

Statiner har fler fördelar än att bara vara kolesterolsänkande

Ett stort antal patienter med blodfettrubbningar behandlas med kolesterolsänkande statiner. Dessa preparat ger minskad incidens av hjärtsjukdom och minskad mortalitet. Resultat från flera studier talar för att statiner har effekter utöver den inducerade kolesterolsänkningen, som också är positiva i ett hjärt-kärlperspektiv. Det behövs fler studier som jämför olika preparat vad gäller dessa kolesteroloberoende effekter.

Mevastatin isolerades 1976 av Endo och hans kollegor från en mögelsvamp, *Penicillium citrinum* [1]. De kunde också visa att denna substans sänkte serumnivån av kolesterol hos hundar genom hämning av det hastighetsreglerande steget i kolesterolsyntesen: 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl-koenzym A (HMG-CoA)-reduktas (Ruta). Vid den tiden var det emellertid få som förstod betydelsen av upptäckten. Resultat från stora populationsstudier med kolesterolsänkande behandling och uppkomst av hjärtsjukdom respektive totalmortalitet saknades. Istället följde många års debatt om kolesterolets betydelse för utvecklingen av tidig ateroskleros och hjärtinfarkt.

Sedan resultaten från flera stora studier med kolesterolsänkande terapi nu har redovisats har inställningen hos de flesta doktorer äntligen förändrats. Statiner – eller HMG-CoA-reduktashämmare – har, tack vare sin effektivitet vad avser kolesterolsänkning samt ringa förekomst av biverkningar, kraftfullt bidragit till denna förändring. Ett betydande antal patienter behandlas idag världen över och preparaten har i många länder funnits tillgängliga i mer

Författare

MATS ERIKSSON

docent, överläkare, Centrum för metabolism och endokrinologi, M 63, Huddinge sjukhus, Huddinge.

än 10 år. Vid den nyligen avslutade världskongressen om aterosklerosforskning i Paris tillät sig professor Rudolfo Paoletti, nyutträd ordföranden i International Atherosclerosis Society, följande något drastiska uttalande: »Statiner har inneburit samma framsteg inom hjärt-kärlområdet som antibiotika har inneburit inom infektionsområdet.»

Under de senaste åren har resultaten från flera stora läkemedelsstudier med statiner publicerats (Tabell I). Studierna har omfattat sekundär [2, 3] såväl som primär prevention av hjärt-kärlsjukdom [4]. Vid den stora hjärtskongressen (AHA) i Orlando 1997 presenterades resultaten från ytterligare två stora studier: LIPID och AF-CAPS/TexCAPS (Tabell I). De mest sensationella resultaten kom möjligen från den senare studien. Denna kunde visa en signifikant minskning av hjärt-kärlsjukligheten (med 36 procent) hos män och kvinnor i 60-årsåldern, med normal kolesterolnivå, som hade behandlats med lovastatin jämfört med placebogruppen. Förutom att de hade normal kolesterolnivå var hela populationen friskare än genomsnittsamertikanen i motsvarande ålder, genom att färre rökte och färre behandlades med blodtryckssänkande läkemedel.

Positiva effekter snabbare än väntat

En fråga som dykt upp de senaste åren är huruvida de positiva effekterna

av statiner enbart beror på kolesterolsänkningen i sig eller om dessa preparat även har andra gynnsamma effekter på hjärt-kärlsystemet.

I flera mindre studier har angiografi utförts före och under behandling med blodfetsksänkande läkemedel i avsikt att undersöka progression/regression av koronarkärlsateroskleros [5, 6]. Flera olika statiner har använts som alla förefaller ha liknande effekter när det gäller att påverka blodfetterna och inducera regression respektive minskad progression av kranskärlsateroskleros. De förändringar som setts i form av minskning av MLD (minimal lumen diameter) vid angiografi efter två års behandling har varit mycket små, medan minskningen av kliniska händelser, såsom incidensen av nya hjärtinfarkter och behovet av kranskärlsintervention, varit betydligt större.

Förutom minskningen av negativa kliniska händelser i dessa angiografi-studier har man också noterat att fördelarna med statinbehandling i de stora populationsstudierna kommer betydligt snabbare än vad kolesterolsänkningen i sig kan förväntas medföra genom påverkan på anatomin hos aterosklerotiska plack. Andra skäl att söka efter additiva effekter av statiner ger en analys av data från den epidemiologiska Framinghamstudien. Enligt denna uppvisar patienter som behandlats med statiner färre hjärt-kärlkomplikationer än personer ur den mycket stora population, med jämförbara kolesterolnivåer, som

Basal mekanism för statin

Statin hämmar



HMG-CoA-reduktas

acetyl-CoA ----> HMG-CoA --//> mevalonsyra ----> kolesterol

Enzymhämmningen leder till:

- Intracellulärt kolesterol minskar.
- LDL-receptorer uppregleras.
- LDL tas upp – blodets halt av kolesterol sjunker.
- Mindre intracellulärt kolesterol – minskad bildning av VLDL/LDL.

Tabell I. Resultat av interventionsstudier, s = sekundär prevention. p = primär prevention.

Studie	Läkemedel	Totalt antal patienter (hälften vastatin, hälften placebo)	Minskning av fatal/ icke fatal hjärt-kärlsjukdom (procent)
4 S (s)	Simvastatin	4 444	34
WOS (p)	Pravastatin	6 595	31
CARE (s)	Pravastatin	4 159	24
LIPID (s) (preliminära data)	Pravastatin	9 014	23
AF/CAPS (p) (preliminära data)	Lovastatin	6 605	36

inte statinbehandlats. På liknande sätt visar en analys av den primärpreventiva WOSOP-studien att förekomsten av kliniska händelser hos placebobehandlade individer med kolesterolhalter mellan 3,9 och 4,4 mmol/l var 5,6 procent medan motsvarande incidens hos statinbehandlade individer var 3,8 procent.

En hämning av HMG-CoA-reduktas resulterar inte enbart i minskad kolesterolbildning. Statiner påverkar också flera andra molekyler som är inblandade i cellandning och cellinteraktioner [7].

Det finns idag fem olika statiner på den svenska marknaden: atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, pravastatin och simvastatin. Trots likartad basal kemisk struktur skiljer sig deras biokemiska och farmakokinetiska egenskaper, liksom det sätt på vilket de syntetiseras. En viktig faktor kan vara deras olika grad av fett- respektive vattenlöslighet. Förutsättningar finns således för att egenskaperna hos de olika statinerna, trots lika stor LDL-kolesterolsänkande effekt, kan skilja sig åt när det gäller andra positiva effekter.

Vilka andra positiva effekter av statinbehandling kan man då tänka sig och vilka har studerats?

Såväl experimentella som kliniska studier har redovisats med avseende på olika statiners effekter på bland annat endotelfunktion, cellimmunitet, lipoproteinoxidering, stabilisering av aterosklerotiska plack och tillväxtfaktorer samt på blodets reologi och hemostas.

Statiner och endotelfunktion

Som svar på endotelpåverkan frisätts kväveoxid, som har förmågan att inducera relaxation av underliggande glatta muskelceller. I aterosklerotiska koronarkärl är denna endotelberoende relaxation nedsatt. LDL-kolesterol i hög koncentration motverkar också denna relaxation.

I flera studier har man dessutom visat att patienter med förhöjd kolesterolnivå har nedsatt förmåga att svara på

acetylkolin med vasodilation. Främst oxiderat LDL tycks vara av betydelse för denna hämning. Detta ses även i kärl utan synbar ateroskleros. Hyperkolesterolemiska patienter saknar också normal förmåga att frisätta NO.

Lipidsänkande behandling förbättrar förmåga till relaxation och vasodilation. Detta har även setts vid behandling med antioxidantia i syfte att minska lipidofoxideringen. Statinterapi, som kraftfullt sänker kolesterolnivån i blodet, förefaller sålunda även kunna ha mera omedelbara effekter på endotelet genom att den endoteliala relaxationen normaliseras [8].

Statiner och cellimmunitet

I främst tidiga aterosklerotiska lesioner finns monocytter, makrofager och T-lymfocyter. Dessa lesioner karakteriseras också av proliferation av glatta muskelceller, bindvävsökning och nybildning av kärl. Ateroskleros kan därför anses utgöra ett kroniskt inflammatoriskt tillstånd. Studier har visat att statiner påverkar DNA-transkriptionen och cytotoxiciteten hos mördarceller. Vidare hämmar statiner den antikroppsberoende cellulära cytotoxiciteten [9].

När statiner har givits till hjärtransplanterade patienter har man noterat färre episoder av akut rejektion [10]. Statinbehandling av njurtransplanterade har också haft positiva effekter i form av lägre rejektionsfrekvens. Flera olika förklaringar till dessa resultat har föreslagits. Dels kan de bero på minskad cytotoxicitet hos mördarcellerna. En annan förklaring kan vara att den immun-suppressiva behandlingen blir effektivare om statinbehandlingen interagerar med denna. Den minskade mängden kolesterol kan också vara av betydelse.

Huruvida olika statiner i dessa avseenden uppvisar olika effekter är inte helt klarlagt. Vissa av statinerna interagerar dock inte med immunosuppressiv behandling. Många patienter med njursjukdom, liksom många njurtransplanterade patienter, uppvisar lipidrubbingar samt en kraftig överdödighet i hjärt-kärlsjukdom. Det pågår flera stora studier av effekten av lipidsänkande

behandling av patienter med kronisk njursjukdom.

Lipoproteinoxidation

En förhöjd LDL-nivå i plasma kan bero på ökad syntes och/eller minskad nedbrytning av LDL-kolesterol. Vid flera typer av lipidrubbingar är den fraktionella omsättnings hastigheten hos LDL nedsatt, vilket resulterar i en ökad halveringstid. LDL kan då utsättas för en mer uttalad oxidering än normalt.

Makrofager utgör en central komponent i den avancerade aterosklerosen genom att de är prekursorceller till de skumceller som bygger upp den tidiga aterosklerosmanifestationen, så kallade fatty streaks. Makrofagerna saknar i stort sett receptorer för nativt LDL, men har däremot receptorer som binder oxiderat LDL [11]. Kolesterol ansamlas således i makrofagerna, som saknar effektiva system för att göra sig av med överskott av kolesterol.

Såväl trombomekanismer som inflammatoriska mekanismer påverkas negativt av oxiderat LDL. Detta LDL är dessutom mer cytotoxiskt.

Statinernas hämning av det hastighetsreglerande steget i kolesterolsyntesen leder till att cellerna, som svar på en intracellulär kolesterolsänkning, uttrycker fler LDL-receptorer för att öka upptaget av kolesterol ur blodbanan. Detta leder till reducerad halveringstid för LDL i plasma, vilket minskar risken för oxidation.

Dessutom leder statinbehandling till att sammansättningen av lipoproteiner i plasma ändras. Kolesterol/protein-kvoten i LDL-poolen minskar eftersom det i första hand är de mest kolesterolrika LDL-partiklarna som tas upp av LDL-receptorerna [12]. Kvar i blodbanan blir då partiklar med lägre affinitet till LDL-receptorerna.

Alla tillgängliga statiner har visat sig reducera graden av lipoproteinoxidation, vilket är vad man kan förvänta sig med hänsyn till statinernas verkningsmekanismer.

Plackstabilisering

Det initiala steget vid en trombotisering anses vara att ett aterosklerotiskt plack spricker. Plack med mycket fett och stort innehåll av fettnnehållande makrofager i kombination med endast en tunn bindväv under endotelet anges vara mest benägna att spricka. Dessa så kallade vulnerabla plack utgör endast 10–20 procent av alla lesioner, men svarar för 80–90 procent av alla negativa kliniska händelser [13]. En kolesterolsänkning i plasma leder till en minskning av fettnnehållet och en stabilisering av placket. Denna förändring kan vara ett skäl till de tidiga fördelar som ses hos statinbehandlade patienter i

form av minskat antal negativa händelser.

Blodets reologi och koagulation

Resultaten från olika studier är mot-sägelsefulla när det gäller statinernas effekter på blodets viskositet och koagulation. Många studier har utförts in vitro och generellt saknas resultat från stora kontrollerade studier på människa. Simvastatinbehandling av hyperkolesterolemiska patienter minskar trombocytaggregationen in vitro, liksom bildningen av TxB₂ in vitro och in vivo. Själva fann vi dock ingen effekt av simvastatinbehandling in vivo på patienter med hyperkolesterolemi [14].

Blodets viskositet beror huvudsakligen på hematokriten, plasmaviskositeten samt de röda blodkropparnas aggregabilitet och deformabilitet. Plasmaviskositeten bestäms av koncentrationen av fibrinogen och immunglobuliner [15]. I WOSCOP-studien fann man att plasma- och helblodviskositeten sjönk hos dem som hade behandlats med pravastatin [16]. Någon förändring av fibrinogennivån sågs dock inte. Den minskade viskositeten förklarades av sänkningen av LDL- och VLDL-nivåerna. De röda blodkropparnas deformabilitet påverkas negativt vid stegrat kolesterol. En sänkning av kolesterolnivån kan förändra de röda blodkropparnas lipidkomposition med förbättrad hemoreologi som följd [17].

Önskvärt att jämföra olika statinpreparat

Olika studier har alltså visat på effekter av statiner som kan vara oberoende av den kolesterolsänkande effekten. De olika statinerna skiljer sig åt vad avser biokemi och farmakokinetik. Förut-sättningar finns alltså för att preparaten kan skilja sig åt vad avser positiva effekter på hjärt-kärlsjukdom och mortalitet. Det mesta talar dock för att det är den kolesterolsänkande effekten som är av störst betydelse och att övriga effekter är avhängiga kolesterolsänkningen. Det måste bli den logiska slutsatsen då det i hög grad saknas studier som jämför de olika preparaten. Samhället och läkemedelskonsumenterna bör kräva fler sådana studier inom de flesta terapiområden, och kanske främst vad avser läkemedel mot de stora folksjukdomarna. Läkemedelsindustrin har dock ett förhållandevis litet intresse av att bidra till sådana jämförande studier.

Referenser

1. Endo A, Kuroda M, Tanzawa K. Competition inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML 236B fungal metabolites having hypo-

cholesteremic activity. FEBS Lett 1976; 72: 323-6.

2. Pedersen TR, Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4 444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-9.
3. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996; 335: 1001-9.
4. Sheperd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolaemia. N Engl J Med 1995; 333: 1301-7.
5. MAAS investigators. Effects of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). Lancet 1994; 334: 633-8.
6. Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ, Reiber JH, Bal ET, Zwiderman AH et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderate elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (Regress). Circulation 1995; 91: 2528-40.
7. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. Lancet 1996; 348: 1079-82.
8. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1995; 332: 481-7.
9. McPherson R, Tsoukas C, Baines MG, Vost A, Melino MR, Zupkis RV et al. Effects of lovastatin on natural killer cell function and other immunological parameters in man. J Clin Immunol 1993; 13: 439-44.
10. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. N Engl J Med 1995; 333: 621-7.
11. Steinberg O, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol: modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med 1989; 320: 915-24.
12. Young SG, Witztum JL, Carew TE. Colestipol induced changes in LDL composition and metabolism. J Lipid Res 1989; 30: 225-38.
13. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ. Lipid lowering and plaque regression: new insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. Circulation 1993; 87: 1781-91.
14. Bröjersén A, Eriksson M, Leijd B, Angelin B, Hjemdahl P. No influence of Simvastatin treatment on platelet function in vivo in patients with hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 273-8.
15. Fadul J. Clinical and haemorheological effects of extracorporeal plasma purification therapy [dissertation]. Uppsala: Uppsala University, 1997.
16. Rumley A, Lowe GDO, Norrie J, Ford I, Shepherd J, Cobbe SM. Blood rheology and outcome in the West of Scotland Coronary Prevention Study [abstract]. Br J Haematol. 1997; 97: 78.
17. Le Quan Sang KH, Levenson J, Megnien JL, Simon A, Derynck MA. Platelet systolic Ca³⁺ and membrane dynamics in patients with hypercholesterolemia. Effects of pravastatin. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15: 759-64.

Summary

Statins have other properties besides their cholesterol-lowering effect

Mats Eriksson

Läkartidningen 1998; 95: 3670-2

Statins, i.e. HMG-CoA (3-hydroxymethylglutaryl co-enzyme A) reductase inhibitors, are widely used in the treatment of hyperlipidaemia. Several large trials published during recent years have clearly shown treatment with statins to reduce coronary heart disease morbidity and mortality rates, the beneficial effects being manifest sooner than expected. Despite the smallness of changes in lumen diameter during statin treatment, as measured with coronary angiography, the decrease in clinical events has been impressive. The question has therefore arisen of whether statins have other beneficial effects in addition to their lipid-lowering property. Several studies have been made of the effects of statin treatment on such variables as endothelial function, cellular immunity, lipoprotein oxidation, rheological factors, and the stabilisation of atherosclerotic plaque. Although the various statins differ in structure, there is a lack of comparative studies. However, available data suggest the beneficial effects of statins on other variables to be probably dependent on their primary lipid-lowering property.

Correspondence: Associate Professor Mats Eriksson, Dept of Metabolism and Endocrinology, Huddinge Hospital, SE-14186 Huddinge, Sweden.