

Ytterligare studier behövs om verkningsmekanismerna:

Trots positiva effekter av statiner utvecklar många ändå hjärtinfarkt

Att kolesterolsänkande statiner har en gynnsam förebyggande effekt i fråga om kranskärlssjukdom eller slaganfall, bekräftas av en nyligen publicerad studie på friska försökspersoner med väsentligen normala lipidvärden.

Ännu återstår dock mycket arbete innan behandlingsrekommendationer kan ges, bl a återstår att förklara statinernas verkningsmekanismer.

Mats Eriksson har nyligen i Läkartidningen kommenterat statiners effekt för att förebygga hjärtinfarkt [1]. I fråga om primär prevention hade han då endast det föredrag som hölls vid hjärtkongressen i Orlando 1997 som underlag för sina kommentarer. Föredraget har nu publicerats och eftersom det – som Eriksson framhåller – innehåller anmärkningsvärda resultat kan det finnas anledning till ytterligare kommentarer som komplettering till Erikssons förtjänstfulla beskrivning av statiner och deras möjliga effekter vid ateroskleros [1].

Tidigare studier

Tre tidigare stora kliniska undersökningar har publicerats om effekten av statiner för att förebygga (ytterligare) hjärtattacker hos patienter. Det är 4S, en sekundärpreventiv studie av patienter efter angina eller hjärtattack och med förhöjda blodlipider, följda under 5,4 år [2]; WOSCOPS, en primärpreventiv studie av pravastatin hos män med förhöjda blodlipider, behandlade med pravastatin, följda under 4,9 år [3]; CARE, en sekundärpreventiv studie av patienter efter en hjärtinfarkt med lätt förhöjda blodlipider, behandlade med pravastatin, följda under 5,0 år [4].

Samtliga dessa studier har visat att de använda statinerna minskade förekomsten av hjärtinfarkt eller andra ne-

gativa kardiovaskulära händelser med 25–35 procent i förhållande till behandling med placebo. Det finns ingen anledning att här gå in närmare på dessa undersökningar, då de tidigare har refererats och kommenterats på många håll.

Texasstudien intressant

Däremot kan det, som påpekats ovan, vara motiverat att något referera den nu publicerade, verkligt primärpreventiva undersökningen från Texas, där friska frivilliga med normala eller obetydligt förhöjda lipider behandlades med lovastatin [5].

Studien genomfördes på friska frivilliga vid en flygvapenbas i Texas och vid en vårdcentral i Fort Worth, Texas. Den omfattade 6 605 kvinnor och män mellan 55 och 73 års ålder, som ansågs friska och hade blodlipider inom vad som ansågs vara normalgränser eller något däröver. Frivilliga patienter med okontrollerad hypertoni, sekundär hyperlipidemi och insulinkrävande diabetes, liksom de med mer än 50 procent övervikt, utelöts. Huruvida något EKG togs vid studiens början framgår ej, men samtliga deltagare var symptomfria.

Den population från vilken försökspersoner och kontroller rekryterades omfattade 780 000 individer. Av dessa deltog 102 800 i screening för serumkolesterol, varav 6 605 individer togs ut och randomiserades – 3 304 (2 805 män, 499 kvinnor) till lovastatin 20 eller 40 mg/dag, och 3 301 till placebo (2 803 män, 498 kvinnor).

Redan vid planeringen av studien bestämdes att i resultatredovisningen som »primär händelse» använda dödlig eller icke dödlig hjärtinfarkt, instabil angina och plötslig hjärtdöd tillsammans. Det betonas särskilt att instabil angina ingick i den primära händelsen.

Som »sekundära händelser» definierades, var för sig, invasiva kranskärls-ingrepp, instabil angina, dödlig och icke dödlig hjärtinfarkt, dödliga och icke dödliga kardiovaskulära händelser respektive kranskärlsepisoder samt död i hjärtinfarkt respektive i hjärt-kärlsjukdom.

Undersökningen avbröts i förtid – efter en medianuppföljningstid av 5,2 år

(0,2–7,2 år) för lovastatingruppen, och 5,2 år (0,1–7,2 år) för placebogruppen – på grund av de gynnsamma resultaten i lovastatingruppen.

När undersökningen avslutades hade försöksmedicineringen fortsatt av 71 procent (2 335 personer) av dem som randomiserats till lovastatin, och av 63 procent (2 081) av dem som randomiserats till placebo. Skillnaden beror på att fler individer i placebogruppen hade upplevt primära händelser, och att de – utanför studien – på initiativ av sin läkare kunde ha påbörjat medicinering med lipidsänkande läkemedel (Tabell D).

Resultatet av denna studie stämmer i huvudsak överens med tidigare undersökningar av effekten av statiner hos patienter med kranskärlssjukdom eller förhöjda lipider.

En analys av relationen mellan utgångsvärde för lipider och resultat visar ingen skillnad mellan dem som har högre och dem som har lägre LDL (low-density lipoproteins); ännu mindre är skillnaden i fråga om variation i HDL (high-density lipoproteins). Rökare synes ha större nytta av lovastatin än icke rökare, och närmade sig de senares incidens av primär slutmättningspunkt (end-point).

När det gäller biverkningar var dessa inte särskilt anmärkningsvärda och förekom i bägge grupper i ungefär samma utsträckning – i lovastatingruppen slutade 449 personer medicinera på grund av biverkningar (13,6 procent), i placebogruppen 445 (13,8 procent).

Det råder således inget tvivel om att lovastatin har en gynnsam effekt ifråga om kranskärlssjukdom eller slaganfall även i denna grupp av friska frivilliga. Det bör dock vara ett memento att antalet icke kardiovaskulära dödsfall är fler i lovastatingruppen, även om de inte har någon specifik diagnos.

Vilka är mekanismerna?

Denna undersökning ger, liksom många tidigare, resultat som gör att den mekanism enligt vilken statinerna påverkar sjukligheten måste diskuteras. Är det verkligen effekten på LDL och HDL som ger det gynnsamma resultatet? Det finns ju många andra biologis-

Författare

LARS WERKÖ

professor, Statens beredning för medicinsk utvärdering, Stockholm.

Tabell I. Effekt av lovastatin på död och kärlsjukdom hos 5 608 män och 997 kvinnor under 5,2 år (AFCAPS/TexCAPS). Efter Downs och medarbetare [5]. ¹⁾Innebärande 27 procent fler medicinska, icke kardiovaskulära dödsfall i lovastatingruppen än i placebogrupper. CABG/PTCA = kranskärlsrepp, AMI = akut hjärtinfarkt, CVE = kardiovaskulära händelser. * = patientår.

Händelser	Placebo		Lovastatin		Relativ risk
	Antal	Fall/1 000*	Antal	Fall/1 000*	
Primär slutmättningspunkt	183	10,9	116	6,8	0,63 (0,50–0,79)
Sekundära slutmättningspunkter					
CABG/PTCA	157	9,3	106	6,2	0,67 (0,52–0,85)
Instabil angina	87	5,1	60	3,5	0,68 (0,49–0,95)
AMI, totalt	95	5,6	57	3,3	0,60 (0,43–0,83)
CVE, totalt	255	15,3	194	11,5	0,75 (0,62–0,91)
Koronär död, totalt	215	12,8	163	9,6	0,75 (0,61–0,92)
Hjärtöd, totalt	25	1,4	17	1,0	
Död, totalt	77	4,4	80	4,6	
Icke hjärtöd	52	3,0	63	3,6	
Ej trauma eller hjärtöd ¹⁾	49		62		

ka mekanismer som modifieras av statiner, bl a på trombocyter eller kärlendo-telet.

Det är också anmärkningsvärt att i denna asymtomatiska population med i det närmaste normala lipidvärden, en sänkning av total kolesterol eller LDL-kolesterol med omkring 30 procent *inte hindrar* en incidens av kranskärlssjukdom som är cirka två tredjedelar av incidensen i den grupp där lipidvärdena var oförändrade. Trots påtaglig sänkning av lipidvärdena insjuknar alltså i alla fall cirka 60 procent i kardiovaskulär sjukdom. Avsaknaden av relation mellan lipidernas behandlingsvärden och utgångsvärden är också värd att notera.

Som författarna påpekar hade placebogrupperna en primär slutmättningspunkt motsvarande 11 händelser per 1 000 patientår, medan gruppen som behandlades med lovastatin uppvisade 7 händelser per 1 000 patientår. Trots den betydande reduktionen av LDL, och ökningen av HDL, hos lovastatingruppen förekom således fortfarande en betydande kärlsjuklighet.

Vilka sekundära händelser man än räknade på blev resultatet ungefär detsamma. Trots minskningen kvarstod i alla fall kärlsjukligheten hos mellan två tredjedelar och tre fjärdedelar i den behandlade gruppen. Resultaten för statinerna kan därför knappast användas för att hävda att kolesterol är av störst betydelse i fråga om risk för ateroskleros (i form av kranskärlssjukdom).

Balanserat synsätt

I en ledare [6] i samma nummer av JAMA som studien från Texas publicerades, anlägger Pearson en mera kritisk attityd till entusiasterna över resultaten med statiner. Han stryker under vikten av en balanserad syn på vad som kan

vinnas med statinbehandling i fråga om den primära risken för hjärtattack.

Som flera andra författare [1, 7, 8] framhåller han också betydelsen av att ytterligare studera hur dessa nya medel verkar. Detta kan inte nog betonas, i synnerhet som det även vid mycket framgångsrik statinbehandling finns ett stort antal patienter som fortfarande utvecklar den hjärtattack som man vill förebygga.

De många studier som visat att statiner minskar incidensen av många manifestationer av ateroskleros har utgått ifrån att det är statinernas lipidsänkande effekt som gett det gynnsamma resultatet. Olika försök att utfärda rekommendationer för när statiner skall användas i förebyggande syfte – både i primär och i sekundär prevention – är också baserade på blodets lipidnivå, framförallt LDL och HDL.

Flera studier har emellertid ända sedan 4 S visat att den gynnsamma effekten på kliniska variabler inte varit bunden till lipidnivån före behandling eller till förändringar under behandling. Redan 1996 påpekade Vaughan, Murphy och Buckley [7] att statinerna hade andra biologiska effekter än att sänka blodets lipidinnehåll. Liksom Mats Eriksson [1] har Rosenson och Tangney [8] ytterligare beskrivit de olika mekanismer där statiner kan gripa in på ett sätt som är av betydelse för både ateroskleros och trombosbildning (Tabell II).

Förhållandet att statinerna har ett så brett spektrum av verkningsmekanismer är inte bara av akademiskt intresse, eftersom det tycks vara så att olika statiner påverkar dessa andra mekanismer i olika omfattning. Om det – för att ta ett exempel – är så att en större eller mindre del av statinernas gynnsamma effekter beror på deras (olika) inverkan på trombocytfunktionerna, då är det viktigt att i

Tabell II. Mekanismer som statiner inverkar på i varierande omfattning – utöver att sänka LDL och höja HDL. Efter Rosenson och Tangney [8].

Anti-aterosklerotiska mekanismer
– Dilatation av endotel
– Ackumulering av kolesterol-ester i makrofager
– Anti-oxidativ verkan i vävnad
– Proliferation av glatta muskelceller
Antitrombotiska mekanismer
– Vävnadsfaktor
– TEPI-aktivitet
– Trombocyt aggregation
– Fibrinogen
– Blodviskositet
– Plasmaviskositet
– Fibrinolys
– PAI-1
– Lp(a)

kliniska prövningar undersöka vilka statiner som har störst klinisk effekt. Detta kommer att fordra stora och långvariga undersökningar innan definitiva rekommendationer kan avges.

Referenser

- Eriksson M. Statiner har fler fördelar än att bara vara kolesterolsänkande. *Läkartidningen* 1998; 95: 3670-2.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4 444 participants with coronary disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles GG, Lorimer AR, MacFarlane PW et al; for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
- 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.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al; for the AFCAPS/TexCAPS research group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
- Pearson TA. Lipid-lowering therapy in low-risk patients. *JAMA* 1998; 279: 1659-61.
- Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than lower cholesterol. *Lancet* 1996; 348: 1079-82.
- Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins. Implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643-50.