηρωματικών βλαβών. Μέσω των υπολιπιδαιμικών δράσεων των στατινών η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία δεν αναστρέφεται αμέσως, αλλά μετά από θεραπεία τουλάχιστον πέντε μηνών.^{38,39} Επιπλέον, υπάρχουν τώρα πειστικές αποδείξεις ότι οι στατίνες ασκούν άμεσες μη-υπολιπιδαιμικές δράσεις στη βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Οι δράσεις αυτές μπορούν να εξηγήσουν την πρώιμη, μετά τη χορήγησή τους, εμφάνιση ευεργετικών επιδράσεων στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα.^{40,41}

Ειδικά για τους πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια, προέκυψαν διαφορετικά αποτελέσματα από διαφορετικές μελέτες χορήγησης αναστολέων του ενζύμου HMG CoA ρεδοουκτάση.^{29,42} Οι στατίνες είναι ουσίες με διαφορετική δραστηριότητα και διαφορετικές φυσικές και χημικές ιδιότητες που μεταβάλλουν τις φαρμακολογικές τους δράσεις. Ενδεχομένως, σε αυτές τις διαφορές και στο πόσο λιπόφιλα ή υδρόφιλα είναι τα μόρια των διαφόρων στατινών να οφείλονται και τα διαφορετικά αποτελέσματα που προέκυψαν. Φαίνεται πάντως ότι η χορήγηση στατινών σε πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία και το φλεγμονώδες φορτίο αυτών των ασθενών.^{43,44}

6. Αναστολείς του ενζύμου HMG CoA ρεδοουκτάση στην καρδιακή ανεπάρκεια

Τα δεδομένα για τη χρήση των αναστολέων του ενζύμου HMG CoA ρεδοουκτάση στην καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) δεν είναι ακόμα ξεκάθαρα. Αρχικά, φάνηκε πως οι στατίνες μειώνουν τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτοκινών, βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία και το λειτουργικό στάδιο των πασχόντων^{42,45} (πίνακας 1). Υπάρχει όμως σκεπτικισμός για τη δράση των αναστολέων του ενζύμου HMG CoA ρεδοουκτάση στα επίπεδα του συνενζύμου Q10. Το συνένζυμο αυτό αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα της αναπνευστικής αλυσίδας παραγωγής ενέργειας στα μιτοχόνδρια και τα επίπεδά του στο αίμα και στο μυοκάρδιο των πασχόντων από ΚΑ φαίνεται να είναι μειωμένα. Περαιτέρω δε μείωση των επιπέδων του συνενζύμου Q10 είναι πιθανή με τη χορήγηση αναστολέων του ενζύμου HMG CoA ρεδοουκτάση.^{54,55} Η μείωση του συνενζύμου Q10 μπορεί επιπλέον

να επιδεινώσει την ήδη επηρεασμένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου στους πάσχοντες από συστολική ΚΑ, γιατί σε καταστάσεις οξειδωτικού στρες, όπως συμβαίνει κατά τη δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, η παρουσία του Q10 συνενζύμου εμποδίζει την υπεροξειδωση των λιπιδίων.⁵⁵

Οι προβληματισμοί για τη δράση των αναστολέων του ενζύμου HMG CoA ρεδοουκτάση ενισχύονται και από το γεγονός ότι δύο πρόσφατες μεγάλες μελέτες, η GISSI-HF⁴⁷ και η CORONA,⁴⁶ δεν έδειξαν μείωση της θνησιμότητας των πασχόντων από ΚΑ με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης 10 mg ημερησίως. Παρόλ' αυτά, τόσο η CORONA όσο και άλλες μελέτες έδειξαν ότι οι στατίνες ή η μεγαλύτερη δόση μια ισχυρής στατίνης, μειώνουν την ανάγκη νοσηλείας λόγω επιδείνωσης της ΚΑ, όπως και τα καρδιαγγειακά επεισόδια σε ασθενείς με ήπια ΚΑ.^{46,56-61} Επιπλέον, από επιμέρους ανάλυση της CORONA βρέθηκε ότι η χορήγηση ροσουβαστατίνης σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα NT-proBNP και τιμές hsCRP > 2 mg/L μείωσε τα θανατηφόρα και μη θανατηφόρα συμβάματα.^{61,62}

Ο σχεδιασμός της μελέτης CORONA, στην οποία περιελήφθησαν ασθενείς, με απορρυθμισή ΚΑ και προχωρημένο κλινικό στάδιο κατηγορίας κατά NYHA III-IV χαρακτηρίζεται από ορισμένους ως προβληματικός και ατυχής. Ως εκ τούτου, μπορούμε να υποθέσουμε ότι σε περιπτώσεις όπου είναι εγκατεστημένη η ΚΑ για μεγάλο χρονικό διάστημα και είναι σε προχωρημένο στάδιο, είναι αρκετά απίθανο η ροσουβαστατίνη να επιτύχει αντιστροφή της αναδιαμόρφωσης και βελτίωση της διάμεσης ίνωσης.⁵⁸ Πρόσφατα από τη μελέτη CORONA φάνηκε επίσης ότι υπήρχε μια αλληλεπίδραση μεταξύ της αρχικής τιμής γαλεκτίνης-3 και της θεραπείας με ροσουβαστατίνη σχετικά με τη συχνότητα του συνθετου πρωτεύοντος τελικού σημείου (καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικού επεισοδίου). Η γαλεκτίνη-3 είναι ένας μεσολαβητής της ινωδογένεσης και σε ασθενείς με επίπεδα γαλεκτίνης-3 κάτω από τις μέσες συγκεντρώσεις πλάσματος ($\leq 19,0$ ng/mL), αυτοί που βρίσκονταν σε θεραπεία με ροσουβαστατίνη είχαν χαμηλότερο πρωτογενές ποσοστό συμβάντων, χαμηλότερη συνολική θνησιμότητα και χαμηλότερη ολική θνησιμότητα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Ο συνδυασμός των ταυτόχρονα χαμηλών συγκεντρώσεων γαλεκτίνης-3 και NT-pro-BNP (<102,7 pmol/L) προσδιόρισε ασθενείς με μεγάλο όφελος από τη ροσουβαστατίνη.⁶³ Πρόσφατα, επίσης, μια συνδυασμένη ανάλυση των μελέτων CORONA και GISSI-HF έδειξε ότι σε ασθενείς με ΚΑ η ροσουβαστατίνη μπορεί να μειώσει την επίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου

Πίνακας 1. Αναστολείς ενζύμου ακετυλο-συνενζύμου Α (Στατίνες) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως της αριστεράς κοιλίας

Μελέτη	Πληθυσμός	Στατίνη	Είδος μελέτης	Αποτελέσματα
CORONA 2007 ⁴⁶	5.011 ασθενείς με ισχαιμική συστολική ΚΑ	Ροσουβαστατίνη	Τυχαιοποιημένη μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο	Η ροσουβαστατίνη δεν μείωσε τον αριθμό των θανάτων από οποιαδήποτε αιτία, ενώ μείωσε τον αριθμό των καρδιαγγειακών νοσηλειών
GISSI-HF 2008 ⁴⁷	4.574 ασθενείς με χρόνια ΚΑ οποιασδήποτε αιτιολογίας	Ροσουβαστατίνη	Τυχαιοποιημένη μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο	Η ροσουβαστατίνη δεν επηρέασε τον χρόνο θανάτου ή τον χρόνο εισαγωγής σε νοσοκομείο για καρδιαγγειακά αίτια
Krum et al ⁴⁸	86 ασθενείς με χρόνια ΚΑ ισχαιμικής ή μη ισχαιμικής αιτιολογίας	Ροσουβαστατίνη	Τυχαιοποιημένη μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο	Η ροσουβαστατίνη δεν επηρέασε το Κλάσμα Εξωθήσεως
Hong et al ⁴⁹	202 ασθενείς με ισχαιμική ΚΑ	Σιμβαστατίνη	Τυχαιοποιημένη μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο	Η σιμβαστατίνη συσχετίστηκε με μείωση στη θνησιμότητα και βελτίωση στο Κλάσμα Εξωθήσεως
Mozaffarian et al ⁵⁰	134 ασθενείς με συστολική ΚΑ ισχαιμικής ή μη ισχαιμικής αιτιολογίας	Σιμβαστατίνη, Πραβαστατίνη, Λοβαστατίνη	Μελέτη παρατήρησης	Η θεραπεία με στατίνη συσχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο θνητότητας
Node et al ⁴²	51 ασθενείς με διατατική μυοκαρδιοπάθεια	Σιμβαστατίνη	Τυχαιοποιημένη μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο	Η σιμβαστατίνη συσχετίζεται με βελτίωση του NYHA σταδίου και του Κλάσματος Εξωθήσεως
HF COSTAR μελέτη ⁵¹	32 ασθενείς με χρόνια ΚΑ	Σιμβαστατίνη	Τυχαιοποιημένη μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο	Η θεραπεία με σιμβαστατίνη σε συνδυασμό με λοσαρτάνη βελτίωσε τα συμπτώματα και το Κλάσμα Εξωθήσεως
PEARL μελέτη ⁵²	574 ασθενείς με χρόνια ΚΑ	Πιταβαστατίνη	Τυχαιοποιημένη μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο	Η θεραπεία με πιταβαστατίνη σε ασθενείς με Κλάσμα Εξωθήσεως $\geq 30\%$ έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση του καρδιακού θανάτου ή της νοσηλείας για επιδείνωση της ΚΑ. Σε ασθενείς με Κλάσμα Εξωθήσεως $< 30\%$, η πιταβαστατίνη δεν έχει επίδραση
Gastelurrutia et al ⁵³	960 ασθενείς με ΚΑ με διατηρημένο ή μειωμένο Κλάσμα Εξωθήσεως οποιασδήποτε αιτιολογίας	Διάφοροι τύποι	Προοπτική μελέτη	Μετά από περίοδο παρακολούθησης 3,7 ετών, η θεραπεία με στατίνη συσχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας και στην ισχαιμική και στη μη-ισχαιμική ΚΑ

NYHA: New York functional classification, ΚΑ: Καρδιακή ανεπάρκεια

ου σε ασθενείς που δεν ήταν προηγουμένως σε αγωγή με στατίνη.⁶⁴

Επιπλέον, μετα-αναλύσεις έδειξαν ανομοιογένεια μεταξύ των διαφόρων στατινών και απέδειξαν ότι η τυχαιοποίηση των πασχόντων σε ατορβαστατίνη μείωσε σημαντικά όλα τα αίτια θνησιμότητας και νοσηλείας λόγω επιδείνωσης της ΚΑ. Θεραπεία με ατορβαστατίνη και σιμβαστατίνη οδήγησε σε σημαντική βελτίωση επίσης του κλάσματος εξωθήσεως της αριστεράς κοιλίας, ενώ τα οφέλη αυτά δεν έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη ροσουβαστατίνη.⁶⁵ Παρόμοια

αποτελέσματα σχετικά με την επίδραση των στατινών στη θνησιμότητα και νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας παρατηρήθηκαν επίσης από δύο μετα-αναλύσεις.^{66,67}

Περαιτέρω στοιχεία για τον ρόλο της θεραπείας με στατίνες σε ασθενείς με ΚΑ προέρχονται επίσης από τη μελέτη PEARL, μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε 574 λάπωνες ασθενείς με χρόνια ΚΑ. Η θεραπεία με πιταβαστατίνη δεν μείωσε τη θνητότητα ούτε τη νοσηρότητα των ασθενών από ΚΑ στο σύνολό τους. Είναι ενδιαφέρον, ότι παρατηρήθηκε σημαντική αλληλεπίδραση με-

ταξύ της θεραπείας με πιταβαστατίνη και του κλάσματος εξωθήσεως της αριστεράς κοιλίας. Σε ασθενείς με κλάσμα εξωθήσεως <30%, η θεραπεία δεν είχε αποτέλεσμα ενώ σε ασθενείς με κλάσμα εξωθήσεως >30%, παρατηρήθηκε μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.⁵² Επίσης από δικά μας δεδομένα, φαίνεται ότι η βραχυπρόθεσμη θεραπεία με ατορβαστατίνη 40 mg/ημέρα ασκεί ευεργετική επίδραση στις ιδιότητες του αρτηριακού τοιχώματος σε ασθενείς με σχετικά διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως και χαμηλά επίπεδα BNP.⁶⁸

Συνολικά πρέπει να σημειώσουμε ότι τα δεδομένα από τις μετα-αναλύσεις και τις κλινικές δοκιμές θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, ιδιαίτερα μετά τα απογοητευτικά αποτελέσματα της CORONA και GISSI-HF. Διαφορές, όσον αφορά στις ιδιότητες επίσης των στατινών, (λιπόφιλα ή υδρόφιλα μόρια) μπορεί να επηρεάσουν τα αποτελέσματα των στατινών σε πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια.

7. Συμπεράσματα

Η στενή σχέση μεταξύ φλεγμονής και καρδιακής ανεπάρκειας αποτελεί το βασικό παθοφυσιολογικό υπόστρωμα της παρατηρούμενης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε αυτούς τους ασθενείς. Οι στατίνες τόσο με τις υπολιπιδαιμικές όσο και κυρίως με τις πλειότροπες δράσεις τους μπορούν να αναστρέψουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αν και το γεγονός αυτό δεν φαίνεται με τα μέχρι τώρα κλινικά δεδομένα να προσφέρει ξεκάθαρο κλινικό όφελος.

Βιβλιογραφία

- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007, 93:1137–1146
- Hunt SA et al. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009, 53:e1–e90
- Antoniades C et al. Pre-operative plasma sCD40L, endothelial function and vascular redox state predict the development of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008, 29:738–738
- Dima I et al. Association of Arterial Stiffness With the Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism in Healthy Individuals. *Am J Hypert* 2008, 21:1354–1358
- Elster SK, Braunwald E, Wood HF. A study of C-reactive protein in the serum of patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1956, 51:533–541
- Levine B et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990, 323:236–241
- Tousoulis D et al. Effects of statin treatment on long-term survival in patients with end-stage heart failure. *Eur Heart J* 2008, 29:767–767
- Drexler H et al. Endothelial function in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992, 69:1596–1601
- Andreou I et al. Rosuvastatin reduces plasma levels of myeloperoxidase in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2008, 29:767–768
- Thomopoulos C et al. Obstructive sleep apnoea syndrome is associated with enhanced sub-clinical inflammation and asymmetric dimethyl-arginine levels in hypertensives. *J Hum Hypert* 2009, 23:65–67
- Tousoulis D, Charakida M, Stefanadis C. Inflammation and endothelial dysfunction as therapeutic targets in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2005, 100:347–353
- Elkayam U et al. Renal vasodilatory effect of endothelial stimulation in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996, 28:176–182
- Drexler H, Hornig B. Endothelial dysfunction in human disease. *J Mol Cell Cardiol* 1999, 31:51–60
- Drexler H. Nitric oxide synthases in the failing human heart: a doubled-edged sword? *Circulation* 1999, 99:2972–2975
- Drexler H. Endothelium as a therapeutic target in heart failure. *Circulation* 1998, 98:2652–2655
- Hayward CS et al. Inhaled nitric oxide in cardiac failure: vascular versus ventricular effects. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996, 27:80–85
- Gokce N et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003, 41:1769–1775
- Nakamura M et al. Reduced vascular compliance is associated with impaired endothelium-dependent dilatation in the brachial artery of patients with congestive heart failure. *J Card Fail* 2004, 10:36–42
- Vittorio TJ et al. Association between endothelial function and chronotropic incompetence in subjects with chronic heart failure receiving optimal medical therapy. *Echocardiography* 2010, 27:294–299
- Heitzer T et al. Systemic endothelial dysfunction as an early predictor of adverse outcome in heart failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25:1174–1179
- Katz SD et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005, 111:310–314
- Fischer D et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *Eur Heart J* 2005, 26:65–69
- Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* 1992, 33:1569–1582
- Beckman JA, Creager MA. The nonlipid effects of statins on endothelial function. *Trends Cardiovasc Med* 2006, 16:156–162
- Ma PT et al. Mevinolin, an inhibitor of cholesterol synthesis, induces mRNA for low density lipoprotein receptor in livers of hamsters and rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986, 83:8370–8374
- Ray KK, Cannon CP. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005, 46:1425–1433

27. Casey PJ. Protein lipidation in cell signaling. *Science* 1995, 268:221–225
28. Etienne-Manneville SA, Hall, Rho GTPases in cell biology. *Nature* 2002, 420:629–635
29. Liao JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. *J Clin Invest* 2002, 110:285–288
30. Savelieva I, Camm J. Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008, 5:30–41
31. Li D, JL Mehta, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors protect against oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial dysfunction. *Endothelium* 2003, 10:17–21
32. Wassmann S et al. Rapid effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition on coronary endothelial function. *Circ Res* 2003, 93:e98–103
33. Lindholm MW, Nilsson J. Simvastatin stimulates macrophage interleukin-1beta secretion through an isoprenylation-dependent mechanism. *Vascul Pharmacol* 2007, 46:91–96
34. Tousoulis D et al. The impact of early administration of low-dose atorvastatin treatment on inflammatory process, in patients with unstable angina and low cholesterol level. *Int J Cardiol* 2006, 109:48–52
35. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol* 1999, 31:23–37
36. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999, 340:115–126
37. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000, 101:1899–1906
38. Treasure CB et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995, 332:481–487
39. Egashira K et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994, 89:2519–2524
40. Anderson TJ et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995, 332:488–493
41. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, 21:1712–1719
42. Node K et al. Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2003, 108:839–843
43. Gounari P et al. Rosuvastatin but not ezetimibe improves endothelial function in patients with heart failure, by mechanisms independent of lipid lowering. *Int J Cardiol* 2010, 142:87–91
44. Tousoulis D et al. Effects of atorvastatin on reactive hyperemia and inflammatory process in patients with congestive heart failure. *Atherosclerosis* 2005, 178:359–363
45. Tousoulis D et al. Statins in heart failure. Beyond the lipid lowering effect. *Int J Cardiol* 2007, 115:144–150
46. Kjekshus J et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007, 357:2248–2261
47. Tavazzi L et al. 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
48. Krum H et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of high-dose HMG CoA reductase inhibitor therapy on ventricular remodeling, pro-inflammatory cytokines and neurohormonal parameters in patients with chronic systolic heart failure. *J Card Fail* 2007, 13:1–7
49. Hong YJ et al. Prognostic significance of simvastatin therapy in patients with ischemic heart failure who underwent percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005, 95:619–622
50. Mozaffarian DR, Nye, and W.C. Levy, Statin therapy is associated with lower mortality among patients with severe heart failure. *Am J Cardiol* 2004, 93:1124–1129
51. Maejima Y et al. Synergistic effect of combined HMG-CoA reductase inhibitor and angiotensin-II receptor blocker therapy in patients with chronic heart failure: the HF-COSTAR trial. *Circ J* 2011, 75:589–595
52. Takano H et al. Effects of pitavastatin in Japanese patients with chronic heart failure: the Pitavastatin Heart Failure Study (PEARL Study). *Circ J* 2013, 77:917–925
53. Gastellurrutia P et al. Statins in heart failure: the paradox between large randomized clinical trials and real life. *Mayo Clin Proc* 2012, 87:555–560
54. Hadj A, Pepe S, Rosenfeldt F. The clinical application of metabolic therapy for cardiovascular disease. *Heart Lung Circ* 2007, 16(Suppl 3):S56–64
55. Littarru GP, Langsjoen P. Coenzyme Q10 and statins: biochemical and clinical implications. *Mitochondrion* 2007, (Suppl 7):168–174
56. Emberson JR et al. N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide, vascular disease risk, and cholesterol reduction among 20,536 patients in the MRC/BHF heart protection study. *J Am Coll Cardiol* 2007, 49:311–319
57. Khush, K.K., et al., Effect of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure: subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation* 2007, 115:576–583
58. Scirica BM et al. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol* 2006, 47:2326–2331
59. de Lemos JA et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004, 292:1307–1316
60. Pedersen TR et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005, 294:2437–2445
61. Cleland JG et al. Plasma concentration of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in chronic heart failure: prediction of cardiovascular events and interaction with the effects of rosuvastatin: a report from CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2009, 54:1850–1859
62. McMurray JJ et al. Effects of statin therapy according to plasma high-sensitivity C-reactive protein concentration in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): a retrospective analysis. *Circulation* 2009, 120:2188–2196
63. Gullestad L et al. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *Eur Heart J* 2012, 33:2290–2296

64. Feinstein MJ et al. Do statins reduce the risk of myocardial infarction in patients with heart failure? A pooled individual-level reanalysis of CORONA and GISSI-HF. *Eur J Heart Fail* 2015, 17:434–441
65. Lipinski MJ et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of statins versus placebo in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2009, 104:1708–1716
66. Zhang S et al. Efficacy of statin therapy in chronic systolic cardiac insufficiency: a meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2011, 22:478–484
67. Xu M, Yuan G, Wei F. Effect of atorvastatin in patients with chronic heart failure - insights from randomized clinical trials. *Arch Med Sci* 2010, 6:866–873
68. Tousoulis D et al. Dose-dependent effects of short term atorvastatin treatment on arterial wall properties and on indices of left ventricular remodeling in ischemic heart failure. *Atherosclerosis* 2013, 227:367–372
69. Bielecka-Dabrowa A et al. The influence of atorvastatin on parameters of inflammation and function of the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *Med Sci Monit* 2009, 15:MS12–23
70. Sola S et al. Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006, 47:332–337
71. Vrtovec B et al. Atorvastatin therapy may reduce the incidence of sudden cardiac death in patients with advanced chronic heart failure. *J Card Fail* 2008, 14:140–144
72. Wojnicz R et al. Usefulness of atorvastatin in patients with heart failure due to inflammatory dilated cardiomyopathy and elevated cholesterol levels. *Am J Cardiol* 2006, 97:899–904
73. Xie RQ et al. Statin therapy shortens QTc, QTcd, and improves cardiac function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2010, 140:255–257
74. Yamada T et al. Long-term effect of atorvastatin on neurohumoral activation and cardiac function in patients with chronic heart failure: a prospective randomized controlled study. *Am Heart J* 2007, 153:1055 e1–8
75. Ray JG et al. Statin use and survival outcomes in elderly patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005, 165:62–67
76. Greig D et al. Xanthine-oxidase inhibitors and statins in chronic heart failure: effects on vascular and functional parameters. *J Heart Lung Transplant* 2011, 30:408–413
77. Nakagomi A et al. Effects of statin therapy on the production of monocyte pro-inflammatory cytokines, cardiac function, and long-term prognosis in chronic heart failure patients with dyslipidemia. *Circ J* 2012, 76:2130–2138

Ημερομηνία Υποβολής 02/08/2015
Ημερομηνία Αποδοχής 03/09/2015