

Hypolipidemická léčba u akutního koronárního syndromu

doc. MUDr. Petr Ošťádal, Ph.D., FESC

Kardiocentrum, kardiologické oddělení Nemocnice na Homolce, Praha

Nejčastějším mechanismem vzniku akutního koronárního syndromu (AKS) je fisura nebo ruptura koronárního aterosklerotického plátu. Tím vzniká výrazně protrombogenní léze a dochází ke vzniku nasedajícího trombu, který následně způsobuje obstrukci koronární tepny a ischemii myokardu v postiženém povodí. Ačkoli zůstává otázkou, zda snížení hladiny cholesterolu hypolipidemikou může přímo zasáhnout do těchto patogenetických pochodů, existuje jedna třída léků, řazená mezi hypolipidemika, pro kterou bylo prokázáno, že může rozvoj AKS příznivě ovlivnit – jsou to statiny. Statiny totiž kromě svého hypolipidemického účinku potlačují také rozvoj zánětu, zlepšují endoteliální dysfunkci, tlumí oxidativní stres nebo zvyšují toleranci myokardu k akutní ischemii. Bylo opakovaně prokázáno, že statiny příznivě ovlivňují prognózu nejen u stabilních forem ischemické choroby srdeční, ale i u nemocných po AKS a pravděpodobně i u nestabilních nemocných v časných fázích AKS. Prokazatelně nejlepší účinek u pacientů s AKS má tzv. intenzivní statinová léčba, reprezentovaná především 80 mg atorvastatinu nebo 20–40 mg rosuvastatinu. Intenzivní statinová léčba dokonce ve srovnání se standardní léčbou nižšími dávkami statinů u těchto nemocných snižuje i celkovou mortalitu, aniž by vedla ke zvýšení rizika závažných nežádoucích účinků. Na základě dnes dostupné literární evidence vyplývá, že všichni nemocní s AKS by měli být léčeni statinem, a to intenzivní statinovou léčbou, je-li tolerována. V současné době probíhá několik klinických studií, jejichž výsledky ukážou, zda statiny v budoucnu doplní některá další „hypolipidemika“, jako inhibitory cholesterol-ester transfer proteinu (iCETP) nebo inhibitory PCSK9, které snižují degradaci LDL-receptorů.

Klíčová slova: akutní koronární syndrom, akutní infarkt myokardu, hypolipidemika, statiny.

Lipid-lowering therapy in acute coronary syndrome

The most frequent mechanism of the development of acute coronary syndrome (ACS) is fissuring or rupture of a coronary atherosclerotic plaque, leading to intra-luminal thrombus formation with subsequent coronary artery obstruction. It remains questionable whether cholesterol lowering may directly influence these pathogenic pathways; there is, however, a class among lipid-lowering drugs, with clear evidence of its favorable effects in ACS patients – statins. In addition to their lipid-lowering effect, statins also suppress inflammation, improve endothelial dysfunction, inhibit oxidative stress, or increase myocardial tolerance to acute ischemia. Most importantly, statins have been repeatedly shown to improve outcomes not only in stable forms of ischemic heart disease, but also in patients with ACS. The hardest evidence in ACS patients has been shown for “intensive statin therapy” represented mostly by atorvastatin 80 mg (alternatively by rosuvastatin 20–40 mg). In comparison with placebo or standard statin, intensive statin therapy reduces even all-cause mortality in ACS patients. Based on available data, intensive statin therapy should be started in all ACS patients. At the present time, however, administration of statins is the only lipid-lowering treatment in ACS with proven efficacy and safety. Currently, several clinical trials are under way that were designed to test the effects of other hypolipidemics, administered on top of statin therapy after ACS, such as cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors or PCSK9 inhibitors, that reduce LDL receptor degradation.

Key words: acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, lipid-lowering drugs, statins.

Interní Med. 2012; 14(11): 406–411

Úvod

Nejčastějším mechanismem vzniku akutního koronárního syndromu (AKS) je fisura nebo ruptura koronárního aterosklerotického plátu, při které se obnaží výrazně protrombotické ateromové hmoty a uvolňuje se celá řada faktorů, které společně podporují vznik trombu, nasedajícího po postiženou aterosklerotickou lézi. Tím dochází k částečné nebo úplné obstrukci postižené tepny s následnou ischemií myokardu v jejím povodí; není-li krevní průtok dostatečně rychle obnoven, začnou ischemické kardiomyocyty odumírat a vzniká srdeční infarkt. Jak mohou tyto patogenetické procesy

ovlivnit hypolipidemika? Samotné snížení hladiny cholesterolu a především LDL-cholesterolu může zpomalit či dokonce zastavit ukládání cholesterolu do stěn koronárních tepen, čímž klesá pravděpodobnost vzniku nestabilního plátu, jak bylo opakovaně prokázáno ve studiích, zaměřených na primární nebo sekundární prevenci ischemické choroby srdeční. Tento účinek byl popsán především pro statiny, kardiovaskulárním příhodám však pravděpodobně mohou alespoň u některých nemocných zabránit i niacin, ezetimib a fibráty. Ve světle uvedeného patogeneze vzniku AKS je však zřejmé, že příznivé ovlivnění zmíněných patogenetic-

kých mechanismů nelze očekávat hypolipidemickými účinky, i když rychlé snížení hladiny LDL může pravděpodobně přispívat i ke stabilizaci vulnerabilních, nestabilních plátů. U jedné (a doposud jediné) skupiny hypolipidemik byl však prokázán významně širší příznivý zásah do patogeneze AKS – těmito léky jsou statiny. „Hypolipidemickou léčbu“ u AKS můžeme tedy na základě dnešních poznatků zúžit prakticky výhradně na statiny, u nichž byla vedle výrazného ovlivnění lipidového profilu popsána celá řada dalších účinků, které mohou působit příznivě u AKS, jako je ovlivnění endoteliální dysfunkce, potlačování zánětlivé reakce, tlumení

Tabulka 1. Nelipidové účinky statinů, které mohou příznivě působit u akutního koronárního syndromu.

- ovlivnění endoteliální dysfunkce
- potlačování zánětlivé reakce
- tlumení oxidativního stresu
- antitrombotické účinky
- protekce ischemického myokardu
- inhibice apoptózy

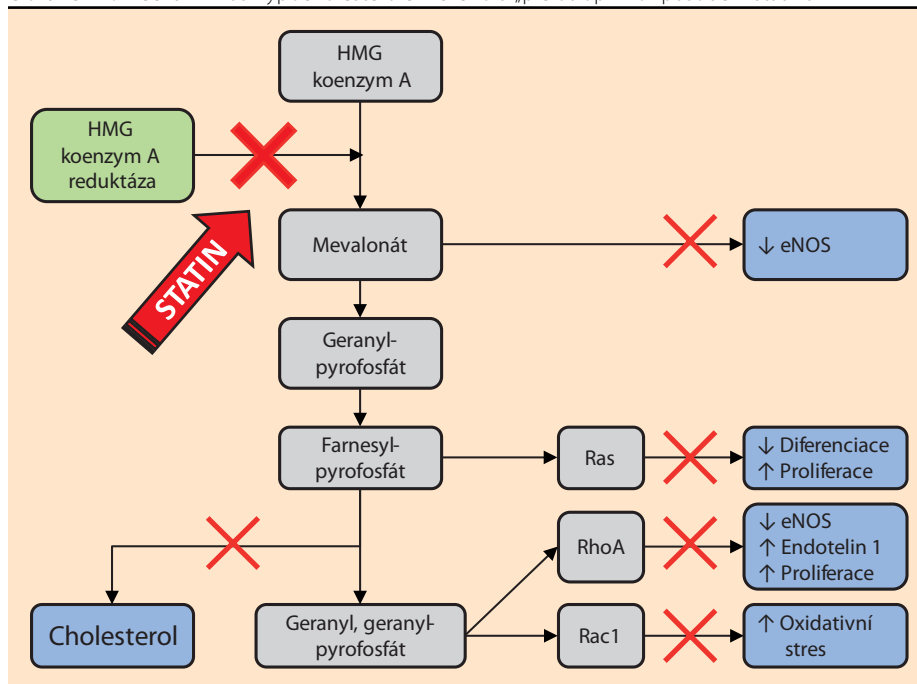
oxidativního stresu, antitrombotické účinky, ale i protekce ischemického myokardu či inhibice apoptózy (Tabulka 1) (1–3). Mechanismem působení statinů je totiž inhibice 3-hydroxy, 3-methylglutaryl koenzym A reduktázy, čímž ovlivňují nejen syntézu cholesterolu, ale zasahují příznivě do celé řady dalších nitrobuněčných signálních cest (Obrázek 1).

Statiny u akutní ischemie v experimentu

Na zvířecích modelech bylo opakovaně ukááno, že podávání statinů před začátkem ischemie myokardu zmenšuje rozsah ischemicko-reperfuzního poškození. Tento efekt popsali Lefer a spol. už v roce 1999 na modelu izolovaného perfundovaného srdce laboratorního potkana, když podávali simvastatin před vyvoláním ischemie; simvastatin inhiboval leukocyto-endoteliální interakce a zlepšoval kontraktlní parametry (4). Ueda a spol. demonstrovali kardioprotektivní účinek pravastatinu při experimentálně indukované ischemii a ischemickém preconditioningu na modelu hypercholesterolemických králíků (5). V jiné práci Lefer a spol. na modelu diabetické myši ukázali, že léčba simvastatinem vede ke zmenšení velikosti experimentálního infarktu (6). Bylo také prokázáno, že tento kardioprotektivní efekt statinů může být alespoň z části vysvětlen stimulací eNOS a zvýšenou produkcí NO (7).

Zatímco výše popsané experimentální práce ukázaly význam profylaktické léčby statiny, nemohou zodpovědět otázku, zda protektivní účinek může mít i podání statinu po vzniku ischemie, tedy v situaci, se kterou se setkáváme u pacientů, přicházejících pro AKS. Bauersachs a spol. nepozorovali žádnou redukci velikosti infarktu, byl-li statin podán 24 hodin po vzniku ischemie (8), tedy podobně jako v řadě klinických studií s časnou sekundární prevencí, které jsou zmíněny níže. Pravděpodobně první experimentální studií, která ukázala příznivý účinek léčby statinem, zahájené ihned po vzniku ischemie, byla práce Hayashidani a spol., kteří popsali nižší mortalitu u myši s podvazem koronární tepny, léčených fluvastatinem bezprostředně po výkonu (9). Navíc ukázali, že fluvastatin zabraňo-

Obrázek 1. Mechanismus hypocholesterolemického a „pleiotropního“ působení statinů



val remodelaci levé komory srdeční, zmenšoval incidenci srdečního selhání a snižoval aktivitu metaloproteináz (9). Bell a Yellon demonstrovali pozitivní účinek atorvastatinu, podaného při reperfuzi: na experimentálním modelu izolovaného perfundovaného myšího srdce atorvastatin, přidaný do perfuzního roztoku, zmenšoval velikost infarktu (10). Výsledky této *in vitro* studie byly potvrzeny *in vivo* Wolfrumem a spol., kteří podávali simvastatin intravenózně 3 minuty před reperfuzí po dočasné koronární okluzi u laboratorního potkana; po simvastatinu došlo ke zmenšení velikosti infarktu o 42 % (11)! Také Zheng and Hu ukázali pozitivní účinek simvastatinu, přidaného do perfuzního roztoku během reperfuze na modelu izolovaného perfundovaného srdce laboratorního potkana (12). Sami jsme na obdobném modelu pozorovali významný protektivní účinek akutně podaného simvastatinu na kontraktlní parametry během reperfuze (13).

Statiny v časných fázích AKS

Ovlivnění biomarkerů zánětu

O účincích podání statinu v první linii léčby AKS, tedy ihned po přijetí k hospitalizaci, nebylo nic známo až do roku 2001, kdy jsme zveřejnili výsledky malé prospektivní, randomizované klinické studie, sledující účinek cerivastatinu u pacientů s AKS (14). Studie se účastnilo 44 konsektivních pacientů s AKS, kteří byli bez ohledu na aktuální hladinu cholesterolu ihned po přijetí k hospitalizaci randomizováni k užítí cerivastatinu 0.3 mg nebo zůstali první den

bez léčby statinem. Stanovovali jsme hladinu C-reaktivního proteinu (CRP), interleukinu 6 (IL-6) a interleukinu 8 (IL-8). Již za 24 hodin od přijetí k hospitalizaci, po podání jedné středně velké dávky cerivastatinu, jsme pozorovali významně nižší hladiny CRP a IL-6 ve srovnání s kontrolní skupinou; hladina IL-8 nebyla v naší studii ovlivněna (14). Několik dalších autorů pozorovalo v poslední době bezprostřední protizánětlivý účinek statinů, podaných v první linii léčby AKS. Luo a spol. studovali vliv simvastatinu 20 mg a placebo na hladinu CRP a IL-6 u 50 nemocných s AKS (15). Po 3 týdnech sledování našli v léčné skupině významně nižší hladiny CRP a IL-6 ve srovnání s placebovou skupinou; tento efekt byl nezávislý na hladině lipidů (15). Macin a spol. porovnávali účinek atorvastatinu 40 mg a placebo u 90 nemocných s AKS; zjistili, že při propuštění z hospitalizace a po 30 dnech sledování byla ve skupině léčené atorvastatinem významně nižší hladina CRP ve srovnání s placebem; atorvastatin navíc pozitivně ovlivnil také sedimentaci erytrocytů (16). Naproti tomu, v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii FACS, kde byly fluvastatin 80 mg nebo placebo podávány od přijetí k hospitalizaci, jsme nepozorovali žádný rozdíl v hladinách IL-6, CRP a pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) ani po 48 hodinách, ani po 30 dnech léčby (17).

Ovlivnění lipidů

Dlouhou dobu se předpokládalo, že AKS je jako významný stresový stav spojen s výraznými spontánními změnami v hladinách lipidů a že vliv statinu na hladinu lipidů se projeví te-

prve po delší době. Teprve nedávno se ukázalo, že hladiny lipidů se v prvních dnech po nekomplikovaném AKS klinicky významně nemění a že statiny mohou snižovat hladinu celkového cholesterolu (TC) a LDL již během dnů od zahájení léčby (18–19).

Bezprostřední vliv statinu na hladinu lipidových parametrů jsme hodnotili ve studii, do které bylo zařazeno celkem 64 nemocných s AKS, kterým byl podán fluvastatin 80 mg při přijetí pro AKS nebo zůstali první den bez hypolipidemické léčby. Již po 24 hodinách, po podání jediné dávky statinu, jsme pozorovali významný pokles hladiny TC o 14,5 %, LDL o 17,2 % a HDL o 10 % ($p < 0.001$), zatímco hladina triglyceridů (TG) nebyla ovlivněna (19). Podobný účinek na lipidové parametry jsme pozorovali také v analýze souboru nemocných s AKS, léčených od přijetí 80 mg atorvastatinu (20). Poněkud překvapivý v těchto studiích je akutní pokles hladiny HDL jako důsledek nasazení statinu, který je v kontrastu s dlouhodobou léčbou statinem, vedoucí ke vzestupu hladiny HDL. Několik dalších autorů studovalo vliv několikadenní léčby statinem na lipidy u stabilních nemocných: Michelen a spol. pozorovali snížení TC a LDL po třídní léčbě simvastatinem 80 mg u stabilních nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem (21), podobně Marchesi a spol. popsali snížení TC a LDL po týden trvající léčbě atorvastatinem u žen s hypercholesterolemií (22); naproti tomu Tsunekawa a spol. nezaznamenali rozdíl v hladině lipidů po třídní léčbě cerivastatinem u starších diabetiků, avšak použili relativně nízkou denní dávku (0.15 mg) (23).

Uvedené výsledky ukazují, že časné zahájení léčby statinem u AKS může pozitivně ovlivnit hladinu lipidů stejně rychle jako projevy zánětu. Přestože není známo, že by se některá z lipidových frakcí přímo podílela na patogenezi AKS, lze předpokládat, že se i tento účinek časného nasazení statinu u AKS může projevit na zlepšení prognózy nemocných.

Ovlivnění mortality a morbidity

Jak vyplývá ze shora uvedených experimentálních a klinických zkušeností, je řada důvodů se domnívat, že nasazení statinů v první linii léčby AKS může přinést pozitivní ovlivnění prognózy nemocných, navíc nebyly dosud popsány žádné nežádoucí nebo vedlejší účinky této terapie, které by zpochybňovaly její bezpečnost. Dostupné informace jsou však zatím nedosta-
tečné.

První randomizovanou, dvojité slepou, placebem kontrolovanou studii, která sledovala

vliv statinu, nasazeného v první linii léčby AKS ihned při přijetí k hospitalizaci, byla již zmíněná studie FACS (Fluvastatin in the therapy of Acute Coronary Syndrome) (17). 156 nemocných s AKS (s ST-elevací i bez ST-elevací na EKG) bylo ihned při přijetí k hospitalizaci pro AKS randomizováno k užívání fluvastatinu 80 mg nebo placeba po dobu 30 dnů. Primárním cílovým ukazatelem byly hladiny CRP, IL-6 a PAPP-A, které však zůstaly neovlivněny (viz výše). Naproti tomu fluvastatin významně zlepšil prognózu nemocných: snížil kombinovaný sekundární cílový ukazatel – výskyt kardiovaskulárních příhod (11,5 % vs. 24,4 %, odds ratio (OR) 0,40, 95 % interval spolehlivosti (CI) 0,17–0,95, $P = 0,038$) (17). Uvedená studie i přes její limitaci, danou malou velikostí souboru, naznačuje možné výhody statinové léčby, zahájené bezprostředně po přijetí k hospitalizaci pro AKS. Příznivý účinek 80 mg atorvastatinu, podaného v první linii léčby akutního koronárního syndromu s ST-elevací na EKG (STEMI), popsali nedávno Kim a spol. (24). Ve studii STATIN STEMI randomizovali 171 nemocných k užití 80 mg nebo 10 mg atorvastatinu před primární perkutánní koronární intervencí; v intenzivně léčené skupině zjistili zlepšení průtoku povodím rekanalizované tepny, rychlejší normalizaci ST-denivelací a pozorovali také trend ke snížení výskytu kardiovaskulárních příhod ve 30denním sledování (24).

Statiny u stabilizovaných nemocných po AKS

O příznivém působení statinů v léčbě stabilních forem ischemické choroby srdeční (ICHS) bylo podáno nepřehledné množství důkazů, pocházejících především z velkých klinických studií, jako například 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) (25), CARE (Cholesterol and Recurrent Events) (26) nebo LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic

Disease) (27) z devadesátých let minulého století. Objevení nelipidových účinků statinů v posledních deseti letech bylo následováno snahou o použití statinů u méně stabilních nemocných s ICHS.

Post-hoc analýzy

Nedávno bylo publikováno několik observačních studií, dokumentujících pozitivní účinek statinů, podaných časně po AKS. Analýza Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RISK-HIA) ukázala, že časné zahájení léčby statinem u nemocných s akutním infarktem myokardu bylo spojeno s nižší jednorocní mortalitou (28). V retrospektivní analýze dvou velkých studií – GUSTO IIb a PURSUIT bylo zjištěno, že pacienti s AKS, kteří byli propouštěni z hospitalizace s hypolipidemickou léčbou měli vyšší šestiměsíční přežití (29). Také v analýzách studií OPUS/TIMI 16 a SYMPHONY byla nižší 30denní, respektive 3měsíční mortalita u nemocných s hypolipidemickou léčbou (30–31). Skupinovou analýzou PRISM byla zjištěna lepší prognóza nemocných po AKS, léčených statiny, ve srovnání s pacienty bez této terapie; překvapivě nejhorší prognózu v této analýze měli nemocní, u nichž byla chronická léčba statinem vysazena po přijetí k hospitalizaci pro AKS (32). Časné nasazení statinů po akutním infarktu myokardu bylo spojeno se sníženou hospitalizační mortalitou i v registru MITRA (33), sníženou sedmidenní mortalitou u pacientů s AKS, kterým byl podán statin do 24 hodin od přijetí, ukázala rovněž analýza akutních koronárních syndromů v Euro Heart Survey (34).

Prospektivní studie

V poslední době bylo uveřejněno také několik randomizovaných klinických studií, zaměřených na sledování účinků léčby statinem, zahájené časně po AKS (35–42). V tabulce 2 je

Tabulka 2. Velké prospektivní randomizované studie zaměřené na sledování účinků léčby statinem, zahájené časně po akutním koronárním syndromu

Studie	N	Studijní léčba	Primární cílový ukazatel	Výsledek
MIRACL	3086	atorvastatin/placebo	KV příhody	RR 0,84, $p = 0,048$
FLORIDA	540	fluvastatin/placebo	ischemie	n. s.
PACT	3408	pravastatin/placebo	KV příhody	n. s.
PRINCESS	3600	cerivastatin/placebo	KV příhody	n. s.
PROVE-IT	4162	atorvastatin/pravastatin	KV příhody	RR 0,84, $p = 0,005$
A to Z	4497	simvastatin/placebo	KV příhody	n. s.

MIRACL, Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering trial; FLORIDA, Fluvastatin on Risk Diminishing After Acute Myocardial Infarction trial; PACT, Pravastatin in Acute Coronary Treatment trial; PRINCESS, Prevention of Ischemic Events by Early Treatment of Cerivastatin Study; PROVE-IT, Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 trial; A to Z, Fáze Z studie A to Z, ve které byl nejprve porovnáván simvastatin a placebo, následně intenzivní a standardní dávka simvastatinu; KV příhody, kardiovaskulární příhody; RR, risk ratio.

uveden jejich přehled s výsledky primárních cílových ukazatelů. Bylo by možné shrnout, že tyto prospektivní, randomizované studie ukázaly bezpečnost a některé z nich i prospěšnost časného zahájení léčby statinem po AKS. Je však nezbytné zdůraznit, že tyto studie byly určeny pro sledování časné (v některých případech i velmi časné) sekundární prevence, nikoli skutečné léčby AKS. Ve všech výše uvedených studiích byli nemocní randomizováni přinejmenším několik hodin, ale ve většině případů několik dnů po přijetí k hospitalizaci a klinická stabilizace byla často podmínkou k zařazení do těchto studií (2–3, 19).

Nedávno uveřejněná meta-analýza randomizovaných klinických studií, zahrnujících více než 14 000 nemocných, u kterých bylo zahájeno podávání studijní léčby do 14 dnů po AKS, ukázaly, že časné nasazení statinu je spojeno s významným snížením výskytu nestabilní anginy pectoris ve 4měsíčním sledování; naproti tomu, další sledované ukazatele, jako mortalitu a výskyt infarktu či cévní mozkovou příhodu, léčba statinem v tomto časovém intervalu neovlivnila (resp. došlo jen k nevýznamné redukci) (43–44). Tyto práce potvrzují výsledky dvou předchozích meta-analýz, které ukázaly, že nasazení statinu po AKS nemá vliv na výskyt infarktu, cévní mozkové příhody ani na mortalitu v období do 4 měsíců od AKS (45–46). Od 4. měsíce se však začíná objevovat příznivý vliv časné zahájené léčby statinem na výskyt kardiovaskulárních příhod, který dosahuje statistické významnosti již po 6 měsících a přetrvává v ročním i dvouletém období sledování (hazard ratio (HR) 0,84, 95 % CI 0,76–0,94), jak ukazuje práce Hultena a spol., zahrnující téměř 18 000 nemocných s AKS (46).

Intenzivní versus standardní léčba statinem po AKS

V posledních letech bylo provedeno také několik meta-analýz, zaměřených na srovnání intenzivní a standardní léčby statinem. Intenzivní statinovou léčbu představuje především atorvastatin v dávce 80 mg, pro který je k dispozici větší literární evidence; pravděpodobně srovnatelných výsledků však bude možno dosáhnout podáním rosuvastatinu v dávce 20 až 40 mg, jak ukázala srovnávací studie LUNAR (47). K intenzivní statinové léčbě je řazen i simvastatin v dávce 80 mg, který však v současné době není doporučován vzhledem k vyššímu výskytu nežádoucích účinků. Standardní statinovou léčbu reprezentují kromě nižších dávek atorvastatinu, rosuvastatinu a simvastatinu všechny další statiny v registrovaných dávkách.

U nemocných s chronickými formami ischemické choroby srdeční intenzivní statinová léčba vede ke snížení výskytu kardiovaskulárních příhod, ale mortalitu neovlivní (48–49). Meta-analýzy, srovnávající intenzivní a standardní léčbu statinem u nemocných po AKS a zahrnující téměř 9 000 jedinců, však ukázaly, že u těchto pacientů je intenzivní statinová léčba spojena s významným poklesem nejen kardiovaskulární úmrtnosti (risk ratio (RR) 0,74, 95 % CI 0,59–0,94), ale dokonce i mortality celkové (RR 0,75, 95 % CI 0,61–0,91) (48, 50–51)!

Důležitá je otázka bezpečnosti intenzivní statinové léčby u nemocných po AKS. Meta-analýzy ukazují, že intenzivní statinová léčba je spojena s častějším zvýšením hladiny transamináz (aspartát-amino transferáza (AST) a alanin-amino transferáza (ALT)). Nasazení intenzivní statinové léčby ve srovnání s léčbou standardní však nezvyšuje riziko závažných komplikací – srovnatelný je výskyt myalgií, myopatií či rabdomyolýzy stejně jako výskyt nádorových onemocnění a nekardiovaskulární mortalita (46, 50–51).

Další hypolipidemika u AKS?

I při používání intenzivní statinové léčby zůstává u nemocných po AKS významné kardiovaskulární riziko a v posledních letech probíhá intenzivní výzkum možností jeho ovlivnění. Nadějnou se zdála být cesta farmakologického zvyšování hladiny HDL. Nicméně ve studii AIM-HIGH nebyl prokázán přínos přidání niacinu k intenzivní hypolipidemické léčbě a zcela nedávno byla také předčasně zastavena studie Dal-OUTCOMES, ve které byl testován dalcetrapib u nemocných po AKS, léčených intenzivní statinovou léčbou (52). Dalcetrapib je po torcetrapibu dalším zástupcem inhibitorů cholesterol-ester transfer proteinu (iCETP), jehož vývoj byl ukončen ve fázi klinického testování. Stále ještě probíhá velká studie s jiným iCETP, anacetrapibem, který ovšem kromě zvyšování hladiny HDL také snižuje LDL. V současné době také probíhají studie s ezetimibem, ale doposud nebyly publikovány údaje o přínosu této látky v ovlivnění prognózy po AKS. Nedávno byla také zahájena velká prospektivní studie s inhibitorem (monoklonální protilátkou) PCSK9, což je serinová proteáza, která se váže na LDL receptor a způsobuje jeho rychlou degradaci. Předpokládá se, že inhibicí PCSK9 spolu s intenzivní statinovou léčbou bude možné dosáhnout hladin LDL cholesterolu blízko 1,0 mmol/L a tím významně omezit rozvoj aterosklerózy a zlepšit prognózu pacientů po AKS.

Hypolipidemická léčba u AKS podle současné evidence – doporučení pro praxi

Pacient léčený statinem už před AKS

S touto skupinou pacientů doposud nebyla provedena žádná velká klinická studie zaměřená na hypolipidemickou léčbu. Nicméně na základě několika menších prospektivních studií a výše uvedených analýz registrů vyplývá, že vysazení statinu po AKS je spojeno s horší prognózou a vyšší mortalitou. Některé menší práce navíc naznačují, že nemocní léčení standardní dávkou statinu před příhodou mohou profitovat z nasazení intenzivní statinové léčby. Lze proto doporučit pokračování v léčbě statinem u těchto nemocných, a to intenzivní statinovou léčbou.

Pacient doposud neléčený statinem

Kdy zahájit léčbu?

Výše zmíněné velké klinické studie a jejich meta-analýzy prokázaly účinnost a bezpečnost podání statinu u AKS po klinické stabilizaci. Avšak některé uvedené menší klinické studie naznačují, že i podání statinu nestabilním nemocným v první linii léčby AKS může být spojeno se zlepšením prognózy pacienta. Můžeme tedy doporučit, že statin u AKS by měl být nasazen nejpozději po klinické stabilizaci, ale lze zvážit i jeho časnější podání.

Jaký statin zvolit?

Na základě uvedených meta-analýz, zahrnujících studie, které srovnávaly intenzivní a standardní léčbu statinem, můžeme jednoznačně doporučit intenzivní statinovou léčbu, kterou dnes představuje především atorvastatin 80 mg, pro který je k dispozici nejvíce údajů, dále simvastatin 80 mg, ten však má v této dávce horší bezpečnostní profil (a dnes jeho podávání není doporučeno), a nakonec rosuvastatin 20–40 mg, který se zdá být stejně účinný a bezpečný jako atorvastatin 80 mg. Statin by měl být pravděpodobně nasazen bez ohledu na vstupní hladinu cholesterolu, přičemž cílová hodnota LDL by měla být pod 1,8 mmol/L, ale ukazuje se, že nemocní zřejmě profitují i z hodnot výrazně nižších. Pacientům s AKS lze tedy doporučit intenzivní statinovou léčbu, reprezentovanou především atorvastatinem 80 mg, alternativně lze podat i rosuvastatin 20–40 mg; kontrolní

stanovení hladiny lipoproteinů se doporučuje za 4–6 týdnů od AKS.

Závěr

V posledních letech došlo k významnému pokroku nejen v objasnění patogenetických mechanismů, podílejících se na vzniku AKS, ale i v možnostech léčebného ovlivnění AKS včetně podání hypolipidemik. Ukázalo se, že zvláště statiny mohou být s úspěchem použity nejen u zcela stabilních nemocných, ale i u pacientů bezprostředně po koronární příhodě a možná dokonce i v časných fázích rozvoje AKS. Přestože v této oblasti zůstává celá řada nezodpovězených otázek, zdá se, že časná intenzivní statinová léčba u AKS může významně zlepšit prognózu nemocných, a dokonce i snížit celkovou mortalitu. Výsledky probíhajících studií brzy ukáží, zda se u AKS neprosadí vedle statinů i některý z dalších léků, vyvinutých původně k ovlivnění lipidů.

Literatura

- Ostadal P. Statins in the therapy of acute coronary syndromes. In: Wong BA, editor. Focus in statin research. New York: Nova Publishers; 2006.
- Ostadal P, Vojacek J. Statins and acute coronary syndromes. In: Kepper KF, editor. Frontiers in atherosclerosis research. New York: Nova Publishers; 2007.
- Roháč F. OP. Statiny a akutní koronární syndrom. Postgraduální medicína. 2008; 10(8): 865.
- Lefer AM, Campbell B, Shin YK, Scalia R, Hayward R, Lefer DJ. Simvastatin preserves the ischemic-reperfused myocardium in normocholesterolemic rat hearts. *Circulation*. 1999 Jul 13; 100(2): 178–184.
- Ueda Y, Kitakaze M, Komamura K, Minamino T, Asanuma H, Sato H, et al. Pravastatin restored the infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning blunted by hypercholesterolemia in the rabbit model of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Dec; 34(7): 2120–2125.
- Lefer DJ, Scalia R, Jones SP, Sharp BR, Hoffmeyer MR, Farvid AR, et al. HMG-CoA reductase inhibition protects the diabetic myocardium from ischemia-reperfusion injury. *Faseb J*. 2001 Jun; 15(8): 1454–1456.
- Di Napoli P, Antonio Taccardi A, Grilli A, Spina R, Felaco M, Barsotti A, et al. Simvastatin reduces reperfusion injury by modulating nitric oxide synthase expression: an ex vivo study in isolated working rat hearts. *Cardiovasc Res*. 2001 Aug 1; 51(2): 283–293.
- Bauersachs J, Galuppo P, Fracarrolo D, Christ M, Ertl G. Improvement of left ventricular remodeling and function by hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibition with cerivastatin in rats with heart failure after myocardial infarction. *Circulation*. 2001 Aug 28; 104(9): 982–985.
- Hayashidani S, Tsutsui H, Shiomi T, Suematsu N, Kinugawa S, Ide T, et al. Fluvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *Circulation*. 2002 Feb 19; 105(7): 868–873.
- Bell RM, Yellon DM. Atorvastatin, administered at the onset of reperfusion, and independent of lipid lowering, protects the myocardium by up-regulating a pro-survival pathway. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Feb 5; 41(3): 508–515.
- Wolfrum S, Dendorfer A, Schutt M, Weidtmann B, Heep A, Tempel K, et al. Simvastatin acutely reduces myocardial reperfusion injury in vivo by activating the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004 Sep; 44(3): 348–355.
- Zheng X, Hu SJ. Effects of simvastatin on cardiohemodynamic responses to ischemia-reperfusion in isolated rat hearts. *Heart Vessels*. 2006 Mar; 21(2): 116–123.
- Szarszoi O, Maly J, Ostadal P, Netuka I, Besik J, Kolar F, et al. Effect of acute and chronic simvastatin treatment on post-ischemic contractile dysfunction in isolated rat heart. *Physiol Res*. 2008; 57(5): 793–796.
- Ostadal P, Alan D, Hajek P, Horak D, Vejvoda J, Trefanec J, et al. The effect of early treatment by cerivastatin on the serum level of C-reactive protein, interleukin-6, and interleukin-8 in the patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Mol Cell Biochem*. 2003 Apr; 246(1–2): 45–50.
- Luo Y, Jiang D, Wen D, Yang J, Li L. Changes in serum interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with acute coronary syndrome and their response to simvastatin. *Heart Vessels*. 2004; 19(6): 257–262.
- Macin SM, Perna ER, Farias EF, Franciosi V, Cialzeta JR, Brizuela M, et al. Atorvastatin has an important acute anti-inflammatory effect in patients with acute coronary syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am Heart J*. 2005 Mar; 149(3): 451–457.
- Ostadal P, Alan D, Vejvoda J, Kukacka J, Macek M, Hajek P, et al. Fluvastatin in the first-line therapy of acute coronary syndrome: results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (the FACS-trial). *Trials*. 2010; 11: 61.
- Pitt B, Loscalzo J, Ycas J, Raichlen JS. Lipid levels after acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Apr 15; 51(15): 1440–1445.
- Ostadal P, Alan D, Vejvoda J, Cepova J, Kukacka J, Blasko P, et al. Immediate effect of fluvastatin on lipid levels in acute coronary syndrome. *Mol Cell Biochem*. 2007 Dec; 306(1–2): 19–23.
- Vondrakova D, Ostadal P, Kruger A. Immediate effect of intensive atorvastatin therapy on lipid parameters in patients with acute coronary syndrome. *Lipids Health Dis*. 2010; 9: 71.
- Michelen H, Osorio LA, Citkowitz E. Cholesterol levels after 3 days of high-dose simvastatin in patients at moderate to high risk for coronary events. *Int J Cardiol*. 2005 May 11; 101(1): 111–114.
- Marchesi S, Lupattelli G, Siepi D, Schillaci G, Vaudo G, Roscini AR, et al. Short-term atorvastatin treatment improves endothelial function in hypercholesterolemic women. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000 Nov; 36(5): 617–621.
- Tsunekawa T, Hayashi T, Kano H, Sumi D, Matsui-Hirai H, Thakur NK, et al. Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days. *Circulation*. 2001 Jul 24; 104(4): 376–379.
- Kim JS, Kim J, Choi D, Lee CJ, Lee SH, Ko YG, et al. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010 Mar; 3(3): 332–339.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994 Nov 19; 344(8934): 1383–1389.
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1998 Sep 1; 98(9): 839–844.
- Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*. 1998 Nov 5; 339(19): 1349–1357.
- Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *Jama*. 2001 Jan 24–31; 285(4): 430–436.
- Aronow HD, Topol EJ, Roe MT, Houghtaling PL, Wolski KE, Lincoff AM, et al. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet*. 2001 Apr 7; 357(9262): 1063–1068.
- Cannon CP, McCabe CH, Bentley J, Braunwald E. Early statin therapy is associated with markedly lower mortality in patients with acute coronary syndromes: observations from OPUS-TIMI 16 [abstract]. *J Am Coll Cardiol*. [Abstract]. 2001; 37(suppl A): 334A. Abstract 831–2.
- Newby LK, Kristinsson A, Bhapkar MV, Aylward PE, Dimas AP, Klein WW, et al. Early statin initiation and outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Jama*. 2002 Jun 19; 287(23): 3087–3095.
- Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Bohm M, White HD. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002 Mar 26; 105(12): 1446–1452.
- Schiele R, Gitt AK, Heer T. Early statin use in acute myocardial infarction is associated with a reduced hospital mortality: results of the Mitra-2 [abstract]. *Circulation*. [abstract]. 2000; 102(suppl 2): II-435. Abstract 2117.
- Lenderink T, Boersma E, Gitt AK, Zeymer U, Wallentin L, Van de Werf F, et al. Patients using statin treatment within 24 h after admission for ST-elevation acute coronary syndromes had lower mortality than non-users: a report from the first Euro Heart Survey on acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2006 Aug; 27(15): 1799–1804.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *Jama*. 2001 Apr 4; 285(13): 1711–1718.
- Liem AH, van Boven AJ, Veeger NJ, Withagen AJ, Robles de Medina RM, Tijssen JG, et al. Effect of fluvastatin on ischemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2002 Dec; 23(24): 1931–1937.
- Arntz HR, Agrawal R, Wunderlich W, Schnitzer L, Stern R, Fischer F, et al. Beneficial effects of pravastatin (+/-colestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomized Lipid-Coronary Artery Disease [L-CAD] Study). *Am J Cardiol*. 2000 Dec 15; 86(12): 1293–1298.
- Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *Jama*. 2002 Jun 26; 287(24): 3215–3222.
- Thompson PL, Meredith I, Amerena J, Campbell TJ, Sloman JG, Harris PJ. Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: the Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial. *Am Heart J*. 2004 Jul; 148(1): e2.
- de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, 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 Sep 15; 292(11): 1307–1316.
- LaBlanche JM, Jukema JW, Charbonneau F, Creplet J, Eldar M, Galve E, et al., editors. PRINCESS: Prevention of ischemic events by early treatment of cerivastatin after acute myocardial infarction. ESC Congress; 2004; Munich.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004 Apr 8; 350(15): 1495–504.
- Vale N, Nordmann AJ, Schwartz GG, de Lemos J, Colivicchi F, den Hartog F, et al. Statins for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 (6): CD006870.
- Briel M, Vale N, Schwartz GG, de Lemos JA, Colivicchi F, den Hartog FR, et al. Updated evidence on early statin therapy for acute coronary syndromes: Meta-analysis of 18 randomized trials involving over 14,000 patients. *Int J Cardiol*. 2012 Jun 28; 158(1): 93–100.

45. Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, de Lemos JA, Blazing MA, van Es GA, et al. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006 May 3; 295(17): 2046–2056.
46. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006 Sep 25; 166(17): 1814–1821.
47. Pitt B, Loscalzo J, Monyak J, Miller E, Raichlen J. Comparison of lipid-modifying efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with acute coronary syndrome (from the LUNAR study). *Am J Cardiol*. 2012 May 1; 109(9): 1239–1246.
48. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J*. 2011 Mar 8.
49. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Aug 1; 48(3): 438–445.
50. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, de Lemos JA, Blazing MA, McCabe CH, et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy on mortality after acute coronary syndrome (a patient-level analysis of the Aggrastat to Zocor and Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 trials). *Am J Cardiol*. 2007 Oct 1; 100(7): 1047–1051.
51. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ*. 2008 Feb 26; 178(5): 576–584.
52. Davidson MH. HDL and CETP Inhibition: Will This DEFINE the Future? *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2012 Aug; 14(4): 384–390.

Článek přijat redakcí: 21. 7. 2012

Článek přijat k publikaci: 7. 10. 2012

doc. MUDr. Petr Ošťádal, Ph.D., FESC

Kardiocentrum, kardiologické oddělení

Nemocnice na Homolce

Roentgenova 2, 150 30 Praha 5

ostadal@yahoo.com
