

Intenzívna liečba atorvastatínom – správna voľba u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom

M. Gajdoš, R. Uhliar

Súhrn

V súčasnosti niet pochybností o vysokej účinnosti statínov v sekundárnej prevencii ischemickej choroby srdca. Pokles kardiovaskulárneho rizika je výraznejší pri včasnom začiatku a dlhodobom podávaní vysokých dávok vysoko účinných statínov (intenzifikovaná statínová liečba). Medicína dôkazov potvrdzuje tento prístup u špecifickej podskupiny pacientov s akútnym koronárnym syndrómom, pričom výsledky vykonaných prospektívnych kontrolovaných štúdií účinnosti rôznych statínov u týchto pacientov vedú k jednoznačnej preferencii včasného a dlhodobého podávania atorvastatínu v maximálnej dávke 80 mg denne.

Kľúčové slová

ateroskleróza – statíny – akútny koronárny syndróm – atorvastatín

Summary

An intensive treatment with atorvastatin – the correct choice in patients with acute coronary syndrome. At present, there is no doubt about high efficacy of statins in the secondary prevention of ischemic heart disease. Cardiovascular risk reduction is more pronounced with early treatment initiation and long-term administration of high doses of highly effective statins (intensified statin therapy). Furthermore, evidence-based medicine recommends this approach in a specific subgroup of patients with acute coronary syndrome. The results of completed prospective controlled studies on efficacy of various statins in these patients lead to clear preference of early and long-term administration of atorvastatine in the maximum dose of 80 mg daily.

Keywords

atherosclerosis – statins – acute coronary syndrome – atorvastatin

ÚVOD

Na vzniku a progresii aterosklerózy sa podieľa veľké množstvo rizikových faktorov. Jednoznačne potvrdená závislosť medzi stúpajúcou hladinou cholesterolu, resp. LDL-cholesterolu (LDL-C) a stúpajúcou kardiovaskulárnou morbiditou a mortalitou, zaraďuje cholesterol medzi najzávažnejšie z nich. Aj v súčasnosti akceptovaná Rossova etiopatogenetická teória rozvoja aterosklerózy „Response to injury“, ktorá dynamicky spája procesy vlastnej aterogenézy, endotelovej dysfunkcie, trombogenézy a proliferácie, resp. zápalu, zdôrazňuje rozhodujúci význam LDL-C ako dôležitého spúšťača a akcelerátora patologickej dysbalancie vo vzájomných, množstvom mediátorov a modulátorov sprostredkovaných, vzťahoch medzi leukocyty, monocytmi, krvnými doštič-

kami a cievnymi endotelovými a hladkými svalovými bunkami, s následným rozvojom aterosklerotického plaku [1–4].

Podávanie statínov, ktoré sú podľa medicíny dôkazov v prevencii aterosklerózy a jej komplikácií najúčinnjšou farmakologickou skupinou spomedzi hypolipidemík, je štandardnou súčasťou medzinárodných odborných odporúčaní [5,6]. Ukazuje sa, že na preventívnom účinku statínov sa s veľkou pravdepodobnosťou podieľajú aj ich **pleiotropné účinky** [3,7–9]. Úloha ďalších skupín hypolipidemík je skôr doplnková. Fibráty je vhodné použiť v prvej línii len u pacientov s ťažkou hypertriacylglycerolemiou, resp. ako náhradnú liečbu v prípade intolerancie alebo kontraindikácie podávania statínov. Triacylglyceroly účinne znižuje aj kyselina nikotínová a omega-3 mastné kyseliny, podávanie

fibrátov alebo kyseliny nikotínovej, resp. jej derivátov zvažujeme aj u pacientov s nízkymi koncentraciami HDL-C. Kombinovanú liečbu (pridanie fibrátu alebo ezetimibu k statínu) môžeme zväžiť v prípade nedostatočnej účinnosti agresívnej (intenzifikovanej) statínovej terapie [5,6], o účinnosti týchto kombinácií v zmysle redukcie kardiovaskulárneho rizika však nemáme dostatok jednoznačných dôkazov [10,11]. Navyše, kontroverzne vyznievajú aj výsledky niektorých klinických štúdií, v ktorých pridanie pactimibu [12], resp. pridanie ezetimibu [13] k základnej liečbe statínom, nezastavilo progresiu aterosklerózy na koronárných artériách [12], ani nespomalilo progresiu pomeru hrúbky intima/média na karotídach [13]. Naopak, v podobne usporiadaných klinických štúdiách podávanie vysokých

dávok atorvastatínu [14], resp. rosuvastatínu [15,16] zastavilo, resp. u časti pacientov viedlo až k regresii aterosklerotických plátov na koronárnych artériách [14,15] a zastavilo aj progresiu pomeru hrúbky intima/média na karotidách [16].

V **sekundárnej prevencii** chronickej ischemickej choroby srdca (vrátane pacientov s prekonaným infarktom v minulosti) **sú statíny hypolipidemikom prvej voľby** [5,6], pričom pri výbere statínu je vhodné **uprednostniť podávanie atorvastatínu vo vysokých dávkach** z nasledovných dôvodov:

- atorvastatín, spolu s rosuvastatínom, majú **výrazne vyššiu hypolipidemickú účinnosť** v porovnaní s inými dostupnými statínmi [17,18], čo ich najmä u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom favorizuje z hľadiska **najvyššieho potenciálu dosahovania odporúčaných cieľových hodnôt celkového cholesterolu pod 4,5 mmol/l a LDL-cholesterolu pod 2,0 mmol/l [5], resp. 1,8 mmol/l** [6,19]
- v klinických štúdiách bola potvrdená výrazne **vyššia redukcia kardiovaskulárneho rizika po podávaní intenzifikovanej statínovej terapie**, reprezentovanej vyššími dávkami atorvastatínu v porovnaní s jeho základnou dávkou 10 mg denne [20–22], alebo inými, menej účinnými statínmi [22,23]
- pri dodržaní indikácií a kontraindikácií bol potvrdený **výborný bezpečnostný profil atorvastatínu** v celej jeho používanej terapeutickej šírke [24,25], dokonca **aj u podskupiny**

pacientov so steatohepatídou pri metabolickom syndróme [26].

STATÍNY A AKÚTNY KORONÁRNÝ SYNDRÓM (AKS)

Statíny sú aj nevyhnutnou súčasťou farmakologickej liečby pacientov s AKS, kde preferujeme **včasné podávanie** (1 – 4 dni od začiatku hospitalizácie pre AKS) intenzifikovanej liečby statínom, dokonca **bez ohľadu na aktuálnu koncentráciu cholesterolu** [6,27–30]. Pri výbere statínu vychádzame najmä z výsledkov prospektívnych kontrolovaných klinických štúdií cielene zameraných na vyhodnotenie účinnosti včasného začiatku a ďalšieho dlhodobého podávania statínov u týchto pacientov (tab. 1). Atorvastatín, podávaný vo vysokej dávke v štúdiu MIRACL (bez ohľadu na vstupnú hladinu LDL-C), významne redukoval primárny kombinovaný ukazovateľ (smrť, nefatálny infarkt myokardu, zástava srdca, symptomatická ischemia) u pacientov s AKS (tab. 1), pričom aj pri samostatnom vyhodnotení jednotlivých príhod bolo v atorvastatínovej skupine riziko vzniku symptomatických srdcových ischemií s potrebou náhle rehospitalizácie v porovnaní s placebom nižšie o 26 % ($p < 0,02$). Efekt podávania atorvastatínu sa začal prejavovať už po štyroch týždňoch jeho podávania [31]. Významná redukcia v primárnom sledovanom ukazovateli (smrť, nefatálny infarkt myokardu, náhla cievna mozgová príhoda, potreba revascularizácie a potreba hospitalizácie z dôvodu nestabilnej angíny pectoris)

v prospech vysokej dávky atorvastatínu v porovnaní s pravastatínom, bola zaznamenaná aj v klinickej štúdiu PROVE IT (tab. 1), pričom tento účinok sa začal prejavovať už po 30 dňoch podávania a bol potvrdený aj po štyroch mesiacoch sledovania [32,33]. **Z uvedenej liečby najviac profitovali pacienti s NSTEMI** (redukcia rizika 21 %) a pacienti s **nestabilnou angínou pectoris** (16 %) [34]. Fluvastatín v maximálnej dávke v porovnaní s placebom, neovplyvnil v klinickej štúdiu FLORIDA výskyt ischemie v krátkodobom ani dlhodobom sledovaní (tab. 1). V post-hoc analýze sa ukázal vo fluvastatínovej skupine štatisticky nevýznamný trend v zmysle redukcie výskytu nových kardiovaskulárných príhod [35]. Výsledky Z fázy štúdie A to Z po 24 mesiacoch trvania iba naznačili štatisticky nevýznamnú tendenciu redukcie sledovaného primárneho ukazovateľa (kardiovaskulárna smrť, nefatálny AKS a mozgová porážka) v prospech skorej a intenzívnej liečby simvastatínom (tab. 1), pričom nebol zaznamenaný žiadny rozdiel vo včasnej redukcii výskytu primárneho ukazovateľa (po štyroch mesiacoch) [36]. Ani včasné podávanie pravastatínu významne neovplyvnilo výskyt kombinovaného primárneho cieľa (smrť, srdcový infarkt a hospitalizácia pre nestabilnú angínu pectoris) po 30 dňoch podávania pacientom s AKS (tab. 1) [37].

DISKUSIA

Prospektívne klinické štúdie potvrdili prínos včasného a dlhodobého podávania intenzifikovanej statínovej liečby

Tab. 1. Kontrolované klinické štúdie účinnosti podávania statínov pacientom s akútnym koronárnym syndrómom.

Štúdia (odkaz)	Intervencia (mg/deň)	Začiatok liečby do	Počet pacientov	Dĺžka sledovania	Redukcia rizika*	p
MIRACL [31]	A80 vs placebo	24 – 96 hodín	3 086	4 mesiace	16 %	0,048
PROVE IT [32–34]	A80 vs P40 mg	10 dní	4 162	4 mesiace	19 %	0,03
				2 roky	16 %	0,005
FLORIDA [35]	F80 vs placebo	8 dní	540	1 rok	8 %	ns
A to Z [36]	S40/80 vs placebo/S20	5 dní – 4 mesiace	4 497	2 roky	11 %	ns
PACT [37]	P20/40 vs placebo	24 hodín	3 408	1 mesiac	6,4 %	ns

A: atorvastatín, P: pravastatín, F: fluvastatín, S: simvastatín, *primárny cieľ štúdie

pri AKS. Zároveň však ukázali, že **účinnosť podávaných statínov je rôzna**, pričom rozdiely v redukcii včasnej, strednej a dlhodobej úmrtnosti a/alebo výskytu závažných kardiovaskulárnych príhod po AKS sú výrazné a závisia od druhu podávaného statínu, jeho dávky i času, kedy bol po vzniku AKS po prvýkrát pacientom podaný.

Krátkodobá a strednodobá účinnosť

Včasné **podávanie vysokých dávok fluvastatínu, simvastatínu ani pravastatínu nezabezpečilo očakávanú redukcii úmrtnosti a/alebo výskytu závažných kardiovaskulárnych príhod vo včasnom ani v strednom období po vzniku AKS** [35–37]. Redukcia týchto ukazovateľov bola naznačená už štyri týždne po vzniku AKS a potvrdená po 4 mesiacoch pri podávaní maximálnej dávky atorvastatínu [31], pričom v porovnaní s pravastatínom v ďalšej štúdii, sa rozdiel účinnosti v prospech atorvastatínu jednoznačne prejavil už po štyroch týždňoch [33,34].

Dlhodobá účinnosť

Fluvastatín nevedol k významnej redukcii úmrtnosti a/alebo výskytu závažných KVP ani po jeho ročnom podávaní v maximálnej dávke, naznačený bol len štatisticky nevýznamný trend k zníženiu kardiovaskulárnych príhod [35]. Benefit podávania maximálnej dávky **simvastatínu** sa začal prejavovať až po 8 mesiacoch podávania, významná redukcia kombinovaného ukazovateľa zaznamenaná po 24 mesiacoch jeho podávania išla však aj na úkor **bezpečnosti liečby**. Zaznamenaný bol vysoký výskyt **myopatie**, spojenej s viac ako 10-násobným zvýšením aktivity kreatínkinázy [36]. Navyše, vzhľadom na vysoké bezpečnostné riziko, **FDA v súčasnosti neodporúča simvastatín v dávke 80 mg denne používať** [38]. Naopak, včasné podávanie **atorvastatínu po AKS v maximálnej dávke zabezpečilo najvýznamnejšiu redukcii úmrtnosti a/alebo výskytu závažných kardiovaskulárnych príhod aj z dlhodo-**

bého hľadiska (18 – 36 mesiacov), navyše jeho podávanie bolo veľmi **bezpečné** [32].

Prioritu dlhodobého podávania atorvastatínu v dávke 80 mg u týchto pacientov potvrdili aj výsledky observačnej štúdie, v ktorej sa ukázalo, že **zníženie dávky atorvastatínu alebo jeho nahradenie iným statínom, bolo spojené s významným 2,7-násobným zvýšením incidencie nových klinických príhod** ($p = 0,004$) [39].

ZÁVER

Z uvedených výsledkov vyplýva, že dlhodobá liečba atorvastatínom vo vysokej dávke (80 mg/deň), začatá čo najskôr po vzniku AKS, a to bez ohľadu na vstupné hodnoty cholesterolu, prináša v porovnaní s inými statínmi týmto pacientom jednoznačne najvyšší benefit v zmysle významnej redukcii nových aterosklerotických komplikácií. Bezodvodné nepodanie alebo vynechanie uvedenej liečby, znižovanie dávkovania, alebo náhrada atorvastatínu iným statínom významne poškodzuje pacienta s AKS.

Literatúra

1. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl A): A2–A11.
2. Fuster V. Mechanism leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90(4): 2126–2146.
3. Libby P, Aikawa M. New insights into plaque stabilisation by lipid lowering. *Drugs* 1998; 56 (Suppl 1): 9–13.
4. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115–126.
5. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007; 28(19): 2375–2414.
6. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32(14): 1769–1818.
7. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 1996; 348(9034): 1079–1082.

8. Piskur JR, Stone NJ. Statins as cardioprotective agents. In: Protection across the cardiovascular continuum: What can be done for patients at risk? Medical World Business Press/Publication 2002: 24–28.
9. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352(1): 20–28.
10. Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. *Ann Intern Med* 2009; 151(9): 622–630.
11. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC et al. Effect of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1563–1574.
12. Nissen SE, Tuzcu EM, Brewer HB et al. Effect of ACAT inhibition on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354(12): 1253–1263.
13. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358(14): 1431–1443.
14. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(9): 1071–1080.
15. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295(13): 1556–1565.
16. Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA et al. Effects of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297(12): 1344–1353.
17. Jones P, Kafonek S, Laurora I et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES study). *Am J Cardiol* 1998; 81(5): 582–587.
18. Schuster H. Effects of switching to rosuvastatin from atorvastatin or other statins on achievement of international low-density lipoprotein cholesterol goals: MERCURY trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (Suppl A): 227A.
19. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110(2): 227–239.
20. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR et al. Treatment with atorvastatin to the national cholesterol educational program goal versus “usual” care in secondary heart disease prevention (GREACE). *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 220–228.
21. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352(14): 1425–1435.
22. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration.

Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753): 1670-1681.

23. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294(19): 2437-2445.

24. Newman CB, Palmer G, Silbershatz H et al. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients. *Am J Cardiol* 2003; 92(6): 670-676.

25. Newman C, Tsai J, Szarek M et al. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived of a 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol* 2006; 97(1): 61-67.

26. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376: 1916-1922.

27. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D et al. Task Force for Diagnosis and treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28(13): 1598-1660.

28. Hulten E, Jackson JL, Douglas K et al. The effects of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized con-

trolled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166(17): 1814-1821.

29. Van de Werf F, Bax J, Betriu A et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction on the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29(23): 2909-2945.

30. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008; 178(5): 576-584.

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(13): 1711-1718.

32. 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(15): 1495-1504.

33. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH et al. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Col Cardiol* 2005; 46(8): 1405-1410.

34. Ray KK, Cannon CP. Early time to benefit with intensive statin treatment: could it be the pleiotropic effects? *Am J Cardiol* 2005; 96 (Suppl 5A): 54F-60F.

35. 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(24): 1931-1937.

36. 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(11): 1307-1316.

37. 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(1): e2.

38. U. S. Department of Health & Human Services. U. S. Food and Drug Administration. FDA Drug safety Communication: new restriction, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. *Drugs* 2011. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/Drug-Safety/ucm256581.htm>.

39. Colivicchi F, Tubaro M, Santini M. Clinical implications of switching from intensive to moderate statin therapy after acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. In print 2010.

doc. MUDr. Martin Gajdoš, CSc.¹

MUDr. Rudolf Uhliar, CSc.²

¹Slovenská zdravotnícka univerzita
v Bratislave

²Nemocnica sv. Michala, Bratislava
martin.gajdos@szu.sk