

Inhibitory HMG-CoA reduktázy a perkutánní koronární intervence

Ota Hlinomaz, Ladislav Groch

I. interní kardiologická klinika FN u sv. Anny, Brno

Inhibitory HMG-CoA reduktázy neboli statiny patří mezi léky s jasně prokázaným příznivým vlivem na osud pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Statiny snižují hladinu lipidů v krvi, příznivě ovlivňují endoteliální funkci, působí protizánětlivě, zvyšují stabilitu aterosklerotických plátů, zabráňují adhezi destiček a mají antitrombogenní účinky.

Statiny nemění výskyt angiografické restenózy po PCI. Výsledky studie LIPS prokazují příznivé ovlivnění prognózy u nemocných po perkutánní koronární intervenci, kteří byli léčeni statinem. Nejnovější studie zdůrazňují význam podávání statinů již před perkutánní koronární intervencí.

Statiny by měly být nasazeny každému nemocnému s ischemickou chorobou srdeční nebo s vysokým rizikem, bez ohledu na hladinu lipidů a to nejlépe ihned po stanovení diagnózy. Samozřejmě se to také týká všech nemocných po perkutánní koronární intervenci.

Klíčová slova: statiny, perkutánní koronární intervence, restenóza, prognóza.

HMG-COA INHIBITORS AND PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS

HMG-CoA inhibitors or statins are drugs with clearly proved reduction of major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease. Beyond lowering lipids, statins have favourable effects on endothelial function, inflammation, plaque stability, platelet adhesion and thrombosis.

Statins do not reduce angiographic restenosis after percutaneous coronary interventions (PCI). The LIPS trial showed improvement of outcome of patients after PCI treated with statin. The recent trials observe the positive role of pretreatment with statins before PCI. Statins should be administered to every patient with coronary artery disease or at high risk irrespective of his baseline cholesterol levels immediately after the correct diagnosis is done. The subgroup of patients after PCI must be treated aggressively.

Key words: statins, percutaneous coronary intervention, restenosis, prognosis.

Interv Akut Kardiolog 2003;2:133–136

Spektrum nemocných přicházejících na katetrizační sál k provedení selektivní koronarografie se v posledních letech výrazným způsobem změnilo. Dříve měla většina pacientů chronickou stabilní anginu pectoris. V současnosti dosahuje podíl nemocných s akutními formami ischemické choroby srdeční na některých pracovištích až 80 %. Vzhledem k mnohem větší dostupnosti invazivního vyšetření se daří rozpoznávat časnější stadia koronární aterosklerózy, což umožňuje dříve zahájení účinné léčby a ve svém důsledku vede k nižší úmrtnosti na kardiovaskulární choroby. Inhibitory HMG-CoA reduktázy, neboli statiny, patří mezi léky s jasně prokázaným příznivým vlivem na osud pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Statiny snižují hladinu lipidů v krvi, příznivě ovlivňují endoteliální funkci, působí protizánětlivě, zvyšují stabilitu aterosklerotických plátů, zabráňují adhezi destiček a mají antitrombogenní účinky. Četné sekundárně preventivní studie prokázaly dlouhodobé snížení ischemických kardiovaskulárních komplikací po statinech o 25–40 %. Studie publikované v posledních třech letech ukázaly význam zahájení léčby statinem okamžitě po manifestaci akutního koronárního syndromu, což vede ke snížení mortality a ische-

mických komplikací již v prvních měsících léčby^(1, 2, 3). Poměrně málo jsme věděli donedávna o významu statinů u nemocných před a po perkutánních koronárních intervencích (PCI). Studie se statiny u PCI lze rozdělit do čtyř oblastí (tabulka 1).

Restenóza po PCI

Vliv statinů na angiografickou restenózu po perkutánní koronární intervenci zkoumaly tři velké studie^(4, 5, 6). Studie PREDICT (Prevention of Restenosis by Elisor after Transluminal Coronary Angioplasty) neprokázala snížení angiografické restenózy při léčbě statiny. Stejně tak rozdíly v mortalitě mezi skupinou léčenou statiny a skupinou neléčenou statiny nebyly významné (1,5 % vs 0,5 %; $p=0,62$). Podobné výsledky dosáhli i autoři studie s lovastatinem (Lovastatin Restenosis trial). Úmrtnost nemocných ve skupině lovastatinu činila 1,0 %, ve skupině placebo 0,3 % ($p=0,62$). Studie FLARE (Fluvastatin Angiographic Restenosis) opět neprokázala rozdíly ve výskytu angiografické restenózy po PCI. Na rozdíl od předchozích studií v ní ale došlo po fluvastatinu k poklesu výskytu složeného cíle úmrtí nebo infarktu myokardu (1,4 % vs 4,0 %; $p=0,025$). Možným vysvětlením těchto rozdílů je časnější zahájení léčby statinem ve studii FLARE. Nemocní ve studii FLARE začali brát fluvastatin již 2 až 4 týdny před PCI. Ve studii s lovastatinem pacienti dostávali účinnou medikaci pouze 7 až 10 dnů před PCI a ve studii PREDICT nebyli předlечeni vůbec. V souhrnu lze na základě těchto studií říci, že statiny nemají žádný přízni-

Tabulka 1. Statiny u PCI

restenóza po PCI
prognóza po PCI
srovnání statinů a PCI
předlечení statiny před PCI

vý vliv na výskyt angiografické restenózy po PCI a že zlepšení prognózy po PCI je při léčbě statiny možné.

Prognóza po PCI

Velké sekundárně preventivní studie se statiny zahrnovaly pouze menšinu nemocných po PCI. Jedině ve studii CARE (Cholesterol and Recurrent Events) byl dostatečný počet pacientů po PCI, který u nich umožnil retrospektivně prokázat signifikantní snížení ischemických příhod po pravastatinu⁽⁷⁾. Proto byla zahájena studie LIPS (Lescol Intervention Prevention Study), která prospektivně sledovala význam podávání statinů všem nemocným po perkutánní koronární intervenci z pohledu dlouhodobé prognózy⁽⁸⁾. Vycházela ze známého faktu, že úspěšná PCI zmírňuje příznaky ischemie myokardu pouze krátkodobě a že u řady nemocných dojde během pěti let k její recidivě. Jejím cílem bylo zjistit, zda snížení hladiny cholesterolu fluvastatinem, nasazeným v prvních dnech po úspěšné PCI, prodlouží oproti placebo období bez srdečních příhod. Studie LIPS byla dvojité slepá, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie, do které bylo zařazeno 1 677 mužů a žen průměrného věku 60 let v 57 centrech Evropy, Kanady a Brazílie. Všichni nemocní byli časně po úspěšné PCI (v průměru 2,7 dne), měli koncentraci celkového cholesterolu v rozmezí 3,5–7,0 mmol/l a triglyceridů nalačno pod 4,5 mmol/l. U pacientů do 4 týdnů po infarktu myokardu a u diabetiků byla horní přípustná hladina celkového cholesterolu 5,5 mmol/l resp. 6,0 mmol/l. Ze studie byli vyloučeni nemocní s dekompenzovanou hypertenzí, s ejekční frakcí levé komory srdeční pod 30 %, s jinou PCI nebo aortokoronárním by-passem v anamnéze, se závažnou chlopenní vadou, s kardiomyopatií, se sérovou hladinou kreatininu > 160 μmol/l, s obezitou (index tělesné hmotnosti > 35 kg/m²) a se závažným onemocněním s předpokládanou dobou přežití kratší než 4 roky. Pacienti splňující vstupní kritéria byli randomizováni do skupiny s fluvastatinem 40 mg dvakrát denně nebo do skupiny s placebem a sledováni 3 až 4 roky (v průměru 3,9 roku). Primárním sloučeným výsledným klinickým ukazatelem byl vznik závažné nežádoucí srdeční příhody (MACE) definované jako úmrtí z kardiálních příčin, nefatální infarkt myokardu nebo potřeba další PCI nebo aortokoronárního by-passu. V celém souboru mělo stent implanováno 62,9 % nemocných, nestabilní anginu pectoris jako indikaci k PCI mělo 49,1 %, postižení více věnčitých cév 36,6 % a infarkt myokardu v anamnéze 44,4 % pacientů. Průměrná hladina celkového cholesterolu byla 5,2 mmol/l a LDL cholesterolu 3,4 mmol/l. Skupina fluvastatinu (n = 844) byla dobře porovnatelná se skupinou placebo (n = 833) ve všech základních charakteristikách s výjimkou výskytu diabetes mellitus (14,2 % ve skupině s fluvastatinem proti 9,8 % ve skupině s placebem). Přežívání bez MACE bylo signifikantně delší ve skupině s fluvastatinem (1 558 dní vs 1 227 dní; p = 0,01) a nezáviselo na vstupní hladině celkového cholesterolu. Ve skupině s fluvastatinem 21,4 % pacientů a 26,7 % ve skupině s placebem mělo nejméně jednu závažnou nežádoucí srdeční příhodu, což znamená snížení rizika MACE při léčbě fluvastatinem o 22 %. Z léčby fluvastatinem měli největší prospěch vysoce rizikovní nemocní. U diabetiků se riziko MACE snížilo o 47 % (p = 0,04), u pacientů s postižením většího počtu věnčitých cév o 34 %

(p = 0,01) a u nemocných s nestabilní anginou pectoris o 28 % (p = 0,03). Při hodnocení doby do vzniku MACE s vyloučením opakovaných výkonů (chirurgických nebo PCI) pro restenózy během prvních 6 měsíců bylo ve skupině fluvastatinu pozorováno podstatně delší období bez MACE (p < 0,001). Riziko MACE bylo v této analýze sníženo o 33 % ve skupině fluvastatinu. Kaplan-Meierovy křivky pro fluvastatin a placebo se začaly oddělovat již po 6 měsících sledování, což bylo zřetelně dříve než při započítání opakovaných výkonů pro restenózy do výsledného klinického ukazatele, kdy k oddělení křivek došlo přibližně za 1,5 roku. Při hodnocení úmrtí z kardiálních příčin a sloučeného ukazatele z úmrtí a nefatálního infarktu myokardu autoři zjistili nesignifikantní pozitivní trend ve prospěch fluvastatinu. Ve skupině fluvastatinu dále nebyl zjištěn vyšší výskyt nežádoucích vedlejších účinků. Z výsledků studie LIPS vyplývá, že časně podání statinů po PCI snižuje výskyt fatálních a nefatálních srdečních příhod v souvislosti s progresí základního onemocnění a to bez ohledu na výchozí koncentrace tuků^(8, 9).

Statiny nebo PCI

Studie AVERT (Atorvastatin vs Revascularization Treatment) srovnávala intenzivní hypolipidemickou léčbu atorvastatinem 80 mg s perkutánní koronární intervencí u 341 nemocných s mírnou až středně těžkou stabilní anginou pectoris a dobrou systolickou funkcí levé komory (10). Podmínkou pro zařazení do studie byla přítomnost alespoň jedné stenózy věnčité tepny ≥ 50 %, která byla vhodná k provedení PCI a současně LDL cholesterol > 3,0 mmol/l a triglyceridy < 13,0 mmol/l. V průběhu osmnáctiměsíčního sledování mělo závažnou nežádoucí kardiiovaskulární příhodu pouze 13 % nemocných ve skupině atorvastatinu ve srovnání s 21 % nemocných ve skupině PCI a běžné léčby (p = 0,048). Studie potvrdila velký význam léčby statiny u nemocných s ischemickou chorobou srdeční, stejně jako skutečnost, že ne každou hraničně významnou stenózu věnčité tepny nezpůsobující těžkou anginu pectoris musíme nezbytně léčit intervenčně.

Předlčení statiny před PCI

V současnosti máme poměrně dostatek informací o vhodnosti zahájit léčbu statiny co nejdříve u nemocných s akutním koronárním syndromem^(1, 2, 3). Existuje jistá podobnost mezi akutními koronárními syndromy a perkutánními koronárními intervencemi. Stejně jako u akutních koronárních syndromů vede poškození cévní stěny při PCI k aktivaci trombocytů, trombóze a zánětlivé reakci v koronárním řečišti. Protizánětlivý, antiadhezivní a antitrombotický účinek statinů může být v takové situaci výhodou. Chan a spol.⁽¹¹⁾ analyzovali rozsáhlý registr nemocných, kteří prodělali na jejich pracovišti PCI. Sledovali celkem 5 052 pacientů, z nichž 26,5 % bylo v době PCI léčeno statiny. Tito nemocní měli ve srovnání s pacienty, kteří nebyli léčeni statiny, nižší celkovou 30denní (0,8 % vs 1,5 %; p = 0,048) i šestiměsíční mortalitu (2,4 % vs 3,6 %; p = 0,046). Léčba statinem byla nezávislým předpovědním ukazatelem šestiměsíčního přežití po PCI. Stejní autoři⁽¹²⁾ jeden rok sledovali 1 552 pacientů, kteří měli PCI v roce 2000. Pacienti léčení statiny již před PCI (39,6 %) měli nižší vysoko-senzitivní C reaktivní protein (hsCRP) a méně často prodělali

periprocedurální infarkt myokardu (5,7 % vs 14,8 %; $p=0,009$). Předléčba statinem byla nezávislým ukazatelem jednoletého přežití u nemocných s vysokou hladinou hsCRP. Podobných výsledků dosáhli i jiní autoři^(13, 14), kteří zjistili negativní korelaci mezi předléčbou statiny a velikostí nekrózy myokardu u rizikových PCI a u akutních koronárních syndromů. Chang⁽¹⁵⁾ pozoroval nižší nárůst ukazatelů nekrózy myokardu po PCI a lepší šestiměsíční osud u pacientů, kteří před PCI brali statiny. Akutní koronární syndromy a PCI jsou častěji spojeny s vyšším CRP než stabilní formy ischemické choroby srdeční. CRP snižuje tvorbu oxidu dusnatého endoteliálními buňkami, zvyšuje expresi adhezních molekul v endotelu, hraje významnou roli v chemotaxi monocytů a ve vzniku pěnových buněk v aterosklerotických plátech. CRP zvyšuje vasoreaktivitu v nestabilních plátech. Protizánětlivým účinkem statinů lze vysvětlit pokles trombotických komplikací bez ohledu na snížení lipidů⁽¹⁶⁾. Účinek statinů se projeví u stavů

s vyšší zánětlivou aktivitou, jako jsou akutní koronární syndromy a PCI za několik týdnů až měsíců, naopak u stabilní ischemické choroby srdeční dojde k poklesu srdečních příhod až po dlouhodobé léčbě. Nevyřešenou otázkou zůstává, zda máme elektivní PCI vždy provádět až po přípravě statiny nebo zda ji v souladu se současnou praxí můžeme provést okamžitě po zjištění významné koronární stenózy⁽¹⁷⁾.

Závěr

Statiny mají nezastupitelné místo v léčbě ischemické choroby srdeční. Na základě nedávno publikovaných studií by měly být nasazeny každému nemocnému s ischemickou chorobou srdeční nebo s vysokým rizikem bez ohledu na hladinu lipidů a to nejlépe ihned po stanovení diagnózy⁽¹⁸⁾. Samozřejmě se to také týká všech nemocných po perkutánní koronární intervenci. Přes jasná klinická data není léčba statiny u pacientů po PCI v naší zemi dostatečná⁽¹⁹⁾.

Literatura

1. 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.
2. 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.
3. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285: 430–436.
4. Bertrand ME, McFadden EP, Fruchart JC, et al. Effect of pravastatin on angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 863–869.
5. Weintraub WS, Boccuzzi SJ, Klein JL, et al. Lack of effect of lovastatin on restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 331: 1331–1337.
6. Serruys PW, Foley DP, Jackson G, et al. A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty: final results of the Fluvastatin Angiographic Restenosis (FLARE) trial. *Eur Heart J* 1999; 20: 58–69.
7. Flacker GC, Warnica JW, Sacks FM, et al. Pravastatin prevents clinical events in revascularized patients with average cholesterol concentrations. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 106–112.
8. 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.
9. Messerli AW, Aronow HD, Sprecher DL: The Lescot Intervention Prevention Study (LIPS): start all patients on statins early after PCI. *Cleve Clin J Med* 2003; 70(6): 502–506.
10. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 70–76.
11. Chan AW, Bhat DL, Chew DP, et al. Early and sustained survival benefit associated with statin therapy at the time of percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 691–696.
12. Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, et al. Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 2003; 107: 1750–1756.
13. Aronow HD, Quinn MJ, Gurm HS, et al. Myocardial necrosis is halved in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention who are pretreated with lipid-lowering therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 32A. Abstract.
14. Aronow HD, McRae T, Quinn MJ, et al. Patients on lipid-lowering therapy at the time of myocardial infarction have smaller infarcts: further evidence to suggest a salutary effect in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 318A. Abstract.
15. Chang SM. Does pretreatment with statins before percutaneous coronary intervention decrease myonecrosis? <http://www.acc03online.org/daily/lipids/lipsummary.asp>
16. Ellis SG, Chew DP, Chan AW, et al.: Death following creatine kinase-MB elevation after coronary intervention. *Circulation* 2002; 106: 1205–1210.
17. Bhat DL, Topol EJ. Need to test the arterial inflammation hypothesis. *Circulation* 2002; 106: 136–140.
18. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 2053: 360: 7–22.
19. Skulec R, Linhart A, Hnatek T, et al. Long-term treatment with statins in patients with ischemic heart disease after coronary angioplasty. *Vnitr Lek* 2003; 49 (4): 285–290.

MUDr. Ota Hlinomaz, CSc.

I. interní kardiologická klinika FN u sv. Anny

Pekařská 53, 656 91 Brno

e-mail: ota.hlinomaz@fnusa.cz

Článek přijat redakcí: 25. 8. 2003

Článek přijat k publikaci: 1. 9. 2003