

Vérzsírszintcsökkentés akut coronariaszindrómában

Márk László

LIPID LOWERING IN ACUTE CORONARY SYNDROME

Tanulmányok sora igazolja, hogy akut coronariaszindróma esetén a betegek statinkezelése javítja a klinikai kimenetelt, részben a lipidcsökkentés, részben a plakkot is stabilizáló pleiotrop hatások révén. A statinkezelés kapcsán felmerül a kérdés, hogy a tünetek kezdetéhez képest mikor indítsuk el. Az erre irányuló vizsgálatok egybehangzóan arra vonatkozóan, hogy a statinkezelést már a tünetek felléptekor szükséges elkezdni. Ha a beteg már szed statint, gondot kell fordítani rá, hogy a kezelést ne függeszték fel. Az érvényes magyar irányelvek szerint az akut coronariaszindrómában szenvedő betegek estében a kis denzitású lipoproteinkoleszterin célértéke 1,8 mmol/l.

prevenció, akut coronariaszindróma, statin, irányelvek

A large number of studies have proved that in acute coronary syndrome the administration of statins improves clinical outcome by their lipid lowering effect, and also by stabilizing the plaque as part of their pleiotropic effects. An important question regarding statin therapy is when it should be introduced after the onset of symptoms. Studies on this issue agree that statin therapy should be initiated right after the onset of acute symptoms. If the patient is already receiving statin, we must make sure it is not abandoned. According to current Hungarian guidelines, for patients with acute coronary syndrome the target level of the low density lipoprotein cholesterol is 1.8 mmol/l.

prevention, acute coronary syndrome, statin, guidelines

dr. Márk László (levelező szerző/correspondent): Békés Megyei Képviselő-testület Pándy Kálmán Kórház, II. Belgyógyászat-Kardiológia/Pándy Kálmán Békés County Hospital, 2nd Department of Internal Medicine-Cardiology; H-5700 Gyula, Semmelweis u. 1. E-mail: mark@pandy.hu

Érkezett: 2006. január 31. Elfogadva: 2006. április 11.

Nagy betegszámú, placebo-kontrollált, randomizált klinikai vizsgálatok sora igazolta, hogy a statinok adása csökkenti az akut coronaria- és stroke-események előfordulását, valamint csökkenti az össz- és a coronaria eredetű halálozást primer és szekunder prevencióban egyaránt. A statinok alkalmazásának kedvező eredményei nagyobb részben a lipidmoduláció következményei, de a nem lipid-, úgynevezett pleiotrop hatások is hozzájárulnak a klinikai események csökkenéséhez.

Az akut coronariaszindróma kezelése kapcsán felmerül a kérdés, hogy szükséges-e az első órákban, na-

pokban statinkezelést indítani. A régebbi vizsgálatokat áttekintve nem egyértelmű, hogy mikor kell elkezdni a vérzsírszintcsökkentő kezelést. A pleiotrop hatások azt sugallják, hogy a statinkezelésnek minél korábban kell indulnia, hiszen az a plakk vulnerabilitását egyértelműen mérsékli. A statinkezelés, illetve a cardiovascularis prevenció egyik alapvizsgálatában, az 1994-ben bemutatott Scandinavian Simvastatin Survival Study-ban a betegek randomizációja még hat hónappal az akut coronariaesemény után történt, abból a megfontolásból kiindulva, hogy a lipidszintcsökkentés klinikai hasznának leéréséhez hónapok, évek szükségesek. Ez

az idő néhány év múlva, a későbbi, mérföldkönek számító statinvizsgálatokban (LIPID, CARE) három hónapra csökkent, majd a MIRACL volt az a nagy tanulmány, amely felhívta a figyelmet, hogy a statinkezelés az akut esemény kezdetekor indítandó.

Randomizált, prospektív vizsgálatok

A MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) vizsgálatban 3038, akut coronariaszindrómában szenvedő betegen alkalmaztak kettős vak módszerrel 80 mg atorvastatint (Sortis) vagy placebót, 16 héten keresztül. Az erőteljes statinkezelés hatására 16%-os, szignifikáns csökkenést észleltek a primer végpontban (halál, nem halálos szívinfarktus, szívmegeállás újraélesztéssel vagy rekurrens szimptomás myocardialis ischaemia), ezen túlmenően ugyancsak szignifikánsan csökkent a nem halálos stroke és a kórházi kezelést igénylő, rekurrens szimptomás myocardialis ischaemia bekövetkezése (1).

A statinok adása csökkenti az akut coronaria- és stroke-események előfordulását.

A statinkezelést az akut coronariaszindróma felléptekor kell elindítani.

A MIRACL után a PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) tanulmány azt bizonyította, hogy akut coronariaszindrómában korán érdemes elkezdni a statinkezelést, és emellett azt is igazolta, hogy további klinikai haszonnal járt, ha a kis denzitású lipoprotein (LDL) -koleszterin szintjét az – akkori – célérték alá csökkentették. A PROVE-IT vizsgálatot úgy tervezték, hogy összehasonlíthassák a 2,6 mmol/l LDL-koleszterinértéket megcélzó, 40 mg pravastatin – mint közepes

erősségű kezelés – és a 80 mg atorvastatin (Sortis) adásának hatékonyságát a nagy cardiovascularis eseményekre, akut coronariaszindróma miatt kórházban kezelt betegeken. A 4162 beteg esetén a követési idő 18–36 hónap között változott, átlagosan 24 hónap volt. A primer kombinált végpont bármilyen eredetű halál, myocardialis infarctus, kórházi újrafelvételt igénylő, dokumentált instabil angina pectoris, revascularisatio (a randomizáció után 30 napon belül) és stroke előfordulása volt. Az elért, átlagos LDL-koleszterin-szint 2,46 mmol/l volt a pravastatin- és 1,60 mmol/l az atorvastatincsoportban ($p < 0,001$). Két-éves kezelés után az elért végpontesemények gyakorisága 26,3%-nak adódott a pravastatin- és 22,4%-nak az atorvastatincsoportban; 16%-kal kedvezőbb volt az utóbbi gyógyszerrel kezelteknél ($p = 0,005$). A vizsgálat tanulsága, hogy akut coronariaszindrómás betegek esetében a korán elkezdett, 80 mg-os atorvastatinkezelés jelentősen nagyobb védelmet nyújt a halál vagy nagy cardiovascularis események bekövetkezése ellen, mint a korábbi, magasabb LDL-koleszterin-célértékre törekvő kezelés (2).

A LIPS vizsgálat (Lescol Intervention Prevention Study) keretében 80 mg fluvastatin (Lescol), valamint placebo hatását vizsgálták percutan coronariaintervención átesett, 1658 (824 instabil anginás, 834 stabil anginás) betegen. A nagy coronariaesemények előfordulása az instabil anginás csoportban, a fluvastatin hatására, a placebóval összehasonlítva 28%-kal csökkent ($p = 0,03$), és hasonlóan jó hatású volt a stabil anginás betegek körében (nem volt szignifikáns különbség az instabil és stabil anginás betegeken észlelt hatásban). A fluvastatin az atheroscleroticus coronariaesemények gyakoriságát (a nagy coronariaesemények közül a restenosiszt kihagyva) az instabil anginások között 36, a stabil anginában szenvedők között pedig 31%-kal csökkentette ($p = 0,006$ és $p = 0,02$) (3).

Az A to Z tanulmányban akut coronariaszindrómás betegek egyik csoportjában (2265 fő) az esemény kezdetekor 40 mg, majd egy hónap múlva 80 mg simvastatint (Zocor), a másik csoportban (2232 fő) négy hónapig placebót, utána 20 mg simvastatint kaptak a résztvevők. A vizsgálat eredményei szerint a korán elkezdett, erőteljes statinkezelés hatására statisztikailag nem szignifikáns, de kedvező tendencia volt megfigyelhető a nagy klinikai események arányának csökkenésében (4).

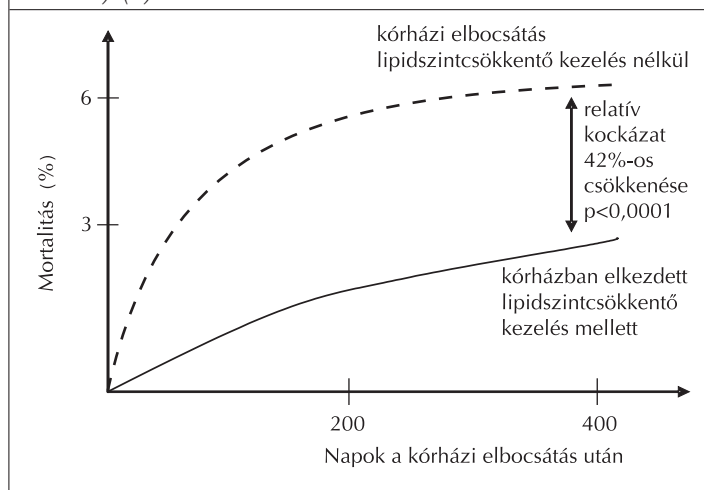
Megfigyeléses vagy retrospektív vizsgálatok

Megfigyeléses vagy retrospektív vizsgálatok

Nagyon fontos kérdésre ad választ az OPUS-TIMI 16 (Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes – Thrombolysis in Myocardial Infarction) tanulmány. Ebben 10 288 akut coronariaszindrómás betegen vizsgálták az orálisan alkalmazható glikoprotein IIb/IIIa-receptor-antagonista hatását. A lipidszintcsökkentő terápiát illetően azt figyelték meg, hogy azok körében, akiknél a statinkezelést már a kórházban elkezdték és 10

1. ÁBRA

Akut coronariaszindrómás betegek mortalitása a kórházi kibocsátást követően, lipidszintcsökkentés nélkül és a kórházban elkezdett lipidszintcsökkentő kezelés mellett (OPUS-TIMI 16 szerint) (5)



hónappal a hazabocsátás után még folytatták a kezelést, kisebb volt a mortalitás azokkal szemben, akik a kórházban még nem kaptak statint (1. ábra) (5).

A svéd nemzeti regiszter adatai szerint a szívinfarktus miatt kórházból elbocsátott, 80 év alatti betegek közül 1995–1998 között 5528 kapott statint a hazaengedéskor és 14 071 nem. Az egyéves halálozás 4,0% volt a statint kapók és 9,3% a nem kapók csoportjában. A vizsgálat a korai statinkezelésben részesülőknél a halálozás csökkenését életkortól, nemtől, egyéb gyógyszerektől és paraméterektől függetlennek találta (relatív rizikó 0,75; 95%-os konfidenciaintervallum 0,63–0,89; $p=0,001$) (6).

A PRISM (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management) tanulmány retrospektív alcsoport-analízisében több mint 1600, mellkasi fájdalom miatt kórházban kezelt beteget vizsgáltak. Közülük 1249 beteg nem kapott, 379 pedig kapott statinkezelést. A korábbi statinkezelést 86 beteg esetében megszakították. A 30. napon történt megfigyelés alapján azt a tanulságot vonták le, hogy a statinkezelés csökkenti a mortalitást, valamint hogy a kezelés leállítása az akut felvétel kapcsán rosszabb prognózishoz vezet, mint ha a beteg sosem kapott volna statint (7).

Az Egyesült Államok nemzeti infarktusregiszterében (National Registry of Myocardial Infarction 4) szereplő, több mint 300 000, akut szívinfarktuson átesett beteg adatának elemzése alapján a statinkezelés leállításának kedvezőtlen hatását igazolták (8). A statinkezelés szerint négy csoportot alakítottak ki: 17 118 beteg kapott az infarktus előtt és után statint, 21 978 betegnél 24 órán belül kezdtek el az adását, 9411 beteg korábbi statinkezelését leállították az infarktus észlelésekor, és 126 128 beteg sem előtte, sem utána nem kapott statint. Abban a csoportban, ahol folytatták a statinkezelést 5,3%, ahol újként kezdtek, 4,0% volt a mortalitás, míg azoknál, akik sosem kaptak, 15,4%-nak adódott. A statinterápia felfüggesztése a mortalitás 16,5%-os emelkedésével járt. A mortalitásra vonatkozó esélyhányados (relatív rizikó) 0,46 volt a kezelést folytatók, 0,42 az azt újonnan kezdők és 1,25 a megszakítók körében ($p<0,0001$ mindegyik csoportban). Az a következtetés vonható le, hogy a statinkezelés korai (24 órán belüli) bevezetése jótékony

hatású, és szívinfarktus észlelésekor a korábban már beállított statinterápia nem szakítható meg.

Spencer és munkatársai a statinterápia korai abbahagyásának hatását nem ST-elevációs myocardialis infarktus kapcsán vizsgálták a National Registry of Myocardial Infarction 4 alapján (9). Arra kerestek választ, hogy van-e különbség a klinikai kimenetelt tekintve azok között, akik statint kaptak a felvétel előtt és a távozáskor (9001 fő), illetve akik korábban statint szedtek, de a kezelést leállították (4870 fő), valamint akik sem a kezelés előtt, sem utána nem kaptak statint (54 635 fő). Az első két csoport 13 871 statint szedő betege közül a kórházi felvétel első 24 órájában 35,1%-ban szakították félbe a statinterápiát. Ezekben a kórházi morbiditás és mortalitás magasabb volt, gyakoribb volt a szívélgtelenség, a kamrai arrhythmia, a sokk előfordulása.

A korábban is alkalmazott statinterápiát az akut esemény kezdetekor nem szabad megszakítani.

Összegzés

Mai tudásunk szerint a statinkezelést az akut coronariaszindróma felléptekor kell elindítani. A korábban is alkalmazott statinterápiát az akut esemény kezdetekor nem szabad megszakítani. Az akut coronariaszindrómában végzett, prospektív, randomizált vizsgálatok eredményei szerint a kezelés haszna vitathatatlan. A korábban érvényes irányelvek 2,5 mmol/l LDL-koleszterinszint-célértéket tűznek ki magas kockázatú betegek esetén (az ismerten koszorúér-betegségben szenvedők idetartoznak). A II. Magyar Terápiás Konszenzuskonferencián elfogadott magyar irányelvekben opcionálisan megjelent az igen magas kockázatú kategória. Idesoroljuk azokat a betegeket, akiknél az ismert érbetegség mellett a diabetes mellitus, a dohányzás, a metabolikus szindróma és az akut coronariaszindróma közül legalább az egyik jelen van. Igen magas kockázat esetén az LDL-koleszterin-célérték 1,8 mmol/l. Minden akut coronariaszindrómás beteg bármely egyéb rizikótól függetlenül idetartozik (10).

IRODALOM

1. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al, for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
2. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
3. Lee CH, de Feyter P, Serruys PW, et al. Beneficial effects of fluvastatin following percutaneous coronary intervention in patients with unstable and stable angina: results from the Lescol intervention prevention study (LIPS). *Heart* 2004;90:1156-61.
4. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al, A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-16.
5. 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. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:334A. [abstract]
6. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001;285:430-6.
7. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Böhm M, White HD, on behalf of the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Investigators. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:1446-52.
8. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, et al, National Registry of Myocardial Infarction 4 Investigators. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol* 2005;96:611-6.
9. Spencer FA, Fonarow GC, Frederick PD, et al, National Registry of Myocardial Infarction 4 investigators. Early withdrawal of statin therapy in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: national registry of myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2004;164:2162-8.
10. Pados Gy. A kardiovaszkuláris veszélyeztettség kockázati kategóriái. *Metabolizmus* 2006;(Suppl A):20-3.