

Statiny v první linii léčby akutního koronárního syndromu

Petr Ošťádal

Kardiocentrum, kardiologické oddělení, Nemocnice na Homolce, Praha

Úvod

O příznivém působení statinů v léčbě stabilních forem ischemické choroby srdeční (ICHS) bylo podáno nepřeborné množství důkazů, pocházejících především z velkých klinických studií, jako například 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) (1), CARE (Cholesterol and Recurrent Events) (2) nebo LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) (3), z devadesátých let minulého století. Objevení nelipidových účinků statinů v posledních deseti letech bylo následováno snahou o použití statinů u méně stabilních nemocných s ICHS. Ukázalo se totiž, že statiny mohou příznivě ovlivnit celou řadu patogenetických mechanismů, které se podílejí na vzniku a průběhu akutního koronárního syndromu (AKS): tlumí oxidativní stres, působí protizánětlivě a antitromboticky, zmenšují endoteliální dysfunkci, zvyšují odolnost myokardu k ischemii a inhibují apoptózu (obrázek 1) (4, 5).

Nedávno bylo publikováno několik observačních studií, dokumentujících pozitivní efekt statinů, podaných časně po AKS. Analýza Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RISK-HIA) ukázala, že časně zahájení léčby statinem u nemocných s akutním infarktem myokardu bylo spojeno s nižší jednorocní mortalitou (6). V retrospektivní analýze dvou velkých randomizovaných studií – GUSTO IIb (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries) a PURSUIT (Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy) bylo zjištěno, že pacienti s AKS, kteří byli propouštěni z hospitalizace s hypolipidemickou léčbou, měli vyšší šestiměsíční přežití (7). Ve studii OPUS/TIMI 16 (Orfiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes/Thrombolysis in Myocardial Infarction) byla nižší 30denní mortalita u nemocných s hypolipidemickou léčbou (8). Analýza studie SYMPHONY (Sibrafiban Versus Aspirin to Yield Maximum Protection from Ischemic Heart Events Post-Acute Coronary Syndromes) ukázala snížení 3měsíční mortality u nemocných, léčených statiny (Newbz 2002). Skupinovou analýzou studie

PRISM (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management) byla zjištěna lepší prognóza nemocných léčených statiny ve srovnání s pacienty bez této terapie; překvapivě nejhorší prognózu v této analýze měli nemocní, u nichž byla chronická léčba statinem vysazena po přijetí k hospitalizaci pro AKS (9). Časně nasazení statinů po akutním infarktu myokardu bylo spojeno se sníženou hospitalizační mortalitou v registru MITRA (Maximized Individual Therapies in Acute Myocardial Ischemia) (10), sníženou sedmidenní mortalitou u pacientů s AKS, kterým byl podán statin do 24 hodin od přijetí ukázala rovněž analýza akutních koronárních syndromů v Euro Heart Survey (11).

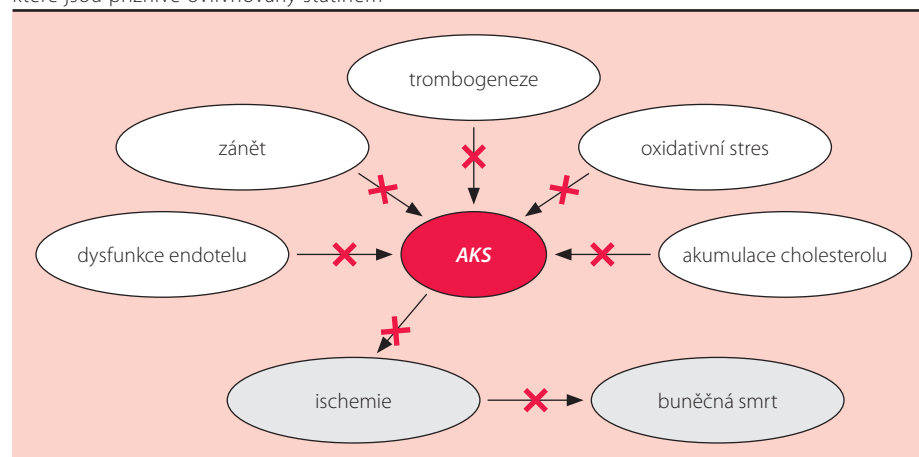
V poslední době bylo uveřejněno také několik randomizovaných klinických studií, zaměřených na sledování účinků léčby statinem, zahájené časně po AKS (12–19). V tabulce 1 je uveden jejich přehled s výsledky primárních cílových ukazatelů. Bylo by možné shrnout, že tyto prospektivní, randomizované studie ukázaly bezpečnost a některé z nich i prospěšnost časného zahájení léčby statinem po AKS. Je však nezbytné zdůraznit, že tyto studie byly určeny pro sledování časně (v některých případech i velmi časně) sekundární prevence, nikoli skutečné léčby AKS. Ve všech výše uvedených studiích byli nemocní randomizováni přinejmenším několik hodin, ale ve většině případů několik dnů po přijetí k hospitalizaci.

Během takto dlouhé doby je však již většina pacientů klinicky zcela stabilních, jsou-li léčeni podle současných standardů; klinická stabilizace byla dokonce podmínkou k zařazení v některých výše zmíněných studiích. V kontextu patogenezy vzniku nestabilního plátu a mechanismů pleiotropních účinků statinů jsou však zcela relevantní úvahy o použití statinů nejenom v sekundární prevenci, ale přímo v léčbě AKS, tedy u skutečně nestabilních nemocných.

Statiny u AKS v experimentu

Na zvířecích modelech bylo opakovaně ukázáno, že podávání statinů před začátkem ischemie myokardu zmenšuje velikost ischemiko-reperfučního poškození. Tento efekt popsali Lefer a spol. (20) už v roce 1999 na modelu izolovaného perfundovaného srdce laboratorního potkana, když podávali simvastatin před vyvoláním ischemie; simvastatin inhiboval leukocyto-endoteliální interakce a zlepšoval kontraktilní parametry. Ueda a spol. (21) demonstrovali kardioprotektivní účinek pravastatinu při experimentálně indukované ischemii a ischemickém preconditioningu na modelu hypercholesterolemických králíků. V jiné práci Lefer a spol. (22) na modelu diabetické myši ukázali, že léčba simvastatinem vede ke zmenšení velikosti experimentálního infarktu. Bylo také prokázáno, že tento kardioprotektivní efekt statinů může být

Obrázek 1. Patogenetické mechanismy vzniku a rozvoje akutního koronárního syndromu (AKS), které jsou příznivě ovlivňovány statinem



Tabulka 1. Velké randomizované studie zaměřené na sledování účinků léčby statinem, zahájené časně po akutním koronárním syndromu (AKS)

Studie	N	Látka	Primární endpoint	Výsledek
MIRACL	3 086	atorvastatin/placebo	MACE	RR 0,84, p = 0,048
FLORIDA	540	fluvastatin/placebo	ischemie	n. s.
PACT	3 408	pravastatin/placebo	MACE	n. s.
A to Z	4 497	simvastatin/placebo	MACE	n. s.
PROVE-IT	4 162	atorvastatin/pravastatin	MACE	RR 0,84, p = 0,005
PRINCESS	3 600	cerivastatin/placebo	MACE	n. s.

MIRACL, Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering trial (12); FLORIDA, Fluvastatin on Risk Diminishing After Acute Myocardial Infarction trial (13); PACT, Pravastatin in Acute Coronary Treatment trial (16); A to Z, Fáze Z studie A to Z (17); PROVE-IT, Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 trial (19); PRINCESS, Prevention of Ischemic Events by Early Treatment of Cerivastatin Study (18); MACE, major adverse cardiac events (kardiovaskulární příhody)

alespoň z části vysvětlen stimulací endoteliální syntázy oxidu dusnatého (eNOS) a zvýšenou produkcí NO (23).

Zatímco výše popsané experimentální práce ukázaly význam profylaktické léčby statiny, nemohou zodpovědět otázku, zda protektivní účinek může mít i podání statinu po vzniku ischemie, tedy v situaci, se kterou se setkáváme u pacientů, přicházejících pro AKS. Bauersachs a spol. (24) nepozorovali žádnou redukcí velikosti infarktu, byl-li statin podán 24 hodin po vzniku ischemie, tedy podobně jako ve výše zmíněných klinických studiích s časnou sekundární prevencí. Pravděpodobně první experimentální studii, která ukázala příznivý účinek léčby statinem, zahájené ihned po vzniku ischemie, byla práce Hayashidani a spol. (25), kteří popsali nižší mortalitu u myši vystavených ligaci koronární tepny, léčených fluvastatinem bezprostředně po výkonu. Navíc ukázali, že fluvastatin zabraňoval remodelaci levé komory srdeční, zmenšoval incidenci srdečního selhání a snižoval aktivitu matrixových metaloproteináz (MMP) (25). Bell a Yellon (26) demonstrovali pozitivní účinek atorvastatinu, podaného při reperfuzi: na experimentálním modelu izolovaného perfundovaného myšího srdce atorvastatin, přidaný do perfuzního roztoku, zmenšoval velikost infarktu. Výsledky této *in vitro* studie byly potvrzeny *in vivo* Wolfrumem a spol. (27), kteří podávali simvastatin intravenózně 3 minuty před reperfuzí po dočasné koronární okluzi u laboratorního potkana; po simvastatinu došlo ke zmenšení velikosti infarktu o 42%. Posledně jmenované práce upozornily také na jiný významný aspekt bezprostředního účinku statinů: ukázaly totiž zvýšení aktivity eNOS, které pravděpodobně není vázáno na up-regulaci eNOS stabilizací eNOS mRNA. K této stabilizaci je totiž nezbytná léčba alespoň po dobu několika hodin, jak bylo popsáno ve tkáňových kulturách. Akutní sti-

mulace aktivity eNOS je však alespoň částečně zprostředkována cestou PI 3-kináza/Akt, která je schopna fosforylovat eNOS během minut (26, 27). Také Zheng and Hu (28) ukázali pozitivní účinek simvastatinu, přidaného do perfuzního roztoku během reperfuze na modelu izolovaného perfundovaného srdce laboratorního potkana. Sami jsme na obdobném modelu pozorovali významný protektivní účinek akutně podaného simvastatinu na kontraktální parametry během reperfuze; chronická léčba statinem byla naproti tomu bez efektu (29).

Statiny v první linii léčby AKS v klinické praxi
Ovlivnění zánětu

O účincích podání statinu v první linii léčby AKS, tedy ihned po přijetí k hospitalizaci, nebylo až do roku 2001 nic známo. V této době jsme zveřejnili výsledky malé prospektivní, randomizované klinické studie, sledující účinek cerivastatinu u pacientů s AKS (30). Studie se účastnilo 44 konsekutivních pacientů s AKS, kteří byli bez ohledu na aktuální hladinu cholesterolu ihned po přijetí k hospitalizaci randomizováni k užití cerivastatinu 0,3 mg nebo zůstali první den bez léčby statinem. Stanovovali jsme hladinu C-reaktivního proteinu (CRP), interleukinu 6 (IL-6) a interleukinu 8 (IL-8). Již za 24 hodin od přijetí k hospitalizaci, po podání jedné středně velké dávky cerivastatinu, jsme pozorovali významně nižší hladiny CRP a IL-6 ve srovnání s kontrolní skupinou; hladina IL-8 nebyla v naší studii ovlivněna (30).

Naše výsledky, ukazující bezprostřední protizánětlivý účinek statinů, podaných v první linii léčby AKS, byly v posledních letech potvrzeny i dalšími autory. Luo a spol. (31) studovali vliv simvastatinu 20 mg a placebo na hladinu CRP a IL-6 u 50 nemocných s AKS. Po 3 týdnech sledování našli v léčené skupině významně

nižší hladiny CRP a IL-6 ve srovnání s placebovou skupinou; tento efekt byl nezávislý na hladině lipidů. Macin a spol. (32) porovnávali účinek atorvastatinu 40 mg a placebo u 90 nemocných s AKS; zjistili, že při propuštění z hospitalizace a po 30 dnech sledování byla ve skupině léčené atorvastatinem významně nižší hladina CRP ve srovnání s placebem; atorvastatin navíc pozitivně ovlivnil také sedimentaci erytrocytů.

Ovlivnění lipidů

Dlouhou dobu se předpokládalo, že AKS je jako významný stresový stav spojen s výraznými spontánními změnami v hladinách lipidů a že vliv statinu na hladinu lipidů se projeví teprve po delší době. Teprve nedávno se ukázalo, že hladiny lipidů se v prvních dnech po AKS klinicky významně nemění a že statiny mohou snižovat hladinu celkového cholesterolu (TC) a LDL již během dnů od zahájení léčby (33, 34).

Bezprostřední vliv statinu na hladinu lipidových parametrů jsme hodnotili ve studii, do které bylo zařazeno celkem 64 nemocných s AKS, kterým byl podán fluvastatin 80 mg při přijetí pro AKS nebo zůstali první den bez hypolipidemické léčby. Již po 24 hodinách, po podání jediné dávky statinu jsme pozorovali významný pokles hladiny TC o 14,5 %, LDL o 17,2 % a HDL o 10 %, zatímco hladina triglyceridů (TG) nebyla ovlivněna (33). Několik dalších autorů studovalo vliv několikadenní léčby statinem na lipidy u stabilních nemocných: Michelena a spol. (35) pozorovali snížení TC a LDL po třídní léčbě simvastatinem 80 mg u stabilních nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem, podobně Marchesi a spol. (36) popsali snížení TC a LDL po týden trvající léčbě atorvastatinem u žen s hypercholesterolémií; naproti tomu Tsunekawa a spol. (37) nezaznamenali rozdíl v hladině lipidů po třídní léčbě cerivastatinem u starších diabetiků, avšak použili relativně nízkou denní dávku (0,15 mg).

Uvedené výsledky ukazují, že časně zahájená léčba statinem u AKS může pozitivně ovlivnit hladinu lipidů stejně rychle, jako tlumí projevy zánětu. Přestože není známo, že by se některá z lipidových frakcí přímo podílela na patogeneze AKS, lze předpokládat, že se i tento účinek časného nasazení statinů u AKS může projevit na zlepšení prognózy nemocných.

Ovlivnění prognózy?

Jak vyplývá ze shora uvedených experimentálních a klinických zkušeností, je řada důvodů se domnívat, že nasazení statinů v první linii léčby AKS může přinést pozitivní ovlivnění prognózy nemocných, navíc nebyly

dosud popsány žádné nežádoucí nebo vedlejší účinky této terapie, které by zpochybňovaly její bezpečnost. Dostupné informace jsou však zatím nedostatečné.

První randomizovanou, dvojité slepou, placebem kontrolovanou studií, která sledovala vliv statinu, nasazeného v první linii léčby AKS ihned při přijetí k hospitalizaci, byla studie FACS (Fluvastatin in the therapy of Acute Coronary Syndrome) (38). 156 nemocných s AKS (s ST-elevací i bez ST-elevací na EKG) bylo randomizováno k užívání fluvastatinu 80 mg nebo placebo po dobu 30 dnů. Primárním cílovým ukazatelem byly hladiny CRP, IL-6 a PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A), které však zůstaly neovlivněny. Naproti tomu fluvastatin významně zlepšil prognózu nemocných: snížil kombinovaný sekundární cílový ukazatel – výskyt kardiovaskulárních příhod (11,5 % vs. 24,4 %, odds ratio (OR) 0,40, 95 % interval spolehlivosti (CI) 0,17–0,95, $P = 0,038$) (39). Uvedená studie i přes její limitaci, danou malou velikostí souboru naznačuje možné výhody statinové léčby, zahájené bezprostředně po přijetí k hospitalizaci pro AKS.

Závěr

Poslední roky přinesly významný pokrok v objasnění patogenezy AKS. Poznání mechanismů, podílejících se na destabilizaci koronárního plátu, společně s objevením pleiotropních účinků statinů, vytvářejí předpoklady pro použití těchto léků přímo v léčbě AKS. Zavedení této terapeutické strategie je podporováno nejen výsledky experimentálních prací, ale dnes již také prvními klinickými studiemi, které ukázaly účinnost časného nasazení statinů u AKS: došlo k ovlivnění některých dílčích laboratorních parametrů, především mediátorů zánětu či lipidových parametrů. Přestože hladina řady z těchto faktorů je současně prognostickým ukazatelem, doposud chybí přímý důkaz, že časně zahájená léčba statinem u AKS povede ke zlepšení prognózy nemocných. Tuto možnost však naznačují výsledky dvojité slepé, placebem kontrolované studie FACS, které ukazují významné snížení výskytu kardiovaskulárních příhod při léčbě fluvastatinem, zahájené ihned při přijetí k hospitalizaci pro AKS. Přes dosud nedostatečné množství relevantních informací se zdá, že statiny mají velkou šanci zaujmout místo po boku kyseliny acetylsalicylové v první linii léčby AKS.

Literatura

1. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344(8934): 1383–1389.

2. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998; 98(9): 839–844.

3. 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(19): 1349–1357.

4. Ostadal P. Statins in the therapy of acute coronary syndromes. In: Wong BA, editor. *Focus in statin research*. New York: Nova Publishers; 2006.

5. Ostadal P, Vojacek J. Statins and acute coronary syndromes. In: Kepper KF, editor. *Frontiers in atherosclerosis research*. New York: Nova Publishers; 2007.

6. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *Jama* 2001; 285(4): 430–436.

7. Aronow HD, Topol EJ, Roe MT, Houghtaling PL, Wolski KE, Lincoff AM, et al. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet* 2001; 357(9262): 1063–1068.

8. Cannon CP, McCabe CH, Bentley J, Braunwald E. 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 831–832.

9. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Bohm M, White HD. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105(12): 1446–1452.

10. 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.

11. Lenderink T, Boersma E, Gitt AK, Zeymer U, Wallentin L, Van de Werf F, et al. Patients using statin treatment within 24 h after admission for ST-elevation acute coronary syndromes had lower mortality than non-users: a report from the first Euro Heart Survey on acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2006; 27(15): 1799–1804.

12. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, 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.

13. Liem AH, van Boven AJ, Veeger NJ, Withagen AJ, Robles de Medina RM, Tijssen JG, et al. Effect of fluvastatin on ischemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. *Eur Heart J* 2002; 23(24): 1931–1937.

14. Arntz HR, Agrawal R, Wunderlich W, Schnitzer L, Stern R, Fischer F, 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(12): 1293–1298.

15. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *Jama* 2002; 287(24): 3215–3222.

16. Thompson PL, Meredith I, Amerena J, Campbell TJ, Solomon JG, Harris PJ. 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.

17. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, 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.

18. LaBlanche JM, Jukema JW, Charbonneau F, Creplet J, El-dar M, Galve E, et al. PRINCESS: Prevention of ischemic events by early treatment of cerivastatin after acute myocardial infarction. In: ESC Congress, 2004; Munich, 2004.

19. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350(15): 1495–504.

20. Lefer AM, Campbell B, Shin YK, Scalia R, Hayward R, Lefer DJ. Simvastatin preserves the ischemic-reperfused myocardium in normocholesterolemic rat hearts. *Circulation* 1999; 100(2): 178–184.

21. Ueda Y, Kitakaze M, Komamura K, Minamino T, Asanuma H, Sato H, 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(7): 2120–2125.

22. Lefer DJ, Scalia R, Jones SP, Sharp BR, Hoffmeyer MR, Farvid AR, et al. HMG-CoA reductase inhibition protects the diabetic myocardium from ischemia-reperfusion injury. *FASEB J* 2001; 15(8): 1454–1456.

23. Di Napoli P, Antonio Taccardi A, Grilli A, Spina R, Felaco M, Barsotti A, et al. Simvastatin reduces reperfusion injury by modulating nitric oxide synthase expression: an ex vivo study in isolated working rat hearts. *Cardiovasc Res* 2001; 51(2): 283–293.

24. Bauersachs J, Galuppo P, Fraccarollo D, Christ M, Ertl G. 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(9): 982–985.

25. Hayashidani S, Tsutsui H, Shiomi T, Suematsu N, Kinugawa S, Ide 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(7): 868–873.

26. 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(3): 508–515.

27. Wolfrum S, Dendorfer A, Schutt M, Weidtmann B, Heep A, Tempel K, et al. Simvastatin acutely reduces myocardial reperfusion injury in vivo by activating the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44(3): 348–355.

28. Zheng X, Hu SJ. Effects of simvastatin on cardiohemodynamic responses to ischemia-reperfusion in isolated rat hearts. *Heart Vessels* 2006; 21(2): 116–123.

29. Szarszoi O, Maly J, Ostadal P, Netuka I, Besik J, Kolar F, et al. Effect of acute and chronic simvastatin treatment on post-ischemic contractile dysfunction in isolated rat heart. *Physiol Res* 2008; 57(5): 793–796.

30. Ostadal P, Alan D, Hajek P, Horak D, Vejvoda J, Trefanec J, 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(1–2): 45–50.

31. Luo Y, Jiang D, Wen D, Yang J, Li L. Changes in serum interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with acute coronary syndrome and their response to simvastatin. *Heart Vessels* 2004; 19(6): 257–262.

32. Macin SM, Perna ER, Farias EF, Franciosi V, Cialzeta JR, Brizuela M, et al. Atorvastatin has an important acute anti-inflammatory effect in patients with acute coronary syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am Heart J* 2005; 149(3): 451–457.

33. Ostadal P, Alan D, Vejvoda J, Cepova J, Kukacka J, Blasko P, et al. Immediate effect of fluvastatin on lipid levels in acute coronary syndrome. *Mol Cell Biochem* 2007; 306(1–2): 19–23.

34. Pitt B, Loscalzo J, Ycas J, Raichlen JS. Lipid levels after acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(15): 1440–1445.

35. Michelena HI, Osorio LA, Citkowitz E. Cholesterol levels after 3 days of high-dose simvastatin in patients at

moderate to high risk for coronary events. *Int J Cardiol* 2005; 101(1): 111–114.

36. Marchesi S, Lupattelli G, Siepi D, Schillaci G, Vaudo G, Roscini AR, et al. Short-term atorvastatin treatment improves endothelial function in hypercholesterolemic women. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36(5): 617–621.

37. Tsunekawa T, Hayashi T, Kano H, Sumi D, Matsui-Hirai H, Thakur NK, et al. Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function

in elderly diabetic patients within 3 days. *Circulation* 2001; 104(4): 376–379.

38. Ostadal P, Alan D, Hajek P, Vejvoda J, Mates M, Blasko 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) [ISRCTN81331696]. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2005; 6(1): 4.

39. Ostadal P, Alan D, Vejvoda J, Kukacka J, Macek M, Hajek P, et al. Fluvastatin in the Therapy of Acute Coronary Syndrome: Results

of the Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009; 29: e9–e130.

doc. MUDr. Petr Ošťádal, Ph.D., FESC

*Kardiocentrum, kardiologické oddělení
Nemocnice na Homolce
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5
ostadal@yahoo.com*
