



Akademik Davor Miličić

Redoviti profesor Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Predstojnik Klinike za bolesti srca i krvnih žila, KBC Zagreb

Pročelnik Zavoda za akutno intenzivno kardiološko liječenje, aritmije i transplantacijsku kardiologiju

Predsjednik Hrvatskoga kardiološkog društva

Upravitelj Zaklade Hrvatska kuća srca

Član Upravnog odbora Europske asocijacije za zatajivanje srca

Član Nukleusa Radne skupine za koronarnu patofiziologiju i mikrocirkulaciju Europskoga kardiološkog društva

O važnosti statina u liječenju akutnog infarkta miokarda i sekundarnoj prevenciji

Akutni infarkt miokarda i dalje odnosi mnogo života i predstavlja veliki izazov za kardiologiju i cjelokupnu medicinu. Možete li ukratko komentirati trenutne epidemiološke podatke i razmjere ove bolesti u Hrvatskoj i globalno?

Koronarna bolest srca odnosno njezin akutni oblik u vidu akutnoga infarkta miokarda ili nestabilne angine pektoris predstavljaju opasnost za život najvišega stupnja. Od posljedica koronarne bolesti srca, dominantno od srčanoga infarkta umire godišnje u Europi gotovo dva milijuna ljudi, pa je tako riječ o vodećem uzroku smrti. To naravno vrijedi i za Hrvatsku, koja i dalje nažalost spada u zemlje visokoga kardiovaskularnog rizika, što znači da su kardiovaskularne bolesti na čelu s infarktom srca odgovorne za gotovo polovicu svih smrti, a među umrlima ima značajan broj ljudi u kojih bolest nastupa u srednjoj životnoj dobi, dakle u najproduktivnijoj fazi njihova života. Najčešći uzrok infarkta miokarda jest akutna aterotromboza, dakle ateroskleroza koronarnih arterija s rupturom endotelne pokrova aterosklerotskog plaka i brzim razvojem protrombotskoga stanja s posljedičnim

nastankom subokluzivnoga ili okluzivnoga tromba. To dovodi do kritične ishemije zahvaćenog dijela miokarda i njegova odumiranja, nekroze tj. infarciranja. Brza revaskularizacija, danas najčešće s pomoću perkutanog intervencijskog zahvata s mehaničkom destrukcijom okluzivnoga tromba i postavljanjem intrakoronarnog stenta na mjestu nastanka akutne aterotromboze, danas je zlatni standard u liječenju bolesnika s infarktom miokarda odnosno akutnim koronarnim sindromom.

Perkutane intervencije s postavljanjem stenta omogućuju dakle otvaranje začepljene krvne žile i ponovno vraćanje krvotoka u infarcirajući miokard. Koja je danas uloga lijekova u akutnom koronarnom sindromu, ili, je li njihova uloga u svjetlu intervencijske kardiologije danas marginalizirana?

Nipošto! Upravo naprotiv, niti jedna revaskularizacijska, intervencijska metoda neće uroditi uspjehom ako bolesnik uoči intervencije, katkada i tijekom same intervencije, a poglavito nakon intervencije, dugoročno i praktički doživotno ne

bude uzimao lijekove. Bez lijekova dakle nema uspješnog akutnog liječenja infarkta miokarda kao niti uspješne sekundarne prevencije tj. strategije kojom se nastoji spriječiti ili maksimalno odgoditi recidiv bolesti. Pa i uz svu suvremenu terapiju ne smije se smetnuti s uma da je u bolesnika s preboljelim infarktomiokarda, nakon što se otpuste iz bolnice, smrtnost u prvoj godini i do 10%.

U kardiologiji, pa tako i u koronarnih bolesnika, lijekovi su nerijetko neophodni ne samo kako bi umanjili simptome bolesti, već i da bi smanjili smrtnost odnosno spašavali živote. Tako primjerice, izostane li u akutnoj fazi infarkta miokarda i tijekom prve godine dvojnog antiagregacijska terapija, znatno će porasti komplikacije kao što su potencijalno fatalne akutne tromboze u stentu ili pojava akutnih aterotrombotičkih događaja na nekim drugim mjestima uzduž koronarnih arterija. Za najveću većinu bolesnika nakon infarkta miokarda, pa i u akutnoj fazi, obvezatni su i neki drugi lijekovi, kao što su inhibitori angiotenzinske konvertaze, alternativno blokatori angiotenzinskih receptora te beta blokatori.

Što je sa statinima?

Upravo ste me pretekli, želio sam im pridati posebnu pozornost. Na temelju niza velikih kliničkih i epidemioloških studija, možemo kazati da su statini najučinkovitiji u smanjivanju smrtnosti nakon infarkta miokarda u odnosu na prethodno spomenute lijekove koji također imaju vitalne implikacije. Drugim riječima, smatra se da se antitrombotskom terapijom može postići relativno smanjenje poslijefarkatne smrtnosti za 23%, beta blokatorima za 20-ak%, inhibitorima angiotenzinske konvertaze između 7-17%, a statinima čak za 22-30%. Dokazano je, naime, da statini smanjuju smrtnost kako u neposrednom poslijefarkatnom razdoblju, tako i dugoročno. Ako nema apsolutne kontraindikacije, statini moraju biti dio trajne, doživotne terapije.

Kako se mogu objasniti ovakvi učinci statina na smanjivanje smrtnosti?

Akutni koronarni sindrom odnosno infarkt miokarda nastaje u pravilu na podlozi tzv. nestabilnog aterosklerotskog plaka. Njegove su osobitosti velika lipidna jezgra, znatna upalna reakcija u strukturi samoga plaka i tanki fibrozni pokrov koji takav plak čini vulnerabilnim odnosno sklonim rupturi endotela koji prekriva plak, što tada izaziva izrazitu protrombotičku reakciju, a nerijetko i spazam zahvaćene koronarne arterije. Kratkoročno, statini smanjuju upalnu aktivnost u plaku, jer imaju dokazano protuupalno djelovanje. Dugoročno, pored protuupalnog djelovanja, oni smanjuju lipidnu jezgru u samome plaku, odnosno sprječavaju rast lipidne komponente plaka. Kako onoga koji je svojom rupturom izazvao infarkt miokarda, tako i obično brojnih drugih aterosklerotskih lezija na koronarnim i ostalim arterijama u tijelu.

Dakle, u akutnoj fazi, ključno je protuupalno djelovanje statina čime se pridonosi akutnoj stabilizaciji lezije, poglavito nakon koronarne intervencije koja sama po sebi dodatno djeluje proinflammatorno. U kroničnoj fazi, ključno je djelovanje statina na snižavanje LDL-kolesterola, bez kojega nema niti nastanka niti progresije ateroskleroze. Važno je opet naglasiti, da su svi bolesnici koji su preboljeli akutni infarkt miokarda odnosno bilo koji akutni aterotrombotički događaj per definitionem pacijenti vrlo visokoga kardiovaskularnog rizika. Prema novim Europskim i svim ostalim relevantnim svjetskim smjernicama, ciljna vrijednost LDL-kolesterola u takvih bolesnika trebala bi biti vrlo niska, nipošto ne iznad 1,8 mmol/l.

Znači li to da su takvim pacijentima potrebne visoke doze statina? Naime, mnogi od njih i oako imaju hiperlipoproteinemiju koja je bitno pridonijela razvoju akutnog koronarnog sindroma.

Točno. Važno je naglasiti da statine treba započeti davati što prije, dakle već u akutnoj fazi zajedno s ostalim neophodnim lijekovima.

O važnosti davanja statina u ranom periinfarktom razdoblju posvjedočila je znamenita studija MIRACLE, koja datira još iz 2001. g. Ona je pokazala da se davanjem atorvastatina u maksimalnoj dozi tj. dozi od 80 mg, koji je bio uključen u terapiju unutar prvih 24-96 sati od početka akutnog koronarnog sindroma, već tijekom prvih 16 tjedana terapije postiglo značajno smanjenje smrtnosti, reinfarkta, kardijalnog aresta i pogoršanja anginoznih tegoba koje su zahtijevale ponovnu hospitalizaciju. Pritom je iznimno bitno naglasiti da je sigurnosti profil atorvastatina u spomenutoj, najvišoj dozi bio odličan, bez bitnih razlika u odnosu na placebo.

Je li osim doze važan u ovom kontekstu i odabir konkretnog statinskog preparata, budući da na raspolaganju imamo više vrsta statina?

Suvremena se medicina mora temeljiti na dokazima. A oni nas upućuju da bi u akutnoj fazi infarkta miokarda trebalo dati prednost najjačim statinima, onima koji imaju najjače djelovanje na snižavanje LDL-kolesterola i vjerojatno najjaču protuupalnu aktivnost. Atorvastatin u dozi u 80 mg predstavlja idealan izbor, jer se možemo pozvati na studiju MIRACLE, u kojoj je dokazao svoju nedvojbenu učinkovitost i odličan sigurnosni profil u akutnoj i postakutnoj fazi infarkta miokarda. Ako iz bilo kojeg razloga nije moguće ordinirati atorvastatin, tada alternativno dolazi u obzir rosuvastatin u maksimalnoj dozi tj. 40 mg.

A kako ordinirati statine u okviru kronične, "trajne" terapije. Trebamo li se odlučiti za neki statin manje jakog djelovanja, moguće boljeg sigurnosnog profila, ili?

Već sam bio istaknuo da je riječ o bolesnicima vrlo visokog kardiovaskularnog rizika, u kojih je ključno monitorirati vrijednosti LDL-kolesterola, koji ne bi smio biti viši od 1,8 mmol/l. Za postizanje takvog cilja, u većine bolesnika potrebno je nastaviti ordinirati statine najjačega

učinka, poput atorvastatina ili rosuvastatina i to u visokim dozama. Tim više što je dokazano da su u pravilu statini u visokim dozama i na dugi rok u najveće većine bolesnika odlično podnose. Dakle, periodičkim praćenjem lipidograma s posebnim naglaskom na ciljnu LDL-kolesterol kao i praćenjem podnošenja statina – klinički i laboratorijski, osigurat ćemo učinkovitu i sigurnu sekundarnu prevenciju za većinu naših bolesnika. Naravno da postoji određen, mali dio pacijenata koji neće podnositi statine općenito ili pak neki određeni statin, pa u njih terapiju valja modificirati u dosluhu s mjerodavnim kardiologom odnosno lipidologom.

Dakle, Vaša preporuka za bolesnike s akutnim koronarnim sindromom bila bi statin što prije te statin kao dio trajne terapije? Kako to, kao voditelj Nacionalnog referentnog centra za akutnu i intenzivnu kardiologiju provodite u svakodnevnoj praksi?

U svih bolesnika s akutnim koronarnim sindromom tj. nestabilnom anginom pectoris ili infarktom miokarda ordiniramo statin u maksimalnoj dozi, u pravilu atorvastatin u dozi od 80 mg. U akutnoj fazi, upravo zbog prouupalnog učinka statina, krećemo s najvišom dozom, neovisno o početnom lipidogramu odnosno početnim vrijednostima LDL-kolesterola. Većina naših bolesnika u daljnjem dugoročnom praćenju i liječenju nastavlja s takvom, najvišom dozom, jer nije lako sniziti i održati LDL-kolesterol u vrijednostima ispod 1,8 mmol/l. Katkada se u kasnijem tijeku doza statina može smanjiti, naravno ako je manjom dozom moguće postići ciljnu vrijednost LDL-kolesterola. Statinska pak terapija, valja naglasiti, nije jedino bitno u poslijeinfarctnom liječenju, budući da sekundarna prevencija mora uključiti dobro razrađenu, po mogućnosti individualiziranu, složenu strategiju sprječavanja napredovanja ateroskleroze i recidiva akutnog koronarnog sindroma. To uključuje kombinaciju medikamenata kao i pridržavanje svih ostalih preventivnih mjera, poput redovite

tjelesne aktivnosti i nepušenja, te kontrole ostalih čimbenika rizika, kao što je hipertenzija i dijabetes.

No, svakako, rano i dugotrajno, praktički trajno uzimanje statina, jedan je od stupova liječenja akutnog koronarnog sindroma i trajnog liječenja bolesnika s preboljelim koronarnim ili bilo kojim drugim aterotrombotskim incidentom.