
Patria statíny rovnako ako aspirín do prvej línie liečby akútneho koronárneho syndrómu?

PETER BLAŠKO, PETR OŠŤÁDAL, MARTIN MALÝ, PETR HÁJEK, PETR JANSKÝ, JOSEF VESELKA
Praha, Česká republika

BLAŠKO P, OŠŤÁDAL P, MALÝ M, HÁJEK P, JANSKÝ P, VESELKA J. **Patria statíny rovnako ako aspirín do prvej línie liečby akútneho koronárneho syndrómu?** *Cardiol* 2006;15(5):257–264

Statíny patria medzi lieky používané na zníženie hladiny cholesterolu pri primárnej a sekundárnej prevencii ischemickej choroby srdca. V ostatnom čase boli objavené tiež nelipidové, tzv. pleiotropné účinky liekov tejto skupiny. Ukazuje sa, že statíny môžu ovplyvňovať viac mechanizmov, ktoré sa zúčastňujú na patogenéze akútneho koronárneho syndrómu, napríklad aktivácia inflamačných faktorov alebo znížená produkcia oxidu dusnatého predstavujú jasný cieľ pre terapiu statínom. Nedávno boli publikované veľké klinické štúdie, ktoré poukázali na bezpečnosť a v niektorých oblastiach aj efektívnosť liečby statínom, začatú včas po akútnom koronárnom syndróme. Navyše pribúdajú dôkazy z experimentálnych a malých klinických štúdií o kladnom efekte pri nasadení statínu v čo najkratšom čase po vzniku akútneho koronárneho syndrómu. Na potvrdenie správnosti tohto spôsobu budú potrebné veľké randomizované štúdie, ale už dnes dostupné údaje dávajú statínom šancu stať sa liekom prvej línie u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom, podobne ako aspirín.

Kľúčové slová: akútny koronárny syndróm – statín – infarkt myokardu

BLASKO P, OSTADAL P, MALY M, HAJEK P, JANSKY P, VESELKA J. **Statins in the first-line therapy of acute coronary syndrome?** *Cardiol* 2006;15(5):257–264

Statins are cholesterol-lowering drugs, highly effective in primary and secondary prevention of coronary artery disease. Recently, it has been found that statins also have non-lipid (pleiotropic) effects; they can influence different pathways, which have been described in participating in the pathogenesis of acute coronary syndrome. Inflammation and decreased production of nitric oxide are especially obvious targets for statin therapy. During the past five years, several large clinical trials have been published, showing the safety and in some points also the efficacy of statins when administered several days after acute coronary syndrome. There is, however, growing evidence from both experimental and small clinical studies that statins may have a beneficial effect, not only in early secondary prevention, but also directly, in the therapy of acute coronary syndrome. Confirmation of this approach by large randomized trials is needed; based on currently available data, however, statins have a high chance of achieving a similar place in the first-line therapy of acute coronary syndrome as does the pillar of contemporary therapeutic strategy, aspirin.

Key words: Statin – Acute coronary syndrome – Myocardial infarction

Inhibitory 3-hydroxy, 3-metylglutaryl koenzým A re-
duktázy (statíny) znižujú hladinu cholesterolu a produkciu
nízko denzitných lipoproteínov (LDL) a zvyšujú expresiu
receptorov pre LDL častice. Využitie statínov pri liečbe u
pacientov s hyperlipidémiou a ischemickou chorobou srd-
ca je celosvetovo rozšírené. Jestvujú presvedčivé dôkazy o
ich efektívnosti tak pri primárnej, ako aj pri sekundárnej pre-
vencii na redukcii mortality a nefatálnych kardiovaskulár-
nych príhod. Avšak tento efekt možno len čiastočne vy-
svetliť znížením hladiny cholesterolu. V poslednej dekáde
boli objavené mechanizmy účinku statínov odlišné od ich
základného účinku (znižovanie hladiny lipidov); sú to tzv.
pleiotropné účinky, ktoré zahŕňajú antizápalové, antitrom-
botické, antiproliferatívne a antioxidantné mechanizmy,
zvyšenie produkcie oxidu dusnatého (NO) alebo zlepšenie
endoteliálnej dysfunkcie.

Všeobecne sa uznáva, že koronárna ateroskleróza je
dlhodobý proces, ktorý sa spája s poruchou metabolizmu
lipidov; avšak sa ukazuje, že tradičné rizikové faktory, ako
sú hypercholesterolémia, hypertenzia, diabetes a nikoti-
nizmus nemožno úplne objasniť vývoj stenózy v koronár-
nych tepnách u všetkých pacientov, ktorí trpia na ische-
mickú chorobu srdca (ICHS). Intenzívne skúmanie
patogenézy koronárnych plakov a ich ruptúry vedie
k hypotézam o inom možnom mechanizme. Najmä zá-
palový mechanizmus bol opísaný ako dôležitý faktor pre
rozvoj koronárnej aterosklerózy a zvýšenie hladiny niekto-
rých zápalových markerov. C-reaktívny proteín (CRP)
patrí medzi najrizikovajšie faktory významne predikujú-
ce vývoj kardiovaskulárnych príhod. Aktivácia zápalovej
kaskády je pravdepodobne kľúčom k destabilizácii pla-
kov – ich ruptúre a k vývoju koronárnej trombózy
s následkom akútneho koronárneho syndrómu.

Z Kardiologickej kliniky 2. lekárskej fakulty Univerzity Karlovej a Fakultnej nemocnice v Motole, Praha, Česká republika

Do redakcie došlo dňa 26. januára 2006; prijaté dňa 7. júna 2006

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Peter Blaško, Fakultná nemocnice v Motole, Kardiovaskulárne centrum pre dospelých V Úvalu 84, 150 18, Praha 5, Česká republika, e-mail:blaskopeter@hotmail.com

Možné ciele pre liečbu statínom pri akútnom koronárnom syndrome

V ostatných rokoch nastal markantný progres v objasnení a pochopení patogenézy akútneho koronárneho syndrómu (AKS). Rozličné patofyziologické procesy, ktoré zapríčiňujú vývoj nestabilného plaku, môžu však súčasne priaznivo ovplyvňovať statíny. Zápal, trombóza, endoteliálna dysfunkcia, alebo oxidatívny stres sú možnými liečebnými cieľmi pre statíny, pokiaľ by sa tieto lieky podali už v čase koronárnej nestability.

Zápal

Zápal pravdepodobne významne ovplyvňuje patogenézu aterosklerózy a vývoja vulnerabilného koronárneho plaku. Zvýšenie hladiny cirkulujúcich markerov zápalu [CRP, sérový amyloid A, proteín tepelného šoku 65, interleukín 6 (IL-6) či cirkulujúce cytoadhezívne molekuly] významne súvisia s horšou prognózou chorých s ICHS.

Regionálne makrofágy majú pravdepodobne kľúčovú úlohu vo vývoji nestabilného plaku svojou nadprodukciou enzýmov, signálnych molekúl, prozápalových cytokínov a iných aktívnych substancií. Proteinázy produkované makrofágmi zahŕňajú skupinu matrixových metaloproteináz (MMP), reprezentovaných kolagenázami MMP1, MMP8 a MMP13. Predpokladá sa, že práve kolagenázy spôsobujú degradáciu fibrózneho obalu plaku, čím sa znižuje odolnosť proti napätiu (1, 2). Ďalšie enzýmy produkované makrofágmi sú myeloperoxidázy, ktoré majú hlavnú úlohu pri produkcii voľných radikálov zapríčiňujúcich vznik oxidatívneho stresu. Oxidatívny stres môže aktivovať množstvo buniek, ako napríklad endoteliálne bunky a rozdielne MMP (MMP-2, MMP-9 a MMP-14). Makrofágy v ateroskleróze tiež produkujú množstvo proinflamačných faktorov (IL-1 β , IL-2, tumor nekrotizujúci faktor α a interferón γ), rastových faktorov (vasikulárny endoteliálny rastový faktor a makrofágový, kolónie stimulujúci faktor), ktoré spôsobujú aktiváciu a proliferáciu hladkých svalových a endoteliálnych buniek. Navyše regionálne makrofágy produkujú tkanivový faktor (TF), ktorý potencuje koagulačnú kaskádu a inhibítor aktivátora plazminogénu, ktorý inhibuje fibrinolýzu (3–4). Tieto deje môžu akcelerovať formáciu trombu po ruptúre fibrózneho obalu nestabilného plaku (1).

Z ďalších elementov detekovaných v plaku sú rozličné typy T lymfocytov, najmä interakcia podtypov zo skupiny CD4⁺ T lymfocytov (Th bunky) sa javí zodpovedná za vývoj nestabilného plaku. Kým Th₁ bunky, charakteri-

zované produkciou interferónu α a IL-12, znižujú proliferáciu hladkých svalových buniek a syntézu matrixu, Th₂ bunky (produkujú IL-4, IL-5 a IL-10) inhibujú rozvoj aterosklerózy možnou inhibíciou apoptózy a down reguláciou Th₁ reakcie.

Pri rozličných statínoch sa dokumentovalo, že znižujú hladinu CRP ako jedného z najdôležitejších rizikových faktorov kardiovaskulárnych príhod a jeho redukcia nezávisí od efektu znižujúceho hladinu lipidov (5). Navyše statíny znižujú sekréciu niektorých cytokínov, ako napríklad IL-1, IL-6, IL-8, tumor nekrotizujúci faktor α alebo MCP-1 a tiež produkciu MMP (6–8). Bola tiež opísaná redukcia cirkulujúcich cytoadhezívnych molekúl (P-selektín, E-selektín, intercelulárna adhezívna molekula 1) po terapii statínom (9).

Trombóza

Opakovane sa v tkanivových kultúrach monocytov/makrofágov, hladkých svalových buniek a endoteliálnych buniek potvrdila účinnosť statínu na zníženie hladiny a redukciu aktivity TF, ktorý iniciuje koagulačnú kaskádu aktivovaním faktorov IX a X. Tento efekt statínov sa potvrdil in vivo na zvieracích modeloch i v klinických štúdiách (7). Na druhej strane statíny znižujú hladinu TFPI (TF pathway inhibitor), potentného antikoagulačného agens, neovplyvňujú však voľný TPFI, a pretože do antikoagulačnej aktivity zasahuje len voľný TPFI, táto molekula má v globálnej antikoagulačnej aktivite statínov len okrajovú úlohu.

Na základe štúdií, ktoré dokázali efekt statínov na protrombínový fragment (F1+2), fibrinopeptid A a trombín-antitrombín III komplexy, statíny signifikantne znižujú trombínovú formáciu (10).

Klinické pozorovania sú nejednotné v opise účinku statínov na hladinu fibrinogénu, dôležitého rizikového faktora pre kardiovaskulárne príhody (11). Prediktory vyššieho rizika ICHS sú tiež faktory VII, VIII a von Willebrandov faktor; i keď literárne údaje o vplyve statínu na tieto molekuly nie sú jednotné, väčšina prác dokazuje priaznivý efekt (12).

Statíny však neovplyvňujú len koaguláciu, ale aj i fibrinolytickú aktivitu. Opakovane boli publikované in vitro štúdie, kde statíny zvyšovali hladinu, aktivitu a syntézu tkanivového plazminového aktivátora a simultánne znižovali hladinu, aktivitu a syntézu inhibítora aktivátora plazminogénu-I (13). V klinických pozorovaniach sa nevyskytujú presvedčivé výsledky o profibrinolytickej aktivite statínov, ako v in vitro štúdiách (12). Klinické štúdie sú ale rozporuplné vzhľadom na zahrňovacie kritériá, typ

statínu, dĺžku trvania liečby a v metodologických postu-
poch.

Endoteliálna dysfunkcia

Endoteliálnu dysfunkciu môžeme definovať ako dys-
balanciu medzi mechanizmami, ktoré sú zodpovedné za
vazokonstrikciu a vazodilatáciu. Od endotelu závislú va-
zorelaxáciu sprostredkúva oxid dusnatý (NO). Účinný-
mi vazokonstrikčnými faktormi sú endotelín 1 (ET-1) a
angiotenzín.

Efekt statínu na NO. NO má protektívnu úlohu
pri ICHS cez jeho vazodilatačný efekt, modifikáciou zá-
palovej odpovede, inhibíciou proliferácie hladkých sval-
ových buniek, znížením aktivity leukocytov a trom-
bocytov. Navyše NO redukuje endoteliálnu expresiu
adhezívnych molekúl, adhéziu monocytov na endotel a
znižuje produkciu IL-6 a IL-8. Zvýšenie produkcie NO,
dané up-reguláciou NO syntázy v endoteli (eNOS), bolo
opísané po liečbe statínom v rozličných experimentálnych
modeloch. Možným vysvetlením tohto efektu je inhibícia
G proteínu a následné zníženie degradácie eNOS mRNA
a tým vyššia hladina a aktivita NO syntázy (14).

Statín a ET-1. ET-1 sa syntetizuje endoteliálnymi bun-
kami a jeho aktivita je opačná ako NO, to znamená, že
stimuluje vazokonstrikciu, vaskulárnu bunkovú prolif-
eráciu a pôsobí ako aktivátor trombocytov. V experi-
mentálnych modeloch spôsobuje aktivácia expresie ET-1
akcelerovanú aterosklerózu (15).

Liečba statínom indukuje down-reguláciu pre-pro ET-
1 mRNA, nie je ale jasné, či je toto priamy efekt statínu
alebo následok zvýšenej produkcie NO (14). Klinicky sa
účinnosť statínu na endoteliálnu dysfunkciu zisťuje mera-
ním prietoku závislej vazodilatácie, pričom tento para-
meter je horší u pacientov s aterosklerózou. Liečba statínom
u pacientov s hyperlipidémiou a ICHS významne zlep-
šuje od prietoku závislú dilatáciu a tento efekt pravdep-
odobne nezávisí od zmeny hladiny lipidov (16).

Oxidatívny stres

Reaktívne formy kyslíka priamo navodzujú degrada-
ciu NO a zhoršujú endoteliálnu dysfunkciu. Navyše oxi-
dované LDL častice zvýšenou akumuláciou cholesterolu
v makrofágoch zvyšujú tvorbu penových buniek a stimu-
lujú trombogénu a zápal. Bolo opísané, že fluvastatín
má aktivitu lapača hydroxylových a superoxidových radi-
kállov a redukuje náchylnosť LDL k oxidácii (17) a ceri-
vastatín vylučuje superoxidové radikály a chráni aktivi-
tu NO (18). Ďalší zo statínov, atorvastatín, znižuje

radikálmi indukovanú lipoperoxidáciu v plazme a zvyšuje
celkový antioxidačný potenciál (19).

Statíny pri včasnej sekundárnej prevencii

Jestvuje neodvratiteľný dôkaz vzhľadom na benefit
liečby statínom u pacientov so stabilnou ICHS, ktorý vy-
chádza z veľkých prospektívnych štúdií 4S (Scandinavian
Simvastatin Survival Study) (20), CARE (Cholesterol and
Recurrent Events) (21) a LIPID (Long-Term Interven-
tion with Pravastatin in Ischemic Disease) (22). Objav
nelipidových účinkov statínov však ihneď nasledovalo
úsilie použiť statíny tiež u menej stabilných pacientov.
Publikovaných bolo niekoľko observačných štúdií, ktoré
poukazovali na priaznivý účinok statínov, nasadených včas
po AKS. Efekt takto začatej liečby v ostatnom čase sle-
dovalo tiež niekoľko prospektívnych (randomizovaných)
klinických štúdií.

Observačné štúdie

Veľká prospektívna kohortná štúdia, ktorá používala
údaje zo Švédskeho registra (Swedish Register of Car-
diac Intensive Care, RIKS-HIA) (23) ukázala, že včasná
liečba statínom u pacientov s akútnym koronárnym
syndrómom sa spája s redukciami jednoročnej mortality
(RR 0,75, $p = 0,001$). Post-hoc analýza dvoch randomi-
zovaných štúdií – GUSTO IIB (Global Use of Strategies
to Open Occluded Coronary Arteries) a PURSUIT (Pla-
telet Glycoprotein IIB/IIIa in Unstable Angina: Recep-
tor Suppression Using Integrilin Therapy) (24) ukázala,
že pacienti s AKS, prepustení z nemocnice a liečení sta-
tínom, mali benefit šesťmesačného prežívania (RR 0,48;
 $p < 0,001$). V štúdiu OPUS/TIMI 16 (Orfiban in Patients
with Unstable Coronary Syndromes/Trombolysis in My-
ocardial Infarction 16) (25) sa redukovala mesačná mor-
talita u pacientov, ktorí užívali lieky na zníženie hladiny
lipidov (RR 0,30; $p < 0,001$). Analýza štúdie SYMPHO-
NY (Sibrafiban Versus Aspirin to Yield Maximum Pro-
tection from Ischemic Heart Events Post-Acute Coro-
nary Syndromes) (26) poukázala na nižšiu mortalitu
v statínovej skupine pacientov v priebehu troch mesiacov
(RR 0,58; $p < 0,05$). Podskupinová analýza štúdie PRI-
SM (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome
Management) (27) dokázala lepšiu prognózu pacientov
liečených statínom, v porovnaní s pacientami bez statí-
nu; prekvapivo najhoršiu prognózu v tejto analýze mali
pacienti, ktorým prerušili liečbu statínom po prijatí
na hospitalizáciu pre AKS. Včasné použitie statínu u AKS
sa spájalo s redukciami hospitalizačnej mortality v MITRA

registri (Maximized Individual Therapies in Acute Myocardial Ischemia) (28). Tiež sa dokázalo, že terapia statínom znižuje uvoľňovanie kardiošpecifických markerov u pacientov, ktorí podstupujú perkutánnu koronárnu intervenciu (PKI) (29).

Randomizované štúdie

V ostatnom čase bolo publikovaných niekoľko randomizovaných štúdií, ktoré sa zaoberajú včasným nasadením statínu po AKS. Prehľad a výsledky primárneho cieľového ukazovateľa sú zhrnuté v **tabuľke 1**.

Pravastatin Turkish Trial (PTT) (30) bola malá štúdia, ktorá sledovala 150 pacientov s akútnym infarktom myokardu, randomizovaných k podaniu pravastatínu 40 mg do šesť hodín od prijatia do nemocnice alebo bez hypolipidemickej liečby. Všetkých pacientov liečili venóznou trombolýzou. Po šiestich mesiacoch nebol rozdiel v mortalite, ale v pravastatínovej skupine bol nižší výskyt rekurentných ischemických príhod v porovnaní s placebovou skupinou.

V Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) (31) štúdiu bolo randomizovaných 3 086 pacientov s nestabilnou angínou pectoris (NAP) alebo non-Q infarktom myokardu, ktorým nasadili atorvastatín 80 mg vs placebo v rozsahu 24 – 96 hodín po prijatí do nemocnice. Liečba trvala 16 týždňov. Riešitelia tejto štúdie preukázali 16 % redukcii relatívneho rizika v kombinovanom cieľovom ukazovateli (smrť, opakovaný nefatálny IM, resuscitačný kardiálny atak a opakovaná hospitalizácia pre NAP) (14,8 % vs. 17,4 %; RR 0,84; p = 0,048). Tento benefit spôsobil predovšetkým nižší výskyt rekurentnej ischemie v priebehu rehospitalizácie (6,2 vs. 8,4 %; RR 0,74; P = 0,02). Limitáciou tejto štúdie bolo zaradenie výhradne konzervatívne liečených pacientov; vyraďovacím kritériom bola akákoľvek realizovaná či plánovaná koronárna intervencia.

V Fluvastatin on Risk Diminishing After Acute Myocardial Infarction (FLORIDA) štúdiu (32) bolo randomizovaných 540 pacientov s akútnym infarktom myokardu s fluvastatínom alebo placebo v rozsahu 14 dní od prijatia. Primárnym cieľovým ukazovateľom bola redukcia kardiálnej ischemie sledovaná ambulatným Holter monitoringom. V tejto štúdiu nebol rozdiel v jednoročnej mortalite, záchyte ischemie a výskyte kardiovaskulárnych príhod (MACE; major adverse cardiac events).

V Lipid-Coronary Artery Disease (L-CAD) štúdiu (33), ktorá bola primárne upravovaná na preukázanie efektu pravastatínu na angiografickú regresiu aterosklerózy, bolo randomizovaných 126 pacientov, ktorí podstúpili PKI pre AKS a dostali 20 – 40 mg pravastatínu (s alebo bez cholestyramínu a/alebo kyseliny nikotínovej) alebo štandardnú liečbu ambulatným lekárom. Pacientov zaradili pri prepustení z nemocnice. Po dvoch rokoch sledovania bol výskyt MACE u menšieho počtu pacientov v pravastatínovej vetve v porovnaní s kontrolnou skupinou (OR 0,28; p = 0,005).

V Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) (34) bolo zaradených 1 677 pacientov, ktorí podstúpili prvú PKI kvôli stabilnej námahovej angíne, NAP alebo tichej ischemii. Pacientov randomizovali na užívanie fluvastatínu 40 mg dvakrát denne alebo placebo priemerne za 2,7 dňa po výkone. V „statínovej“ skupine bol výskyt MACE významne redukovaný (21,4 % vs 26,7 %; RR 0,78; p = 0,01) v mediáne sledovania 3,9 roka.

V PROVE-IT TIMI 22 (The Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) štúdiu (35), bolo randomizovaných 4 162 pacientov v rozsahu 10 dní od prijatia do nemocnice kvôli AKS, kde jedna skupina pacientov dostala pravastatín v dávke 40 mg/deň (štandardná terapia) a druhá atorvastatín 80 mg/deň (intenzívna terapia). Po dvoch rokoch sledovania bol výskyt MACE signifikantne nižší u pacientov na intenzívnej terapii atorvastatínom (22,4 % vs 26,3 %; respektíve RR 0,84; p = 0,005).

Tabuľka 1 Randomizované štúdie so včasným podaním statínov pri akútnom koronárnom syndróme

Table 1 Randomised studies with early dose of statins in acute coronary syndrome

Štúdie (Studies)	Počet pacientov (Number of patients)	Čas randomizácie (dni) (Time of randomisation in days)	Skúšaný liek (Tested drug)	Primárny endpoint (Primary end-point)	p
FLORIDA (50)	540	14	fluvastatín/placebo (<i>Fluvastatin</i>)	Ischémiá (<i>Ischaemia</i>)	n. s.
MIRACLE (31)	3 086	1 – 4	atorvastatín/placebo (<i>Atorvastatin</i>)	MACE	RR 0,84, p = 0,048
PROVE-IT (35)	4 162	10	atorvastatín/pravastatín (<i>Atorvastatin/Pravastatin</i>)	MACE	RR 0,84, p = 0,005
A to Z (37)	4 497	5	simvastatín/placebo (<i>Simvastatin</i>)	MACE	n.s.
PACT (36)	3 408	1	pravastatín/placebo (<i>Pravastatin</i>)	MACE	n.s.
PRINCESS (38)	3 600	2	cerivastatín/placebo (<i>Cerivastatin</i>)	MACE	n.s.

MACE – kardiovaskulárne príhody (*Major adverse cardiac events*), n. s. – bez štatistickej významnosti (*Without statistical significance*)

V Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) štúdiu (36) sa testoval efekt pravastatínu, nasadeného do 24 hodín od začiatku príznakov u pacientov s AKS. Plánom štúdie bolo zaradiť 10 000 pacientov, avšak štúdiu predčasne ukončili. Celkovo bolo randomizovaných 3 408 pacientov, ktorí boli liečení pravastatínom od 20 mg do 40 mg alebo placebom. Po 30-dňovom sledovaní nebol signifikantný rozdiel vo výskyte závažných komplikácií medzi skupinami.

V ďalšej štúdiu A to Z trial (37) sa porovnávala včasná intenzívna terapia a oneskorená štandardná terapia simvastatínom u pacientov s AKS. V rozsahu piatich dní od nástupu symptómov bolo celkovo randomizovaných 4 497 pacientov, liečených simvastatínom 40 mg denne jeden mesiac a následne 80 mg denne alebo placebom štyri mesiace a následne 20 mg simvastatínu denne. V tejto štúdiu nebol signifikantný rozdiel výskytu MACE medzi intenzívnou a oneskorenou skupinou v rozsahu dvoch rokov.

V Prevention of Ischemic Events by Early Treatment of Cerivastatin Study (PRINCESS) štúdiu (38) pacienti boli randomizovaní na liečbu cerivastatínom alebo placebom v rozsahu 48 hodín od prijatia do nemocnice s AKS. Štúdiu predčasne ukončili pre stiahnutie cerivastatínu z trhu. Podľa údajov získaných sledovaním 3 600 pacientov počas 4,5 mesiaca nebol významný rozdiel vo výskyte MACE.

Možno konštatovať, že tieto prospektívne štúdie ukazujú bezpečnosť a v niektorých oblastiach aj benefit liečby včasného podania statínu po AKS (**tabuľka 1**). Treba však upozorniť, že tieto štúdie boli designované ako včasná (v niektorých prípadoch veľmi včasná) sekundárna prevencia a nie ako kauzálna terapia AKS. Vo všetkých uvedených štúdiách pacientov randomizovali minimálne niekoľko hodín, ale väčšinou niekoľko dní po prijatí do nemocnice. Počas tejto dlhšej časovej periódy je už väčšina pacientov klinicky stabilizovaných. V súvislosti s opísanou patogenézou vulnerabilného plaku a s mechanizmami pleiotropných účinkov statínov, sa relevantné použitie týchto liekov javí nielen pri sekundárnej prevencii, ale priamo pri liečbe AKS, teda skutočne u nestabilných pacientov.

Statíny pri liečbe AKS

Pleiotropné účinky statínov môžu ovplyvniť patogenetické cesty rozvoja vulnerabilného plaku a tým vývoja AKS. Statíny môžu signifikantne zvyšovať stabilizáciu plakov, redukovať formáciu trombu a akcelerovať fibrinolýzu. Preto je úplne oprávnené skúmať možný sľubný efekt

liečby statínov v čase nestability koronárneho riečiska a hodnotiť podanie statínu priamo v prvej línii liečby AKS spolu s aspirínom.

Experimentálne štúdie

Opakovane sa dokázalo, že liečba statínom u pokusných zvierat pred vznikom myokardiálnej ischémie redukuje ischemicko-reperfúzne poškodenie. Už v roku 1999 Lefer a spol. (39) demonštrovali na modeli izolovaného potkanieho srdca kardioprotektívny efekt simvastatínu, podaného pred indukovanou ischémiou. Simvastatín inhiboval interakciu leukocyty-endotel a zlepšoval kontraktívne parametre. Ueda a spol. (40) objavili, že liečba pravastatínom znižuje veľkosť infarktu po experimentálne indukovanej ischémii u potkanov s hypercholesterolémiou. V ďalšej práci Lefer a spol. (41) ukázali redukcii infarktového ložiska po simvastatínovej liečbe na modeli diabetickej myši; súčasne zistili, že tento protektívny efekt minimálne čiastočne vyvolá stimulácia eNOS a zvýšená produkcia NO.

Kým všetky uvedené experimentálne štúdie dokazujú pozitívny vplyv profylaktickej terapie, nedávajú odpoveď, či pacienti s AKS môžu mať benefit z podania statínu po objavení sa symptómov ischémie či pred reperfúziou. Bauersachsovi a spol. (42) sa nepodarilo preukázať zníženie veľkosti experimentálneho infarktu, keď sa statín podával 24 hodín od vzniku ischémie, teda podobne, ako vo väčšine opísaných klinických štúdií. Pravdepodobne prvú štúdiu, ktorá poukázala na signifikantný benefit statínu podaného okamžite po navodení ischémie, publikovali Hayashidani a spol. (43). Opísali nižšiu mortalitu myši po ligácii koronárnej artérie a následne podaného fluvastatínu. Navyše fluvastatín v tejto štúdiu znížil remodeláciu ľavej komory, znížil incidenciu srdcového zlyhávania a redukoval aktivitu MMP. Bell a Yellon (44) demonštrovali benefit atorvastatínu na experimentálnom modeli izolovaného perfundovaného srdca myši, kde atorvastatín redukoval ischemicko-reperfúzne poškodenie, keď sa pridol do perfúzneho roztoku. Tieto výsledky in vitro úspešne potvrdili in vivo Wolfrum a spol. (45) v experimente s laboratórnymi potkanmi; podávali simvastatín intavenózne tri minúty pred obnovením prietoku ligovanou koronárnou artériou. Simvastatín redukoval infarktové ložisko o 42 %. Rýchla aktivácia eNOS aktivity však prinajmenšom čiastočne sprostredkúva PI 3-kináza/Akt cestou, ktorá umožňuje fosforyláciu eNOS v rozsahu minút (44, 45).

Tieto dve posledné štúdie poukazujú na ďalšie aspekty okamžitého efektu statínov: akútne zvýšenie eNOS akti-

vity pravdepodobne nesúvisí so stabilizáciou eNOS mRNA. Na stabilizáciu eNOS mRNA je potrebná hladina statínu niekoľko hodín, ako sa dokázalo na bunkovej kultúre (46).

Doteraz boli publikované len ojedinelé klinické práce, ktoré sa zaoberali účinkom statínu v prvej línii liečby pacientov s AKS. V našej malej prospektívnej štúdií 44 konšekutívnych pacientov s AKS bez ST elevácií ihneď po prijatí na hospitalizáciu randomizovali na podanie 0,3 mg cerivastatínu alebo štandardnú liečbu bez statínu (47). Už po 24 hodinách po iniciačnej dávke statínu sa zistila signifikantná redukcia hladiny CRP a IL-6 u pacientov v cerivastatínovej skupine v porovnaní so skupinou bez statínu. Na druhej strane hladina IL-8 nebola v cerivastatínovej skupine ovplyvnená. Tousoulis a spol. (48) randomizovali ihneď po prijatí 47 pacientov s AKS bez elevácie ST na liečbu atorvastatínom 10 mg, alebo liečbu bez statínov. Po šiestich týždňoch sledovania pozorovali nezmenenú hladinu MCP-1 a VCAM v atorvastatínovej skupine, kým v kontrolnej skupine sa hladiny týchto faktorov významne zvýšili. Tousoulis a spol. (48) nepozorovali medzi skupinami rozdiel v hladine TNF α a na rozdiel od nás ani v hladine IL-6. Sľubné výsledky včas začatej liečby statínom boli pre nás dôvodom na zorganizovanie štúdie FACS (Fluvastatin in the Therapy of Acute Coronary Syndrom) (49). V tejto multicentrickej, randomizovanej, dvojito-zaslepanej, placebo kontrolovanej štúdií, ktorá v súčasnosti prebieha, sa sleduje 30-dňový efekt liečby fluvastatínom v dávke 80 mg podanom ihneď po prijatí na hospitalizáciu kvôli AKS. Očakávame zaradenie 1 000 pacientov s AKS (s eleváciami ST alebo bez). Primárnym cieľovým ukazovateľom je ovplyvnenie zápalových markerov (CRP a IL-6) a pregnancy-associated plasma proteínu A (PAPP-A). Sekundárnym cieľovým ukazovateľom je 30-dňový a jednoročný výskyt MACE.

Záver

Statíny patria medzi lieky, ktoré sa používajú na zníženie hladiny lipidov. Sú vysoko efektívne u pacientov s hypercholesterolémiou a ICHS pri primárnej a sekundárnej prevencii. Ich účinnosť pri sekundárnej prevencii sa dokázala v prvých veľkých klinických štúdiách pri stabilnej ICHS, kde sa liečba statínom začala niekoľko mesiacov po AKS. Neskôr sa objavili dôkazy o pozitívnom efekte liečby statínom aj u pacientov s normálnou alebo nízkou hladinou cholesterolu, a to poukazovalo na možný „nelipidový“ účinok. Objavenie pleiotropných účinkov statínov otvorilo nové možnosti skúmania liečby statínom

a v ostatnom čase niekoľko publikovaných randomizovaných štúdií dokázalo bezpečnosť a v niektorých prípadoch tiež efektívnosť včasnej liečby statínom u pacientov po AKS. Rozšírením vedomostí o pleiotropných účinkoch statínov spolu so zlepšeným pochopením patogenézy nestabilného plaku posúvajú úvahy o indikácii k začatiu terapie statínom do rannej fázy pri objavení sa prvých symptómov AKS. Posledné experimentálne práce a prvé klinické štúdie prinášajú sľubné výsledky kardioprotektívneho efektu pri podaní statínu v prvej línii pri terapii AKS. Na potvrdenie potrebujeme veľké randomizované štúdie, ale už podľa dostupných údajov majú statíny veľkú šancu stať sa piliérom súčasnej terapie AKS spolu s aspirínom.

Literatúra

1. Aikawa M, Libby P. The vulnerable atherosclerotic plaque: pathogenesis and therapeutic approach. *Cardiovasc Pathol* 2004;13:125–138.
2. Shah PK, Falk E, Badimon JJ, et al. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation* 1995;92:1565–1569.
3. Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM, et al. Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:2839–2843.
4. Lupu F, Bergonzelli GE, Heim DA, et al. Localization and production of plasminogen activator inhibitor-1 in human healthy and atherosclerotic arteries. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1090–1100.
5. Albert MA, Danielson E, Rifai N, et al. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *Jama* 2001;286:64–70.
6. Ikeda U, Shimpo M, Ohki R, et al. Fluvastatin inhibits matrix metalloproteinase-1 expression in human vascular endothelial cells. *Hypertension* 2000;36:325–329.
7. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation* 2001;103:276–283.
8. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, et al. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001;103:926–933.
9. Niwa S, Totsuka T, Hayashi S. Inhibitory effect of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on the expression of adhesion molecules on human monocyte cell line. *Int J Immunopharmacol* 1996;18:669–675.
10. Holscherhmann H, Hilgendorff A, Kemkes-Matthes B, et al. Simvastatin attenuates vascular hypercoagulability in cardiac transplant recipients. *Transplantation* 2000;69:1830–1836.
11. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986;2(8506):533–537.

12. Krysiak R, Okopien B, Herman Z. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on coagulation and fibrinolysis processes. *Drugs* 2003;63:1821–1854.
13. Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO. Lipid-independent effects of an estrogen-statin combination: inhibition of expression of adhesion molecules and plasminogen activator inhibitor-1 in human endothelial cell cultures. *Climacteric* 2001;4:209–214.
14. Tsiara S, Elisaf M, Mikhailidis DP. Early vascular benefits of statin therapy. *Curr Med Res Opin* 2003;19:540–556.
15. Barton M, Lattmann T, d'Uscio LV, et al. Inverse regulation of endothelin-1 and nitric oxide metabolites in tissue with aging: implications for the age-dependent increase of cardiorenal disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36(5 Suppl 1):S153–S156.
16. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, et al. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation* 1999;99:3227–3233.
17. Suzumura K, Yasuhara M, Tanaka K, et al. An in vitro study of the hydroxyl radical scavenging property of fluvastatin, and HMG-CoA reductase inhibitor. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1999;47:1010–1012.
18. Kalinowski L, Dobrucki LW, Brovkovich V, et al. Increased nitric oxide bioavailability in endothelial cells contributes to the pleiotropic effect of cerivastatin. *Circulation* 2002;105:933–938.
19. Fuhrman B, Koren L, Volkova N, et al. Atorvastatin therapy in hypercholesterolemic patients suppresses cellular uptake of oxidized-LDL by differentiating monocytes. *Atherosclerosis* 2002;164:179–185.
20. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934):1383–1389.
21. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001–1009.
22. 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;339:1349–1357.
23. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *Jama* 2001;285:430–436.
24. 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(9262):1063–1068.
25. Cannon CP, McCabe CH, Bentley J, et al. 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* 2001;37(Suppl. A):334A. Abstract 831-2.
26. Newby LK, Kristinsson A, Bhapkar MV, et al. Early statin initiation and outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;287:3087–3095.
27. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, et al. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:1446–1452.
28. Schiele R, Gitt AK, Heer T. Early statin use in acute myocardial is associated with a reduced hospital mortality: results of the Mitra-2 (abstract). *Circulation* 2000;102(Suppl. 2):II-435. Abstract 2117.
29. Veselka J, Procházková Š, Duchoňová R, et al. Procedural Statin therapy reduces the risk and extent of cardiac biomarkers release following Heart Vessels 2006 21:146–151.
30. Kayikcioglu M, Turkoglu C, Kultursay H, et al. The short term results of combined use of pravastatin with thrombolytic therapy in acute myocardial infarction (abstract). *Circulation* 1999;100(Suppl 1):I-303. Abstract 1586.
31. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711–1718.
32. Liem AH, van Boven AJ, Veeger NJ, et al. Effect of fluvastatin on ischaemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. *Eur Heart J* 2002;23:1931–1937.
33. Arntz HR, Agrawal R, Wunderlich W, 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;86:1293–1298.
34. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *Jama* 2002;287:3215–3222.
35. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504.
36. Thompson PL, Meredith I, Amerena J, et al. 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;148:e2.
37. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, 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.
38. Wright RS. PRINCESS: PRvention of Ischemic eveNts by early teatment of CERivaStatin after acute myocardial infarction. *ESC Congress 2004:FP1914*.
39. Lefer AM, Campbell B, Shin YK, et al. Simvastatin preserves the ischemic-reperfused myocardium in normocholesterolemic rat hearts. *Circulation* 1999;100:178–184.
40. Ueda Y, Kitakaze M, Komamura K, 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;34:2120–2125.
41. Lefer DJ, Scalia R, Jones SP, et al. HMG-CoA reductase inhibition protects the diabetic myocardium from ischemia-reperfusion injury. *Faseb J* 2001;15:1454–1456.
42. Bauersachs J, Galuppo P, Fraccarollo D, et al. 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;104:982–985.
43. Hayashidani S, Tsutsui H, Shiomi 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;105:868–873.
44. 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;41:508–515.
45. Wolfrum S, Dendorfer A, Schutt M, et al. Simvastatin acutely reduces myocardial reperfusion injury in vivo by activating the phosphatidylinositide 3-kinase/Akt pathway. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44:348–355.
46. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998;97:1129–1135.
47. Ostadal P, Alan D, Hajek P, 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;246:45–50.
48. Tousoulis D, Antoniadou C, Katsi V, et al. The impact of early administration of low-dose atorvastatin treatment on inflammatory process, in patients with unstable angina and low cholesterol level. *Int J Cardiol* 2006 Apr 28;109:48–52.
49. Ostadal P, Alan D, Hajek P, et al. Fluvastatin in the therapy of acute coronary syndrome: Rationale and design of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (The FACS Trial). *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2005 Mar 24;6:4.
50. Liem AH, van Boven AJ, Veeger NJ, et al. Effect of fluvastatin on ischaemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. *Eur Heart J* 2002;23:1931–1937.