Statini u sekundarnoj prevenciji nakon akutnog koronarnog sindroma

Mario Ivanuša
Poliklinika za prevenciju kardiovaskularnih bolesti i rehabilitaciju, Zagreb

SAŽETAK Optimalne mjere farmakološkog i nefarmakološkog liječenja nakon akutnog koronarnog sindroma (ACS) predstavljaju temelj sekundarne prevencije. Liječenje acetilsalicilnom kiselinom, klopidogrelom te lijekovima iz skupina ACE-inhibitora, beta-blokatora i statina dokazano je korisno i učinkovito u svih boloesnika s ACS-om. Dobrobit primjene visokih doze statina neposredno nakon ACS-a, zbog hipolipemijskog te protuupalnog i antitrombotskog učinka koji stabilizira ateromatozni plak, mjeri se boljim preživljavanjem i postala je neupitna. Sve je više dokaza da u bolesnika s ACS-om atorvastatin u dozi od 80 mg trenutno predstavlja najoptimalniji izbor.

KLJUČNE RIJEČI akutni koronarni sindrom, sekundarna prevencija, statini

U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (ACS) strategija liječenja u ranoj fazi razlikuje se od kasne, kronične faze liječenja. Primarne mjere na samom početku ovisne su o anamnestičkim podacima (dužina trajanja tegoba, pridružene bolesti i čimbenici rizika), kliničkom stanju, nalazima tijekom prvog kontakta, tipu ACS-a (akutni infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta ili bez nje, nestabilna angina pektoris) te dostupnim farmakološkim i nefarmakološkim mjerama liječenja.[1] Potrebno je procijeniti rizik komplikacija i smrtnog ishoda svakog bolesnika, a taj postupak višekratno ponavljati tijekom daljnjih faza liječenja.[2,3]

Liječenje kronične faze ACS-a ima za cilj kontroliranje koronarne bolesti srca, sprječavanje nepovoljnog procesa remodeliranja miokarda koji bi doveo do srčanog zatajivanja i sprječavanje iznenadne srčane smrti. Optimalno farmakološko liječenje, modifikacija čimbenika rizika i trajna promjena životnog stila predstavljaju troškovno učinkovite mjere sekundarne prevencije čija je dobrobit smanjenje morbiditeta i mortaliteta. Sve spomenuto treba pratiti program kardijalne rehabilitacije koji se provodi u ambulantnim i/ili bolničkim uvjetima.[1,4-6]

SEKUNDARNA PREVENCIJA U AKUTNOM KORONARNOM SINDROMU

Glavni ciljevi liječenja neposredno nakon nastupa ACS-a su postizanje optimalnog stupnja reperfuzije ugroženog područja miokarda ranom primjenom fibrinolitičke terapije (kod bolesnika s akutnim infarktom miokarda s elevacijom ST-segmenta unutar prva tri sata) ili perkutanom koronarnom intervencijom (PCI) s implantacijom stenta ili bez nje te ukloniti bol i hemodinamski stabilizirati bolesnika. Nakon postavljene dijagnoze, optimalno bi bilo već od prvog liječničkog kontakta (hitna medicinska pomoć, obiteljska medicina), započeti s kardioprotektivnom terapijom i to najprije antiagregacijskim lijekovima – acetilsalicilnom kiselinom (ASK) i klopidogrelom. Početna doza ASK-a koju treba sažvakati radi što brže apsorpcije iznosi 160 do 325 mg. Nakon toga ASK se nastavlja dozom održavanja od 75 do 100 mg dnevno. Ovaj lijek, u odnosu na placebo, dokazano smanjuje smrtnost, reinfarkt i nastup moždanog udara. Klopidogrel se primjenjuje u udarnoj dozi od 600 mg uvijek kad je potrebna brza inhibicija funkcije trombocita, odnosno kada je indicirana hitna PCI. Doza održavanja iznosi 75 mg tijekom idućih 12 mjeseci od ACS-a, ukoliko ne postoji povećan rizik krvarenja. Dvojna antiagregacijska terapija (klopidogrel i ASK) smanjuje učestalost smrti, ponovnog infarkta i moždanog udara u odnosu na ASK. Slijedi primjena kisika te antiishemijskih lijekova – nitrata (sublingvalno ili intravenski) i beta-blokatora, ukoliko nema kontraindikacije. Primjena beta-blokatora dokazano smanjuje kasnu smrtnost nakon akutnog infarkta miokarda (AIM). Unutar prva 24 sata u hemodinamski stabilnog bolesnika uključuju se i ACE-inhibitori koji dokazano smanjuju ukupnu smrtnost i učestalost iznenadne srčane smrti. Pored navedenih lijekova, u bolesnika s ACS-om indicirano je, što je prije moguće, primijeniti i statine u visokim dozama (tzv. intenzivna statinska terapija) koji dovode do smanjenja učestalosti smrtnog ishoda. Revaskularizacija miokarda (PCI, kardiokirurško liječenje) prikladna je uvijek kada je očekivana dobrobit postupka (preživljenje, nestanak simptoma, poboljšanje kvalitete života) veća od potencijalno negativnih posljedica intervencije. Provodi se uvijek uz aktivnu ulogu bolesnika koji po obrazloženju donosi odluku o pristanku na predloženi zahvat.[1,2,4-8]

PREPORUKE ABCDE

Primjena optimalne farmakološke terapije i nefarmakoloških mjera nakon akutne faze ACS-a u literaturi engleskog govornog područja naziva se „ABCDE approach"[7], a prikazan je u tablici 1.

Klasa preporuka I (liječenje korisno i učinkovito) i razinu dokaza A (podaci iz više randomiziranih istraživanje ili metaanaliza) u Smjernicama Europskog kardiološkog društva za revaskularizaciju miokarda iz 2010. godine[7]) postoji za primjenu:

- ACE-inhibitora – započeti i nastaviti u svih bolesnika sa sniženom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (ejekcijska frakcija ≤40%) te u bolesnika s hipertenzijom, dijabetesom ili kroničnom bubrežnom bolesti, ukoliko nema kontraindikacije. U slučaju nepodnošenja ACE-inhibitora u bolesnika sa srčanim zatajivanjem ili AIM-om i sniženom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (EF ≤40%), potrebno je primjeniti antagonist angiotenzinskih receptora;
- beta-blokatora – u svih bolesnika nakon AIM-a, ACS-a ili disfunkcije lijeve klijetke, osim u slučaju postojanja kontraindikacije;
- hipolipemika – visoka doza hipolipemika indicirana je u svih bolesnika neovisno o vrijednostima lipidograma, osim u slučaju postojanja kontraindikacije.

Klasu preporuka I i razinu dokaza B (jedno veliko randomizirano ispitivanje ili podaci iz velikih nerandomiziranih studija) ima primjena ASK-a u bolesnika s akutnim infarktom miokarda s elevacijom ST-segmenta (STEMI). Za bolesnike s ACS-om bez elevacije ST-segmenta (NSTE-ACS) primjena ASK-a ima klasu preporuka I i razinu dokaza C (konsenzus, retrospektivne studije, registri). Svi bolesnici koji imaju kontraindikaciju za primjenu ASK-a trebaju dobiti klopidogrel. Primjena klopidogrela u početnoj dozi od 600 mg kod STEMI-a, NSTE-ACS-a nosi klasu preporuka I i razinu dokaza C, a daljnjih 9 do 12 mjeseci nakon PCI-a klasu I B kod NSTE-ACS-a, odnosno I C kod STEMI-a.

Primjena fibrata i omega-3 masnih kiselina (u dnevnoj dozi od 1g) treba se razmotriti u kombinaciji sa statinima i u onih bolesnika koji statine ne podnose – klasa preporuke IIa (težina dokaza/mišljenja na strani je korisnosti/učinkovitosti) i razina dokaza B. Primjena niacina u svrhu porasta vrijednosti HDL-a dobila je klasu preporuke IIb (dokazi/mišljenje slabije utvrđuju korisnost/učinkovitost) i razinu dokaza B.

INTENZIVNA STATINSKA TERAPIJA NAKON AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA

U svih bolesnika s ACS-om potrebno je, neovisno o vremenu prethodno uzetog obroka i dobi dana, što prije učiniti lipidogram. Naime, poznato je da se vrijednost serumskog kolesterola snižava neposredno nakon AIM-a. Ovo je potvrdila i nedavno objavljena dodatna analiza s podacima iz studije SPACE ROCKET. U odnosu na prvi dan bolesti, između drugog i četvrtog dana AIM-a

TABLICA 1. Optimalno farmakološko i nefarmakološko liječenje nakon akutnog koronarnog sindroma (*prilagođeno prema lit. navodu 7*)

	Akronim na engleskom jeziku	Farmakološke terapija / Nefarmakološka mjera
A	• antiplatelet therapy • anticoagulation • ACE inhibitors • angiotensin receptor blocker	• antitrombocitno liječenje • antikoagulantno liječenje • ACE–inhibitori • antagonisti angiotenzinskih receptora
B	• beta–blockade • blood pressure control	• beta–blokatori • kontrola vrijednosti arterijskog tlaka
C	• cholesterol treatment • cigarette smoking cessation	• liječenje hiperlipidemije • prestanak pušenja cigareta
D	• diabetes management • diet	• liječenje dijabetesa • dijetalna ishrana
E	• exercise	• tjelovježba

registrirano je statistički značajno sniženje vrijednosti ukupnog kolesterola za 0,55 mmol/L (10,6%).[9]

Niz je opservacijskih studija dokazalo dobrobit primjene statina neposredno nakon ACS-a, koja je dokazana boljim preživljenjem. Pored učinka na vrijednosti lipida, za ovaj učinak zaslužni su protuupalni i antitrombotski učinci ove skupine lijekova koji djeluju na stabilizaciju ateromatoznog plaka. Najvažnije opservacijske studije bile su: RIKS-HIA, PURSUIT & GUSTO II B, OPUS-TIMI 16, InTIME-II, PRISM, SYMPHONY. Od prospektivnih studija potrebno je izdvojiti MIRACL, a pored toga i istraživanja L-CAD, PACT, LIPID, A-Z (*2nd phase*), PROVE IT, FLORIDA i dr.[10,11] Umjesto mase podataka o svakom pojedinom istraživanju u tablici 2 su prikazane su najvažnije karakteristike studija koje su započele ranu primjenu lijeka u ACS-u prema dostupnosti pojedinih predstavnika skupine na hrvatskom tržištu.

Na otvorena pitanja prethodnog članka objavljenog u Medixu br. 75/76,[12] odnosno na pitanje kojeg predstavnika statina izabrati te koliko dugo primijeniti intenzivnu dozu u bolesnika s ACS-om, dobivamo odgovore u nedavno objavljenim člancima. Analiza podataka iz studije PROVE IT-TIMI 22,[13] objavljene krajem 2009. godine, ukazala je da intenzivna statinska terapija primjenom atorvastatina u dozi od 80 mg nakon ACS-a, tijekom praćenja od dvije godine, donosi dobrobit ne samo u smanjenju primarnog zajedničkog cilja (smrt, infarkt miokarda, moždani udar, nestabilna angina koja zahtjeva rehospitalizaciju, revaskularizacija), već i ponovnih događaja te stoga i broja ukupnih događaja u odnosu na liječenje s 40 mg pravastatina. U studiji FACS[14], objavljenoj krajem 2010. godine, uspoređen je učinak fluvastatina od 80 mg u odnosu na placebo u bolesnika s ACS-om koji su liječeni primarnim PCI-om ili ranom invazivnom strategijom. Nije registriran učinak na serumske markere upale i nestabilnosti plaka, ali je terapija fluvastatinom statistički značajno smanjila

TABLICA 2. Studije sa statinima u akutnom koronarnom sindromu (*prilagođeno prema lit. navodima 10 i 11*).

Istraživanje	Godina objave	Statin u dozi	Kontrolna skupina	Broj ispitanika u skupinama	Pacijenti
MIRACL	2001.	Atorvastatin 80 mg	Placebo	1538/1578	nestabilna angina, non Q infarkt
FLORIDA	2002.	Fluvastatin 80 mg	Placebo	265/275	AIM i ukupni kolesterol do 6,5 mmol/L
LIPS (podgrupe)	2002.	Fluvastatin 80 mg	Placebo	417/407	nestabilna angina i uspješna prva PCI
FACS	2010.	Fluvastatin 80 mg	Placebo	78/78	STEMI, novonastali LBBB, NSTEMI
A to Z	2004.	Simvastatin 40–80 mg	Placebo	2265/2282	ACS
Yun	2009.	Rosuvastatin 40 mg	Placebo	225/220	NSTEMI
ESTABLISH	2004.	Atorvastatin 20 mg	Uobičajena th	35/35	ACS, slijedi pPCI
Collivicchi	2002.	Atorvastatin 80 mg	Uobičajena th	40/41	nestabilna angina, non-Q infarkt
PROVE-IT	2004.	Atorvastatin 80 mg	Pravastatin 40 mg	2099/2063	ACS u prethodnih 10 dana
SPACE-ROCKET	2009.	Rosuvastatin 10 mg	Simvastatin 40 mg	630/625	AIM unutar 14 dana
CENTAURUS	2010.	Rosuvastatin 20 mg	Atorvastatin 80 mg	368/384	NSTEMI
JAPAN-ACS	2009.	Pitavastatin 4 mg	Atorvastatin 20 mg	153/154	ACS, pacijenti upućeni na IVUS-om vođenu PCI

AIM = akutni infarkt miokarda; PCI = perkutana koronarna intervencija; STEMI = AIM s elevacijom ST-segmenta; NSTEMI = AIM bez elevacije ST-segmenta; LBBB = blok lijeve grane; ACS = akutni koronarni sindrom; pPCI = primarna PCI; IVUS = intravaskularni ultrazvuk.

učestalost velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja. Rezultati studije IMPROVE IT tek će odgovoriti na pitanje da li bolesnici s ACS-om imaju dobrobit ukoliko su liječeni kombinacijom ezetimibina i simvastatina u omjeru 10/40 mg u odnosu na 40 mg simvastatina.[10,11]

Engleske preporuke s početka 2010. godine o zbrinjavanju hiperlipemije ukazuju da u bolesnika s ACS-om nije potrebno čekati nalaz lipidograma, nego liječenje statinima treba započeti čim je prije moguće u slučaju kada postoje anamnestički podaci o tipičnim ishemijskim tegobama, perzistentno povišena vrijednost troponina, životna dob do 80 godina te prisutnost novih promjena ili dinamika promjena u ST-segmentu u elektrokardiogramu. Liječenje treba započeti intenzivnom statinskom terapijom, tj. dozama statina koje imaju veći učinak na vrijednost kolesterola od uporabe 40 mg simvastatina (npr. simvastatin 80 mg, atorvastatin 80 mg).[15,16] Lijek prvog izbora u bolesnika s ACS-om je atorvastatin u dozi od 80 mg[16], pogotovo nakon nedavne objave rezultata studije SEARCH koja je uspoređivala odnos dobrobiti i rizika doza simvastatina od 20 mg i 80 mg i potom bila povod izvješću *U.S. Food and Drug Administration* o visokoj dozi simvastatina i povišenom riziku miopatije.[17] Idući lipidogram natašte treba se odrediti tri mjeseca nakon početka liječenja. Nakon godinu dana, prema spomenutim preporukama, ukoliko nije bilo novih kliničkih događaja, liječnik primarne zdravstvene zaštite treba promijeniti atorvastatin od 80 mg u simvastatin od 40 mg.[16]

Ciljevi liječenja dislipidemije u sekundarnoj prevenciji nakon ACS-a[4] su sljedeći:

- primarni – vrijednost LDL-a ispod 2,5 mmol/L, a u prisustvu višestrukih čimbenika rizika ukoliko je moguće ispod 2 mmol/L;
- sekundarni – vrijednost HDL-a iznad 1 mmol/L u muškaraca i iznad 1,2 mmol/L u žena; vrijednost ukupnog kolesterola ispod 4,53 mmol/L, ukoliko je moguće ispod 4,02 mmol/L: vrijednost triglicerida natašte ispod 1,7 mmol/L.

Članak završavamo retrospektivnim opservacijskim istraživanjem engleskih autora[18] koji su u 116 visokorizičnih bolesnika liječenih u ordinaciji primarne zdravstvene zaštite usporedili primjenu 80 mg simvastatina u odnosu na 80 mg atorvastatin. Usporedba propisivanja prema cijeni (simvastatin) u odnosu na učinak (atorvastatin) završila je u korist atorvastatina koji je učinkovitiji i barem jednako podnošljiv kao i simvastatin.

ZAKLJUČAK

Bez obzira radi li se o bolesniku s kliničkom slikom STEMI-a, NSTE-ACS-a ili nestabilne angine pektoris, mjere sekundarne prevencije pored medikamentozne terapije antiagregacijskim lijekovima, beta-blokatorima, ACE-inhibitorima, trebaju obuhvatiti i visoke doze statina. Intenzivnu statinsku terapiju treba primijeniti već prvog dana bolesti u svih bolesnika koji nemaju kontraindikacije. Program kardijalne rehabilitacije, koji mora započeti rano, nadopunjuje modifikacija promjenjivih čimbenika rizika i trajna promjena životnog stila.

Statin use in secondary prevention of acute coronary syndrome

SUMMARY *Secondary prevention after acute coronary syndrome (ACS) is based on adequate pharmacological and non-pharmacological treatment. Aspirin, clopidogrel, angiotensin convertase enzyme inhibitors, beta blockers and statins have all been shown beneficial and effective in the treatment of ACS patients. High-dose statin therapy immediately after ACS increases the survival of ACS patients due to its lipid-lowering, anti-inflammatory and antithrombotic effects, which stabilize atheromatous plaque. Accumulating evidence shows that atorvastatin 80 mg is currently the drug of choice in the treatment of ACS patients.*

KEY WORDS *acute coronary syndrome; hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors; secondary prevention*

LITERATURA

1. **Opie LH, Gersh BJ.** Drugs for the Heart. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2009.
2. **Ivanuša M.** Terapijski pristup akutnom infarktu miokarda u primarnoj i hitnoj medicini: iskustva stečena u Nacionalnom programu intervencijske kardiologije. Acta Med Croatica 2009;63(1):27-34.
3. **Ivanuša M, Konjevoda P, Miličić D.** Risk stratification in patients with acute myocardial infarction in a county hospital based on prognostic factors of hospital mortality. Atheroscler Suppl. 2008;9(1):230.
4. **Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, et al.** Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010;17(1):1-17.
5. **Europsko kardiološko društvo.** NSTE ACS 2007. Sažete smjernice Europskoga kardiološkog društva za dijagnosticiranje i liječenje akutnih koronarnih sindroma bez ST-elevacije. Hrvatsko kardiološko društvo, 2008. Dostupno u cijelosti na: http://www.kardio.hr/images/stories/files/SmjerniceNSTEACS2007.pdf (31.01. 2011.).
6. **Lin V, Holman JR, Jamieson B.** Clinical Inquiries: Which drugs should post-MI patients routinely receive? J Fam Pract 2010;59(9):527-9.
7. **European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions, Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al.** Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2010;31(20):2501-55.
8. **Barrero AE, Ezquerra AE.** Review of the First European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery guidelines on coronary revascularization. E-Journal of the ESC Council for Cardiology Practice 2011;9(15). Dostupno u cijelosti na: http://www.escardio.org/communities/councils/ccp/e-journal/volume9/Pages/ESC-EAC-guidelines-coronary-revascularisation-alegria-barrero-ezquerra.aspx (31.01.2011.).
9. **Barth JH, Jackson BM, Farrin AJ, et al.** SPACE ROCKET Trial Group. Change in serum lipids after acute coronary syndromes: secondary analysis of SPACE ROCKET study data and a comparative literature review. Clin Chem 2010;56(10):1592-8.
10. **Papageorgiou N, Tousoulis D, Antoniades C, Giolis A, Briasoulis A, Stefanadis C.** The impact of statin administration in acute coronary syndromes. Hellenic J Cardiol 2010;51(3):250-61.
11. **Clinical trials of cholesterol lowering intervention for acute coronary syndrome in early initiation.** Dostupno u cijelosti na: http://www.trialresultscenter.org/textify_t/21-acute%20coronary%20syndrome-cholesterol%20lowering%20intervention.pdf (31.01.2011.)
12. **Ivanuša M.** Intenzivno liječenje statinima u akutnom koronarnom sindromu. Medix 2008;14(75-76):59-63.
13. **Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, McCabe CH, Braunwald E.** Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndromes from the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) trial. J Am Coll Cardiol 2009;54(25):2358-62.
14. **Ostadal P, Alan D, Vejvoda J, 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.
15. **Cooper A, Nherera L, Calvert N, et al.** Clinical Guidelines and Evidence Review for Lipid Modification: cardiovascular risk assessment and the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners. Full Guideline May 2008 (revised March 2010). Dostupno u cijelosti na: http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11982/40742/40742.pdf (31.01.2011.).
16. **Public Health Network Policies.** Acute coronary syndrome and the use of high dose statin therapy. Dostupno u cijelosti na: http://www.cambsphn.nhs.uk/Libraries/Clinical_Threshold_Policies/Acute_Coronary_Syndrome_and_the_Use_of_High_Dose_Statin_Therapy.sflb.ashx (31.01.2011.).
17. **FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of high-dose Zocor (simvastatin) and increased risk of muscle injury.** Dostupno u cijelosti na: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm204882.htm (31.01.2011.).
18. **Meek CL, Reston JD, Ramsbottom T, Pathmanathan H, Viljoen A.** Use of high-intensity statin therapy with simvastatin 80 mg and atorvastatin 80 mg in primary care. Int J Clin Pract 2011;65(2):120-6.

ADRESA ZA DOPISIVANJE
Dr. sc. prim. Mario Ivanuša, dr. med.
Odjel poliklinike
Poliklinika za prevenciju kardiovaskularnih bolesti i rehabilitaciju
Draškovićeva 13, 10000 Zagreb
E-mail: mivanusa@vip.hr
Telefon: +385 1 46 12 346