

Statíny pri akútnom koronárnom syndróme

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

I. interná klinika, Lekárska fakulta UK, Bratislava

Pacient s akútnym koronárnym syndrómom má vysokú mortalitu i morbiditu, čo je známe z klinických štúdií, z registrov, ale aj z každo-
dennej klinickej praxe. Klinické štúdie preukázali, že včasná liečba týchto pacientov statínmi (vo vysokej dávke a s dôkazmi hlavne
pre atorvastatín) hneď pri vzniku ochorenia zlepšuje spomínanú morbiditu i mortalitu. Liečba je súčasne bezpečná. Autor diskutuje aj
patofyziologické mechanizmy, ktoré sú v pozadí tohto benefitu.

Kľúčové slová: akútny koronárny syndróm, statín, morbidita a mortalita.

Statins and acute coronary syndrome

Patient with acute coronary syndrome has high morbidity and mortality as it is known from clinical trials, registries and also from daily
clinical practice. Clinical trials have shown that the early treatment of these patients with statins (in the high dosage and with evidence
especially for atorvastatin) immediately at the onset of the disease improves the mentioned morbidity and mortality. The author discusses
also pathophysiologic mechanisms behind this benefit.

Key words: acute coronary syndrome, statin, morbidity and mortality.

Via pract., 2010, 7 (1): 7–9

Úvod

Akútny koronárny syndróm (AKS), pozostávajúci z *nestabilnej angíny pectoris* a z *akútneho infarktu myokardu* (STEMI, NSTEMI), je častou príhodou v klinickej praxi, môže mať vážne prognostické dôsledky, vyžaduje hospitalizáciu pacienta a liečbu podľa odporúčaní (1).

Príčina AKS

Príčinou AKS je *disrupcia* (erózia čiapy, fisúra čiapy) dozretého *aterosklerotického plaku v koronárnej artérii*; obyčajne u mužov vo veku 50 a viac rokov alebo žien vo veku 60 a viac rokov s rizikovým pozadím (hypertenzia, dyslipidémia, niekedy diabetes či fajčenie, často obezita a sklon k poklesu telesnej aktivity). Zvyčajne pritom dochádza v koronárnej artérii ku kontaktu krvi so subendotelialným tkanivom v mieste disrupcie plakovej čiapy, čím sa spúšťa kaskáda dejov (aktivácia trombocytov a ich agregácia, aktivácia koagulácie s tvorbou fibrínu a koronárneho trombu), vyúsťujúca často do obturácie lúmenu koronárnej artérie. V dôsledku prerušenia krvného toku v koronárnej artérii nastáva ischemizácia daného povodia myokardu a pri intenzívnej ischemizácii vzniká myokardiálna nekróza, teda infarkt.

Podľa EKG prejavov deja rozpoznávame *STEMI infarkt* (elevácia ST segmentu, nekróza postihujúca obvykle celú stenu myokardu, neskôr vzniká Q vlna) a *NSTEMI infarkt* (nie je elevácia, ale skôr depresia ST segmentu, obvykle vznikne subendokardiálna nekróza). Pri nestabilnej angíne pectoris nekróza nevzniká,

pretože ischemia je krátkotrvajúca alebo má len nízku intenzitu.

Liečba AKS

U pacientov so STEMI siahame po *reperfúznej liečbe* (farmakologickej či mechanickej), zatiaľ čo u pacientov s NSTEMI siahame po *antiischemickej liečbe*, doplnenej *eventuálne perkutánou angioplastikou* (PCI). Liečba vyžaduje v oboch prípadoch *čo rýchlejší nástup* (niekoľko hodín po vzniku stenokardií, optimálne do 1 – 2 hodín, možná je však do 6 hodín od vzniku ochorenia), pretože iba vtedy je prognóza postihnutého optimálna (dobrá) (1).

Po akútnom liečebnom ošetrení (hore spomínanom) je pacientovi *pri prepustení do ambulantnej starostlivosti* zvyčajne odporúčaná nasledovná *liečba*:

- *antiagregačná liečba* (zvyčajne aspirín v dávke 100 mg/denne, niekedy – pri nežnášanlivosti či pri „kontraindikáciách“, napr. u vredovej choroby – tienopyridíny: tiklopidín alebo klopidogrel);
- *betablokátor* (liečba antiischemická, antiarytmická, dávkovanie sa riadi srdcovou frekvenciou pacienta a optimálne je dosiahnuť frekvenciu 55 – 60/min. v pokoji);
- *ACE inhibítor* v osvedčených dávkach podľa klinických štúdií (napr. perindopril 5 mg/denne, ramipril 5 mg/denne, prípadne aj trandolapril 2 mg/denne a pod.);
- *statín*;
- *liečba rizikových faktorov a komorbidít či komplikácií* koronárnej choroby srdca (aryt-

mie, ischemia, srdcové zlyhanie a podobne) (1, 2).

Úloha a význam liečby statínom

V procese aterosklerozy vzniká pôsobením rizikových faktorov *aterosklerotický plak*. Podľa jeho zloženia môže byť stabilný (nehrozí destabilizácia s disrupciou, a teda pacient nesmeruje k AKS) alebo *nestabilný* (náchylný na disrupciu a vzniká AKS).

Nestabilný plak má zložitejšiu *vnútornú štruktúru*: v jeho jadre je prebytok „tuku“ (cholesterol, cholester-ester), celkovo je v plaku mnoho aktivovaných makrofágov a mastocytov (produkujú hlavne metaloproteinázy: kolegenázu – gelatinázu – stromelyzín, ktoré degradujú extracelulárnu matrix v plaku, hlavne v jeho čiapy, čím ho destabilizujú a robia náchylným k disrupcii), ďalej je v ňom relatívne málo hladkosvalových buniek a menej fibrínu. *K disrupcii plaku* dôjde preto, že je oveľa *náchylnejší na ruptúru svojej čiapy* (pretože táto je tenká, hlavne v mieste jej odstupu zo steny koronárnej artérie, teda vlastne „akoby“ v plakovom pánte), a to *pôsobením stresorov*: vplyvom hypertenzie, tachykardie, súčasťou viskozity krvi, aktivitou tPA (endogénneho aktivátora tkanivového plazminogénu), aktivitou PAI-1 (inhibítora plazminogénového aktivátora), hladinou sérových katecholamínov a kortizolu, ďalšími faktormi (napr. pôsobením teploty, telesnej aktivity, najedením, infekciou a podobne). Uvedené stresory majú svoju cirkadiánnu aktivitu, čím si vysvetľujeme nárast výskytu AKS hlavne v skorých ranných hodinách.

Asi od 90-tých rokov minulého storočia máme skúsenosti s liečbou statínmi u chronickej (t. j. stabilnej) formy ICHS. Všetci poznajú štúdie 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) (3), CARE (Cholesterol And Recurrent Events) (4) či LIPID (Longterm Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) (5), ktoré znížili mortalitu i morbiditu pacientov liečbou simvastatínom či pravastatínom.

V súčasnosti však rastie hlavne záujem o **požitie statínov** u akútnych (nestabilných) foriem ICHS, teda u **AKS**. Prispelo k tomu hlavne poznanie efektu statínov na nestabilný koronárny plak, ktorým sa tento stáva viac a viac stabilným, no a klinické štúdie preukázali, že to redukuje mortalitu i morbiditu ohrozených pacientov (6, 7).

V súčasnosti sú známe nasledovné **účinky statínov na nestabilný koronárny plak**:

- **redukujú oxidatívny stres** (ktorý je významne aktivovaný);
- majú **protizápalové pôsobenie** (hovoria sa tu i o pleiotropnom efekte statínov, ale je temer vždy spojený aj s hypolipidemickým efektom) (8). Zdá sa, že ide o jeden z najdôležitejších vplyvov statínov, ktorý zlepšuje endotelovú dysfunkciu (je potom väčšia produkcia NO v endotelových bunkách, čím sa zmenšia zápalové prejavy v plaku, dôjde k potlačeniu agregácie trombocytov a k vazodilatačnému efektu), a tak významne „stabilizuje“ aterosklerotický plak (9, 10);
- má na viacerých úrovniach koagulačnej kaskády **antitrombotický účinok**, ktorý je tiež nezanedbateľný hlavne v podpore antiagregačného efektu;
- spôsobuje **pokles akumulácie cholesterolu v jadre plaku**, čím sa plak tiež stabilizuje.

Statíny vo veľkých klinických štúdiách s pacientami s AKS

Použitím statínov u pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami sa zaoberalo viaceré veľké klinické štúdie.

Švédsky register pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami (RISK-HIA) ukázal, že včasná liečba statínmi vedie k nižšej jednoročnej mortalite pacientov (11).

Retrospektívna analýza **štúdií GUSTO II b** (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries) a **PURSUIT** (Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy) preukázala, že u pacientov s AKS a hypolipidemickou liečbou pri prepustení z hospitalizácie je nižšia mortalita po 6 mesiacoch ako u pacientov bez tejto liečby (12).

Analýza **štúdie PRISM** (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management) preukázala u pacientov s akútnym infarktom myokardu lepšiu prognózu pacientov liečených statínmi oproti osobám bez tejto liečby (13) – a najhoršiu prognózu mali tí pacienti, ktorí pri hospitalizácii pre AKS statíny z dlhodobej liečby (ešte pred tejto hospitalizácie) vysadili.

Včasné nasadenie statínov po akútnom infarkte myokardu bolo spojené so zníženou hospitalizačnou mortalitou liečených pacientov v **registri MITRA** (Maximized Individual Therapies in Acute myocardial Ischemia) (14).

Statínové klinické štúdie u pacientov s AKS (randomizované a prospektívne)

Štúdia MIRACL (the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) zahŕňala 3086 pacientov s AKS (nestabilnou anginou pectoris alebo s non-Q infarktom myokardu), ktorí boli v priebehu 4 dní od vzniku akútnej príhody randomizovaní na liečbu buď atorvastatínom 80 mg/denne alebo na liečbu placebom a boli sledovaní 16 týždňov (15). Primárnym cieľom bol spoločný výskyt mortality, reinfarktov, resuscitácií pre kardiálnu zástavu – symptomatickej myokardiálnej ischémie s potrebou emergentnej hospitalizácie, ktorý sa vyskytol sa v ramene liečby atorvastatínom v 14,8% a v ramene liečby placebom v 17,4% prípadov, a teda relatívne riziko (RR) bolo 0,84 v prospech liečby atorvastatínom (teda o 16 percent menej týchto príhod v ramene liečby atorvastatínom, rozdiel štatisticky významný, $s\ p = 0,048$). V tejto štúdií profitovali z liečby atorvastatínom aj osoby, ktoré mali hladinu LDL-Ch pod hodnotou mediánu (ktorý mal hodnotu 121 mg/dl), teda boli „menej“ rizikovými osobami, a aj v tomto prípade bolo RR o hodnote 0,77 (teda pokles príhod až o 23 %).

Štúdia PROVE-IT (the Pravastatin or Atorvastatin with Aggressive Cholesterol Lowering) zahŕňala až 4162 pacientov s akútnym koronárnym syndrómom, ktorí boli hospitalizovaní do 10 dní od akútnej koronárnej príhody. Boli randomizovaní buď na liečbu atorvastatínom 80 mg/denne alebo na liečbu pravastatínom 40 mg/denne a sledovanie trvalo v priemere 2 roky (6). Primárnym cieľom bol aj v tejto štúdií spoločný výskyt mortality, reinfarktov, nestabilnej anginy pectoris s potrebou rehospitalizácie, NCPM a revaskularizácií do 30 dní po randomizácii. Vyskytol sa v 22,4% prípadov v atorvastatínovom ramene liečby, avšak až v 26,3% prípadov v pravastatínovom ramene liečby, teda s hodnotou $RR = 0,84$ (tiež po-

kles o 16 percent, opäť štatisticky významne $s\ p = 0,005$). V štúdií bol benefit liečby atorvastatínom vyšší u tých pacientov, ktorí do štúdie „vstúpili“ s vyššou hladinou LDL-Ch (teda boli rizikovejší pacienti).

V klinickej **štúdií TNT** (Treating to New Targets) bola úroveň sérovej hladiny LDL-Ch pri liečbe prediktorom výskytu „príhod“, pričom lepšie na tom boli pacienti s nižšími liečenými hladinami sérovej LDL-Ch (16). Práve takýto vzťah sa tiež preukázal v klinickej štúdií PROVE-T (17). Dôležité konštatovanie je, že v štúdiách MIRACL aj PROVE-IT bola liečba atorvastatínom 80 mg/denne bezpečná (18). Butler a Wainwright komentovali štúdiu TNT aj v súvisi s auditom užívania statínov pri akútnych koronárných syndrómoch vo Veľkej Británii – z dôvodov šetrenia financií sa užívajú nízke dávky statínov a došlo k zámene užívania atorvastatínu za simvastatín, čo je úplne nesprávny prístup (19).

Štúdia FLORIDA (FLuvastatin On Risk Diminishment after Acute myocardial infarction) mala 540 pacientov (priemerný vek 61 rokov, 83% muži, 43% s predným infarktom a 50% liečených trombolitikami v akútnej fáze) s akútnym infarktom myokardu, randomizovaných na liečbu fluvastatínom (80 mg/deň) versus placebom pri ostatnej štandardnej liečbe, v sledovaní po dobu jedného roku. Primárnym cieľom štúdie bol výskyt myokardiálnej ischémie (meraný holterovským EKG vyšetrením) a výskyt klinických príhod (náhle úmrtie, reinfarkt, akútna cievna mozgová príhoda, revaskularizácia). Štúdia nepreukázala benefit liečby fluvastatínom v priebehu jednoročného sledovania (20).

Štúdia A to Z (Early Intensive vs a Delayed Conservative Simvastatin Strategy in Patients with Acute Coronary Syndromes) randomizovala pacientov s akútnym koronárnym syndrómom na liečbu simvastatínom (40 mg/deň jeden mesiac, 80 mg/deň potom) versus placebom (4 mesiace, 20 mg/deň simvastatínu potom) pri ostatnej štandardnej liečbe, sledovanie trvalo dva roky. Primárnym cieľom bol výskyt kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu, recidívy akútneho koronárneho syndrómu a náhlejšej cievnej mozgovej príhody. Kardiovaskulárna mortalita bola ovplyvnená hranične významne priaznivo liečbou simvastatínom ($HR\ 0,75$, $p = 0,05$), nie tak ostatné príhody. Avšak v období po 4. mesiaci liečby bol zložený spoločný výskyt príhod primárneho cieľa významne nižší ($HR\ 0,75$, $p = 0,02$) v ramene simvastatínovej liečby (21). Vysoké dávky a včasné nasadenie (simva)statínu je teda užitočné a účinné.

Záver

- Liečba pacientov prijatých do nemocnice s akútnym koronárnym syndrómom má zahrňovať hneď od prijatia aj liečbu statínmi.
- Má sa tak postupovať podľa odporúčaní veľkých kardiologických spoločností v Európe i v USA. Odporúčania majú úroveň dôkazov A.
- Odporúčaná liečba statínmi u pacientov s AKS znižuje morbiditu i mortalitu pacientov a je bezpečná. Treba ju preto využívať v rutinej praxi.

Literatúra

1. Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, et al. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA* 2009; 301: 831–841.
2. Fabián J, Gonçalvesová E. Farmakoterapia ischemickej choroby srdca z pohľadu potrieb a možností ambulantnej sféry. *Ambulantná terapia* 2005; 3: 11–14.
3. 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: 1383–1389.
4. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, 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; 98: 839–844.

5. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349–1357.
6. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495–1504.
7. Ray KK, Cannon CP, McCabe DH, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes. Results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1405–1410.
8. Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, 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; 295: 2046–2056
9. Jain MK, Ridker PM. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 977–987
10. Ronson RS, Tangney CC. Antithrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643–1650.
11. Stenestrand U, Wallentin L. Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RIKS-HIA). Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285: 430–436.
12. Aronow HD, Topol EJ, Roe MT, et al. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet* 2001; 357: 1063–1068.
13. Heesch C, Hamm CW, Laufs U, et al. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 1446–1452.
14. Schiele R, Gitt AK, Heer T. Early statin use in acute myocardial infarction is associated with a reduced hospital mor-

tality: results of the MITRA-2 (abstr). *Circulation* 2000; 102 (Suppl 2): 2–435.

15. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *JAMA* 2001; 285: 1711–1718.
16. LaRosa JC, Grundy SM, Kastelein JPPP, et al. on behalf of the Treating to New Targets (TNT) Steering Committee and Investigators. Safety and efficacy of atorvastatin-induced very low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with coronary heart disease (a post hoc analysis of the Treating to New Targets study). *Am J Cardiol* 2007; 100: 747–752.
17. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, et al. on behalf of the PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1411–1416.
18. Waters DD and Ku I. Early statin therapy in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1434–1437.
19. Butler R, Wainwright J. Commentary. *Lancet* 2007; 369: 27.
20. Liem AH, van Boven AJ, Veeger NJGM et al on behalf of the FLORIDA study group. Effect of fluvastatin on ischemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. *Eur Heart J* 2002; 23: 1931–1937
21. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott S 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.

prof. MUDr. Ján Murín, CSC.

I. interná klinika, Lekárska fakulta UK
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
jan.murin@faneba.sk



Kalium chloratum Biomedica

100 x 500 mg,
obalené tablety

Výdaj lieku je viazaný na
lekársky predpis a je hradený
z prostriedkov verejného
zdravotného poistenia.



Osvedčený liek opäť v lekárňach

Skrátene SPC Kalium chloratum Biomedica

Názov lieku: KALIUM CHLORATUM BIOMEDICA 100x500mg, obalené tablety

Terapeutické indikácie: Predchádzanie a liečba nedostatku draslíka pri zvýšených stratách draslíka močom, vrátane iatrogénne indukovaných: polyurická fáza renálnej insuficencie, forsírovaná diuréza, podávanie kaliuretických diuretik najmä v kombinácii s digitalisovými glykosidmi, pri dlhodobej liečbe vysokými dávkami kortikosteroidov, primárny a sekundárny hyperaldosteronizmus, katabolické stavy. Predchádzanie a liečba nedostatku draslíka spôsobená stratami draslíka v tráviacom trakte: znížený prísun draslíka potravou, dávanie a hnačky, dlhodobé podávanie preháňadiel, odsávanie žalúdočného obsahu. Nedostatočný prísun draslíka potravou, prechodné hladovanie, nevhodné redukčné diéty a pod. Hypokaliémia pri presunoch kálie z extracelulárnej tekutiny do intracelulárneho priestoru: hypochloremická alkalóza, neuromuskulárna dysfunkcia (svalová slabosť, parestézia, periodická familiárna hypokaliémická alebo normokaliémická obrna). Na udržanie optimálnej koncentrácie draslíka v sére u pacientov s kardiálnym ochorením (poruchy srdcového rytmu) a rizikom cievnnej mozgovej príhody, pri hypertenzii. Liek môže byť podávaný dospelým aj deťom od 6 rokov.

Dávkovanie a spôsob podávania:

Dávkovanie je individuálne podľa hladiny kálie v plazme. Jedna tableta odpovedá 6,75 mmol draslíka.

Dospelí užívajú obvykle 2–3krát denne 1–2 tablety, deti od 6 do 15 rokov 1–2krát denne 1 tabletu.

Spôsob podávania: *Tablety sa užívajú počas jedla alebo po jedle, prehltajú sa celé, nerozhryzené a zapíjajú sa väčším množstvom vody.* Zvláštnu pozornosť je treba venovať pacientom s renálnou dysfunkciou vzhľadom k riziku vzniku hyperkaliémie. Pri dlhodobej liečbe hypokaliémie je vhodná pravidelná kontrola hladiny kálie v plazme.

Kontraindikácie:

Známa precitlivosť na niektorú zložku lieku. Poškodenie sliznice tráviaceho traktu (erozie a ulcerácie). Hyperkaliémia a všetky stavy vrátane iatrogénne vyvolaných, ktoré ju môžu spôsobiť, predovšetkým veľký pokles renálnych funkcií (najmä akútna renálna insuficencia v anurickej fáze, oligurická fáza chronickej renálnej insuficencie), insuficencia nadobličiek (neliečená Addisonova choroba), ochorenia sprevádzané nadmernou deštrukciou tkanív (trauma, crush-syndrom, popáleniny, hemolyza, chemoterapia), gastrointestinálne obštrukcie a iné poruchy pasáže (znížená motilita GIT), systémová acidóza (napr. diabetická), akútna dehydratácia, súčasná liečba s diuretikami, ktoré zadržávajú v organizme draslík, ACE inhibítormi, nesteroidnými anti-flogistikami, niektorými beta-blokátormi. Liek sa nepodáva deťom do 6 rokov.

Nežiaduce účinky:

Precitlivosť na ktorúkoľvek zložku lieku. Dráždenie sliznice tráviaceho ústrojenstva, prejavujúce sa nauzeou, vracaním, flatulenciou a bolesťami brucha. V ojedinelých prípadoch môže dôjsť až ku krvácaniu a ulcerácii, preto pri súčasnom podávaní iných ulcerogénov možnosť aditívneho ulcerogénneho účinku. Hyperkaliémia sa môže vyvinúť najmä v prípade obmedzenej renálnej funkcie a pri nadmernom prívode draslíka. Liek sa musí podávať veľmi opatrne pri súčasnej terapii liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v plazme.

Dátum poslednej revízie textu: december 2005

Pred predpísaním lieku si prečítajte SPC. Podrobné informácie o lieku sú dostupné u výrobcu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: BIOMEDICA, spol. s r. o., Pekařská 8, 155 00 Praha 5, ČR.