

## **Present outlook on cardiovascular diseases and statins: is scepticism in loco?**

The Skeptik 2014;2:1-7

**Ginter E., Kukan M.**

Slovak Medical University, emeritus, Bratislava, Slovakia

An extreme rise of cardiovascular diseases (CVD) in the twenty century led to the search of new drugs, lowering blood cholesterol levels and a risk of CVD. Discovery of statins was important, because they inhibit competitively HMG-CoA reductase, a key enzyme of cholesterol synthesis. A large number of studies proved that statins decreased a risk of CVD. Sceptic voices pointed out on side effects of statins (myopathitis and even diabetes). The newest synthesised statins have only minimal side effects. A low risk of side effects of the newest statins, however overlaps a great decrease of CVD caused by old statins. It is a big mistake to prescribe the newest statins to patients having mildly elevated cholesterol levels for prevention of CVD.

## **Súčasný pohľad na kardiovaskulárne ochorenia a statíny: je na mieste skepsa?**

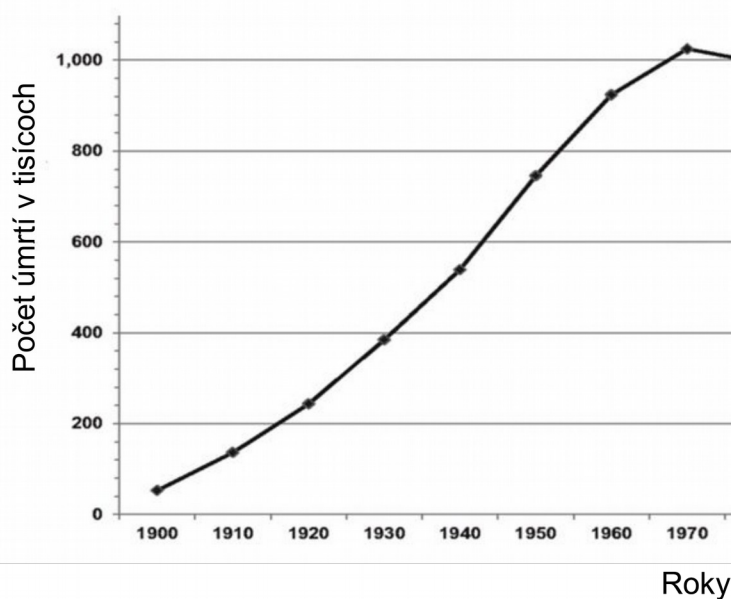
Extrémny nárast kardiovaskulárnych ochorení (CVD) v XX. storočí viedol k hľadaniu farmák, znižujúcich cholesterol a riziko CVD. Významný bol objav statínov, ktoré v pečeni kompetitívne inhibovali HMG-CoA reductázu, kľúčový enzým syntézy cholesterolu. Veľký počet štúdií dokázal, že statíny súčasne signifikantne znižovali riziko CVD. Vyskytli sa skeptické hlasy, ktoré poukazovali na vedľajšie negatívne účinky statínov (myopátie a dokonca diabetes). Najnovšie syntetizované statíny už majú minimum vedľajších účinkov. Malé riziko vedľajších

účinkov však prekrýva prudký pokles CVD vyvolaný statínami. Chybné je predpisovanie statínov pacientom s mierne zvýšeným cholesterolom s cieľom primárnej prevencie CVD, pri ktorých je riziko CVD nízke.

## Text

Je málo dôkazov o tom, že by ľudia v stredoveku vo veľkom rozsahu trpeli na kardiovaskulárne ochorenia. Industriálna revolúcia však situáciu radikálne zmenila (rýchly transport autami, vlakmi a lietadlami, výtahy, práčky, vysávače a i.). Podstatne sa znížila sa telesná aktivita. Už koncom 18. storočia bola popísaná *angina pectoris*, ale trvalo takmer storočie na to, aby sa patológovia sústredili na koronárne artérie. Už v prvých dvoch tretinách XX. storočia došlo v USA a v západnej Európe k prudkému nárastu celkovej kardiovaskulárnej mortality – **graf 1**.

**Prudký nárast celkovej kardiovaskulárnej mortality v USA v prvých dvoch tretinách XX. storočia.**

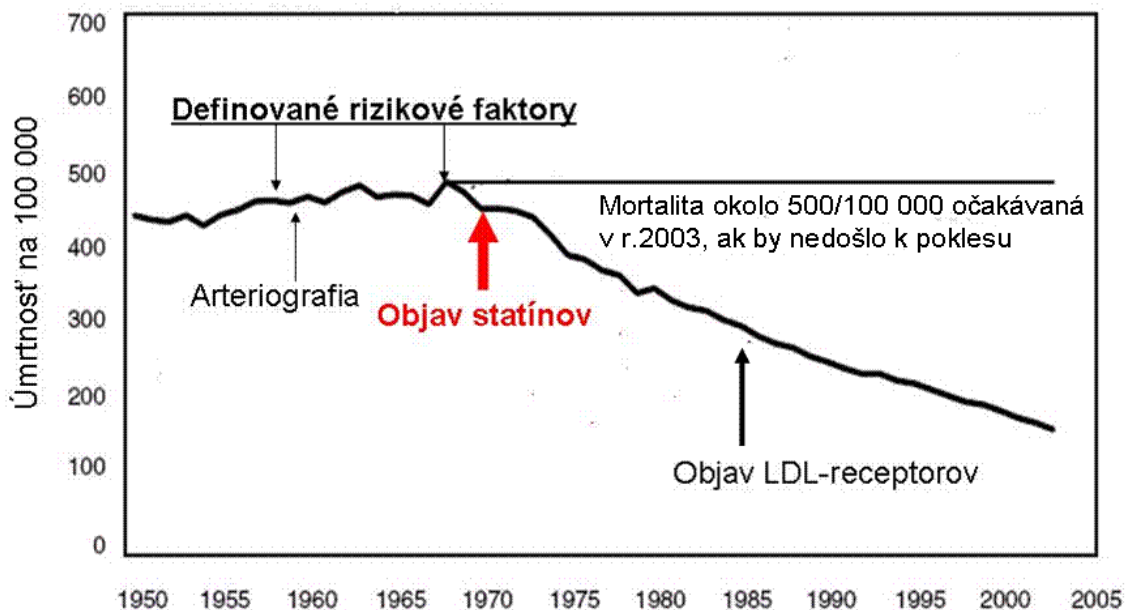


**Graf 1.** Prudký nárast celkovej kardiovaskulárnej mortality v USA . Podľa National Heart, Lung and Blood Institute, USA.

Nárast bol tak dramatický, že Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) vyhlásila kardiovaskulárne ochorenia (CVD) za najzávažnejšiu epidémiu. V r. 1948 vznikla v Massachusette tzv. Framinghamská štúdia, ktorá zreteľne dokázala významnú úlohu cholesterolu (CH) v koronárnych ochoreniach. Tvorbu cholesterolu v pečeni limituje enzým HMG-CoA reductáza (HMGR). Brown and Goldstein (Nobelova cena v r. 1985) objavili LDL receptor, ktorý na povrchu pečene viaže hlavný nosič CH, nízkodenzitný lipoproteín (LDL) a poukázali na význam hľadania látok, ktoré znižujú tvorbu CH. Už pred nimi v r. 1970 japonský mikrobiológ Akira Endo objavil v plesni *Penicillium citrinum* látku, ktorá mala pleseň chrániť pred inými konkurentami blokadou tvorby mevalonátu (1). Látka nazvaná mevastatín kompetitívne inhibovala HMG-CoA reductázu (HMGR). U psov výrazne znižovala cholesterol, ale pre ľudí bola toxická. Výskum pokračoval v USA, kde bol objavený lovastatín a po ňom mnoho ďalších statínov (Atorvastatin, Cerivastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Mevastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin a i.), ktorých vedľajšie účinky boli miernejšie, výrazne znižovali CH i kardiovaskulárnu mortalitu – **graf 2**.

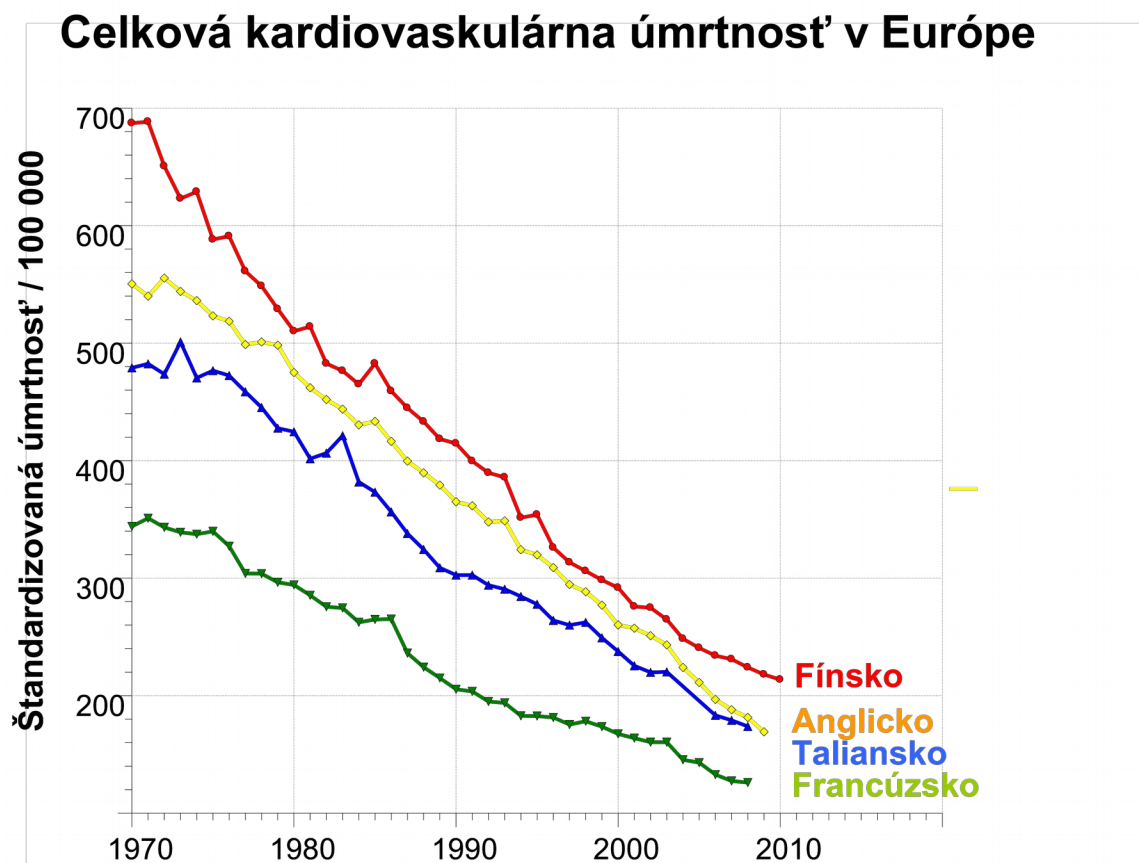
## Trendy úmrtnosti na koronárne ochorenia v USA

(pre rok 2009 – 130/100,000)



**Graf 2.** Prudký pokles koronárnych ochorení po objave statínov. Čiastočne podľa Nabela a Braunwalda (2).

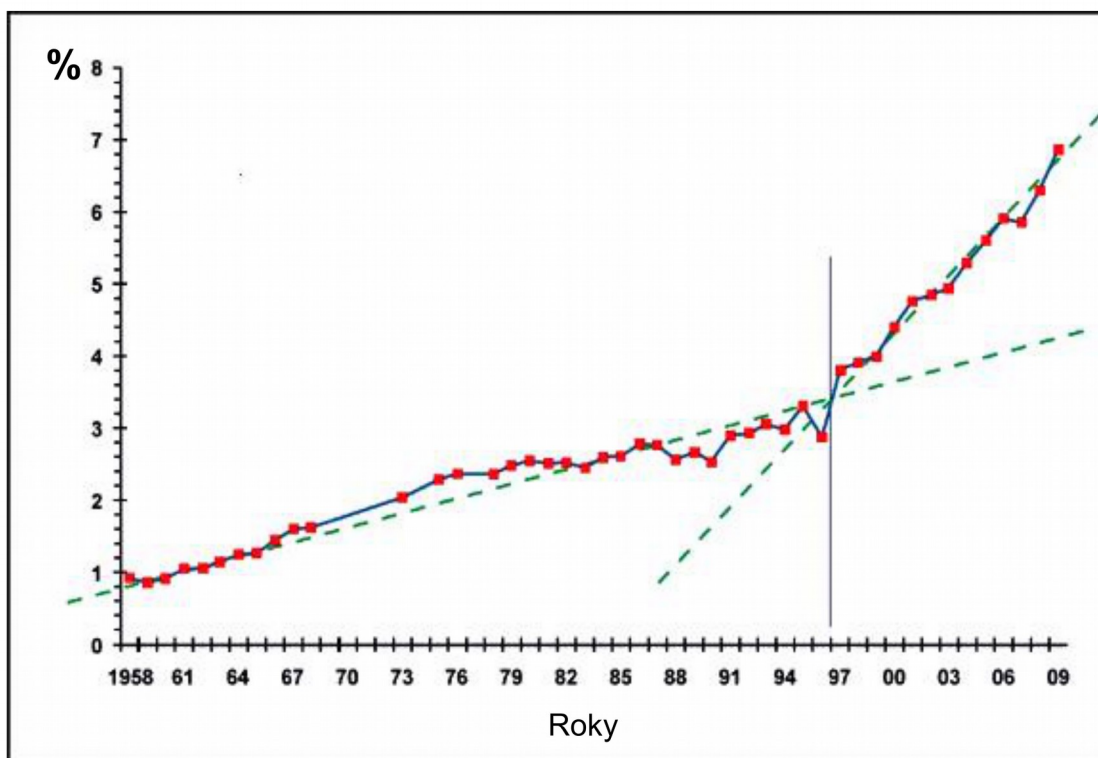
CVD mortalita dosiahla USA maximum počtom úmrtí 500/100 000, ale po objave statínov klesla do roku 2009 na 130/100 000. Na poklese sa podielala aj zlepšená kontrola vysokého krvného tlaku, pokles fajčenia a celkove zlepšený životný štýl (2). Veľmi podobný pokles CVD mortality sa pozoroval aj v mnohých demokratických európskych štátoch (3) – **graf 3.**



**Graf 3.** Prudký pokles CVD mortality v Európe. Podľa WHO (3).

Napriek nespochybniteľným dôkazom na obrovských súboroch ľudí, že na príčine tak výrazného poklesu CVD mortality je aj pokles CH spôsobený statínmi (4), sa vyskytla skupina skeptikov, ktorí zdôrazňovali rad negatívnych účinkov statínov. Statíny totiž redukujú nielen syntézu CH, ale aj koenzymu Q10. Významným vedľajším účinkom statínov je preto myopátia spojená so silnými bolesťami svalov. Na príčine je statínmi inhibovaná tvorba farnesyl fosfátu, ktorá vyplýva z poklesu Q10. V posledných rokoch sa poukazuje na možnú účasť statínov pri vzniku diabetu typu 2 (5,6). V USA výskyt diabetu stúpal od r. 1958 po 1996 hlavne v dôsledku stúpajúcej obezity. Potom, okolo r. 1997 sa výskyt diabetu zvýšil až o 500 % - **graf 4**. Hlavným podozrivým sú statíny, ktorých užívanie sa v USA dôsledkom intenzívnej propagácie v 90-tych rokoch podstatne zvýšilo.

### Percento US populácie s diagnostifikovaným diabetom v rokoch 1958-2009



**Graf 4.** Náhly vzostup výkytu diabetu v USA. Podľa CDC's Division of Diabetes Translation. National Diabetes Surveillance System.

Farmaceutický výskum však pokročil najmä v Japonsku, kde bol syntetizovaný nový druh statínu – Pitavastatin (v USA používaný po r. 2010 pod menom Livalo). Tento statín totiž neznižuje hladinu Q10 (7) a preto má menej vedľajších účinkov: okrem poklesu LDL zväčšuje hladinu ochranného vysokodenzitného HDL, má protizápalové a antioxidačné účinky, zlepšuje inzulínovú rezistenciu a má preto minimálny vplyv na metabolizmus glukózy.

## Literatúra

1. Endo, Akira; Kuroda M., Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*. *J Antibiotics* (Tokyo) 1976; 29 (12): 1346–1348.
2. Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med* 2012;366: 54-633.
3. WHO. European Health for All database (HFA-DB). Copenhagen, WHO Regional Office for Europe (2012).
4. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. 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;376(9753):1670–1681.
5. Sattar N, Taskinen MR. Statins are diabetogenic--myth or reality? *Atheroscler Suppl* 2012;13(1):1-10.
6. Zaharan NL, Williams D, Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75(4):1118-1124.
7. Kajinami K, Takekoshi N, Saito Y. Pitavastatin: efficacy and safety profiles of a novel synthetic HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovascular drug reviews* 2003; 21 (3): 199–215.