

## Przegląd randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych w grupie osób w wieku podeszłym

*W niniejszym przeglądzie omawiane są wyniki badań klinicznych pierwotnie projektowanych w populacji po 65. roku życia lub sub-analzy i meta-analzy badań klinicznych wykonywanych w szerszych populacjach wiekowych, a dotyczących osób w wieku podeszłym.*

### **Korzystne działanie statyn u chorych poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym – wnioski z badania ARMYDA-RECAPTURE**

### ***Benefits of statin reload in subjects undergoing percutaneous coronary interventions – conclusions from the ARMYDA-RECAPTURE study***

**Marcin Barylski<sup>1</sup>, Maciej Ciebiada<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>2</sup> Klinika Pneumonologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

## Streszczenie

Indukowane przez PCI procesy uszkodzenia i zapalenia związane są z częstszym występowaniem zdarzeń sercowych. Zahamowanie tych niekorzystnych zjawisk stanowi istotny element nowoczesnego leczenia chorób sercowo-naczyniowych. W kilku badaniach obserwacyjnych wykazano korzystny wpływ statyn u chorych poddawanych interwencji wieńcowej. Kardioprotekcyjny efekt statyny zastosowanej przed zabiegiem wynika prawdopodobnie z jej działań pleiotropowych. Wyniki badania ARMYDA-RECAPTURE wskazują, iż z dodatkowej dawki atorwastatyny podanej na krótko przed interwencją korzyść kliniczną odnoszą także ci chorzy, którzy już wcześniej pozostawali na przewlekłym leczeniu statyną. Taki schemat postępowania pozwolił 2,4-krotnie zmniejszyć częstość okołozabiegowych zawałów serca oraz zredukować o połowę występowanie dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wyniki badania ARMYDA-RECAPTURE potwierdzają kardioprotekcyjne działanie statyn i mogą przyczynić się do ugruntowania w codziennej praktyce klinicznej strategii opartej na uderzeniowej dawce statyny podawanej przed PCI, niezależnie od wcześniej stosowanego leczenia hipolipemizującego. *Geriatrics 2010; 4: 150-155.*

*Słowa kluczowe: przezskórne interwencje wieńcowe, terapia statynami, kardioprotekcja*

## Summary

PCI-induced injury and inflammation are associated with increased incidence of adverse cardiac events following intervention. Attenuation of those detrimental effects is a key issue in cardiovascular medicine. Several observational studies have demonstrated beneficial effects of statins administered in the setting of PCI. The acute cardioprotective actions of statin therapy initiated prior to intervention is probably due to its pleiotropic effects. The results of ARMYDA-RECAPTURE study indicate that reloading with a high dose of atorvastatin before PCI improve clinical outcome also in patients already receiving statin therapy; it was associated with a 50% reduction of MACE at 30 days in the treated arm which was primarily driven by a 2,4 fold decrease of the incidence of periprocedural myocardial infarction. These findings indicate the early cardioprotective effect of acute statin treat-

ment and thus may support a strategy of routine loading with high-dose statin before PCI even in the background of long-term hypolipemic therapy. *Geriatrics 2010; 4: 150-155.*

*Keywords: percutaneous coronary interventions, statin treatment, cardioprotection*

## Wprowadzenie

Intensywny rozwój kardiologii inwazyjnej i rosnąca z roku na rok liczba procedur inwazyjnych sprawiają, że przedmiotem coraz większej uwagi stają się zarówno korzystne efekty, jak i potencjalne zagrożenia związane z przezskórnymi interwencjami wieńcowymi (PCI, *percutaneous coronary intervention*). Indukowany zabiegiem proces zapalny oraz uszkodzenie ściany naczyniowej mogą prowadzić do rozwoju okołoproceduralnego zawału serca (tzw. zawału typu 4a według nowej definicji zawału serca) oraz w istotny sposób zwiększają ryzyko restenozji. W szeregu badań wykazano, że podwyższone stężenie wykładników stanu zapalnego wiąże się z częstszym występowaniem zdarzeń sercowych oraz gorszym rokowaniem u chorych poddawanych interwencji wieńcowym. Ostatnio zwraca się uwagę na korzystny wpływ statyn, które hamując odczyn zapalny, mogą przyczynić się do zapobiegania powikłaniom sercowo-naczyniowym towarzyszącym PCI. Ten swoisty efekt kardioprotekcyjny wynika prawdopodobnie z działań pleiotropowych leku (m.in. przeciwzapalnego i przeciwzakrzepowego), ujawniających się już po krótkim okresie trwania terapii. W wielu badaniach obserwacyjnych dotyczących interwencji wieńcowych wykazano, że zastosowanie statyny zmniejsza ryzyko okołozabiegowego zawału serca oraz wpływa na poprawę rokowania [1]. Nie wiadomo jednak było czy ten korzystny efekt statyn stosowanych „na ostro” u osób nieprzyjmujących leku byłby podobny u chorych pozostających na przewlekłej terapii hipolipemizującej. Pacjenci tacy, stanowiący coraz większą grupę chorych, byli dotychczas wykluczani z badań. Tej szczególnej sytuacji klinicznej poświęcone zostało badanie o akronimie ARMYDA-RECAPTURE [2].

## Cel badania i rodzaj protokołu

Celem prospektywnego, randomizowanego, z podwójnie ślepą próbą oraz wieloośrodkowego badania ARMYDA-RECAPTURE była ocena poprawy rokowania w wyniku zastosowania przed PCI wysokiej

dawki atorwastatyny jako dodatku do przewlekłej terapii statynowej (tj. trwającej ponad 30 dni) [2].

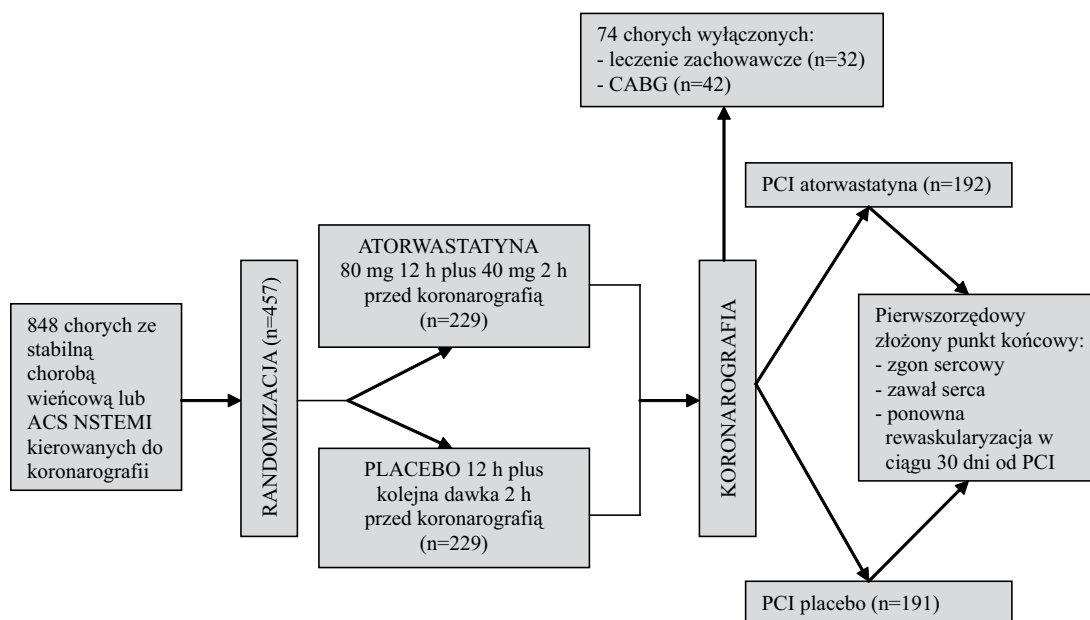
Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiły duże zdarzenia sercowo-naczyniowe liczone łącznie: zgon sercowy, zawał serca, ponowna rewaskularyzacja w obrębie naczynia poddawanego angioplastyce (TVR, *target vessel revascularization*), duże niekorzystne zdarzenia sercowe (MACE, *Major Adverse Cardiac Events*) w okresie 30 dni od interwencji. Drugorzędowe punkty końcowe stanowiły: 1) jakikolwiek wzrost stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego (troponina I, CK-MB, mioglobina) powyżej górnej granicy normy po zabiegu PCI, 2) zmiany w stężeniu CRP po zabiegu PCI, 3) odsetek MACE w grupie chorych ze stabilną dusznicą bolesną i ostrym zespołem wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*) [2].

## Badana populacja i rodzaj zastosowanej interwencji

Do badania włączono 457 osób, w tym zarówno chorych ze stabilną chorobą wieńcową kierowanych do diagnostyki inwazyjnej tętnic wieńcowych, jak i pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST kwalifikowanych do wczesnej strategii inwazyjnej.

Chorych przydzielono losowo do grupy atorwastatyny (80 mg podawane 12 godzin przed koronarografią plus dodatkowa dawka 40 mg na 2 godziny przed zabiegiem (229 osób) lub placebo (228 osób). 74 chorych (po 37 w każdym z ramion), których na podstawie koronarografii nie zakwalifikowano do PCI, zostało wyłączonych z badania (32 leczono zachowawczo, 42 skierowano do CABG). Pozostałe 383 osoby poddane angioplastyce wieńcowej, a następnie dalszej obserwacji stanowiły badaną populację [2].

Wszyscy pacjenci otrzymali przed PCI dwa leki przeciwplatekcyjne (ASA 100 mg oraz kłopidogrel 600 mg co najmniej 3 godziny przed zabiegiem), podawanie których następnie kontynuowano w dawkach podtrzymujących: ASA 100 mg/dobę do końca życia oraz kłopidogrel 75 mg/dobę przez co najmniej miesiąc (12 miesięcy w przypadku osób z ACS lub tych, którym



Rycina 1. Schemat badania ARMYDA-RECAPTURE [2]

ACS NSTEMI - ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka, CABG - pomostowanie aortalno-wieńcowe, PCI - przezskórna interwencja wieńcowa

Tabela 1. Wyjściowa charakterystyka pacjentów włączonych do badania ARMYDA-RECAPTURE [2]

Składowe charakterystyki	Atorwastatyna (n=192)	Placebo (n=191)	p
Mężczyźni (%)	145 (76)	160 (84)	0,06
Wiek (lata)	66 ± 10	66 ± 11	0,98
Cukrzyca typu 2	70 (37)	67 (35)	0,86
Nadciśnienie tętnicze	148 (77)	160 (84)	0,13
Hipercholesterolemia	160 (83)	160 (84)	0,98
Palacze tytoniu	38 (20)	52 (27)	0,11
Przeżyty zawał serca	62 (32)	69 (36)	0,50
Stan po PCI	72 (38)	75 (39)	0,80
Stan po CABG	16 (8)	18 (9)	0,85
Frakcja wyrzutu lewej komory (%)	54 ± 7	55 ± 8	0,20
Stężenie kreatyniny (mg/dl)	1,02 ± 0,31	1,06 ± 0,30	0,18
Stężenie cholesterolu frakcji LDL (mg/dl)	92 ± 16	93 ± 17	0,55
ACS NSTEMI	91 (47)	88 (46)	0,88
Wielonaczyniowa choroba wieńcowa	88 (46)	98 (51)	0,33
Czas trwania terapii statyną (miesiące)	9,1 ± 8,6	9,2 ± 9,2	0,91
Rodzaj przyjmowanej statyny			
Atorwastatyna	107 (55)	104 (55)	0,88
Simwastatyna (+/- ezetimib)	65 (34)	62 (32)	0,86
Rosuwastatyna	13 (7)	16 (8)	0,69
Prawastatyna	7 (4)	9 (5)	0,79
Inne przyjmowane leki			
ASA	191 (99)	191 (100)	1
Klopidogrel	192 (100)	191 (100)	—
Beta-blokery	80 (42)	74 (39)	0,63
ACE inhibitory lub Sartany	124 (65)	133 (70)	0,35

ACS NSTEMI - ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST, CABG - pomostowanie aortalno-wieńcowe, PCI - przezskórna interwencja wieńcowa

Tabela 2. Zdarzenia sercowo-naczyniowe w grupie dodatkowej dawki atorwastatyny i placebo w obserwacji 30-dniowej - badanie ARMYDA-RECAPTURE [2]

	Atorwastatyna (n=86)	Placebo (n=85)	p
Zgon sercowy	0	1 (0,5%)	NS
Zawał serca	7 (3,7%)	17 (8,9%)	0,056
Zakrzepica w stencie	0	1 (0,5%)	NS
Ponowna rewaskularyzacja	0	1 (0,5%)	NS
MACE	7 (3,7%)	18 (9,4%)	0,037

implantowano stent powlekany). Wszyscy chorzy, niezależnie od przydziału do grupy badania otrzymywali po PCI atorwastatynę w dawce 40 mg/dobę [2]. Schemat badania przedstawiono na rycinie 1.

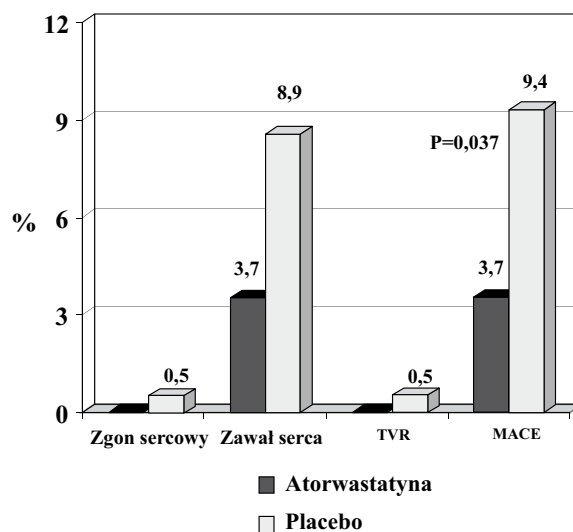
Kryteria wyłączenia stanowiły: ostry zespół wieńcowy z uniesieniem odcinka ST, ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST kwalifikowany do pilnej strategii inwazyjnej (w ciągu 2 godzin od rozpoznania), jakiegokolwiek wzrost stężenia enzymów wątrobowych (AST/ALT), frakcja wyrzutu lewej komory EF<30%, ciężka niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny >3 mg/dl, choroby wątroby lub mięśni w wywiadzie.

Chorzy w obu ramionach badania byli prawidłowo dobrani pod względem płci, wieku, podstawowej charakterystyki klinicznej, chorób współistniejących, obrazu angiograficznego i zastosowanego leczenia inwazyjnego. Średni czas terapii statyną w chwili włączenia wynosił  $9,1 \pm 8,6$  miesiąca w grupie otrzymującej dodatkową dawkę atorwastatyny i  $9,2 \pm 9,2$  miesiąca w grupie placebo ( $p=0,91$ ). W każdej z grup dobry efekt angioplastyki osiągnięto w 99,5% przypadków [2]. Wyjściową charakterystykę pacjentów włączonych do badania ARMYDA-RECAPTURE przedstawiono w tabeli 1.

## Wyniki badania

Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 3,7% chorych (7 ze 192 osób) w grupie dodatkowej statyny i u 9,4% (18 ze 191 osób) w grupie placebo. Różnica ta była istotna statystycznie ( $p=0,0037$ ) i wynikała z większego w ramieniu placebo odsetka około-zabiegowych zawałów serca (8,9% v. 3,7%,  $p=0,056$ ). W grupie placebo odnotowano 1 zgon (chory z istotnie obniżoną frakcją wyrzutu lewej komory poddany PCI gałęzi przedniej zstępującej powikłanej około-zabiegowym zawałem serca, który zmarł 4 dni po interwencji) oraz 1 epizod ostrej zakrzepicy w stencie (bez znamienego wzrostu markerów martwicy mięśnia sercowego)

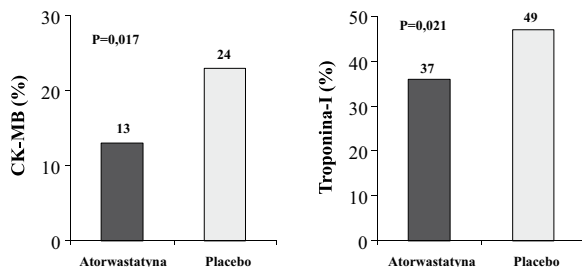
skutecznie leczonej reinterwencją wieńcową (tabela 2, rycina 2) [2].



Rycina 2. Zdarzenia sercowo-naczyniowe w grupie dodatkowej dawki atorwastatyny i placebo w obserwacji 30-dniowej - badanie ARMYDA-RECAPTURE [2]

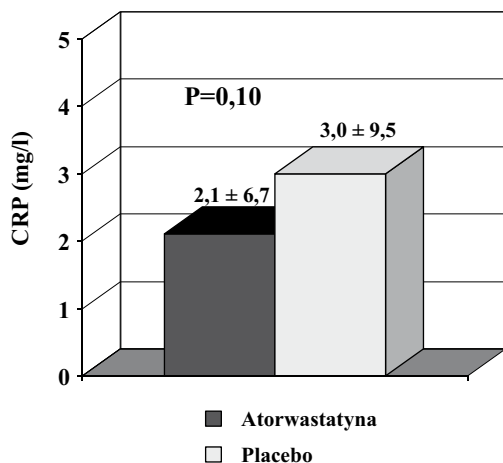
TVR - ponowna rewaskularyzacja w obrębie naczynia poddawanego angioplastyce, MACE - duże niekorzystne zdarzenia sercowe

Nie obserwowano objawów niepożądanych związanych z terapią statyną i zmuszających do odstawienia leku. Odsetek chorych z wyjściowo podwyższonym stężeniem markerów sercowych był zbliżony w grupie dodatkowej dawki atorwastatyny i grupie placebo (odpowiednio CK-MB: 7% v. 6%,  $p=0,98$ ; troponina I: 20% v. 17%,  $p=0,63$ ), zaś po zabiegu nieprawidłowo wysokie stężenie obu markerów obserwowano znacznie rzadziej w pierwszej z grup (odpowiednio CK-MB: 13% v. 24%,  $p=0,017$ ; troponina I: 37% v. 49%,  $p=0,021$ ) (rycina 3) [2].



Rycina 3. Stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego po zabiegu PCI w grupie dodatkowej dawki atorwastatyny i placebo - badanie ARMYDA-RECAPTURE [2]

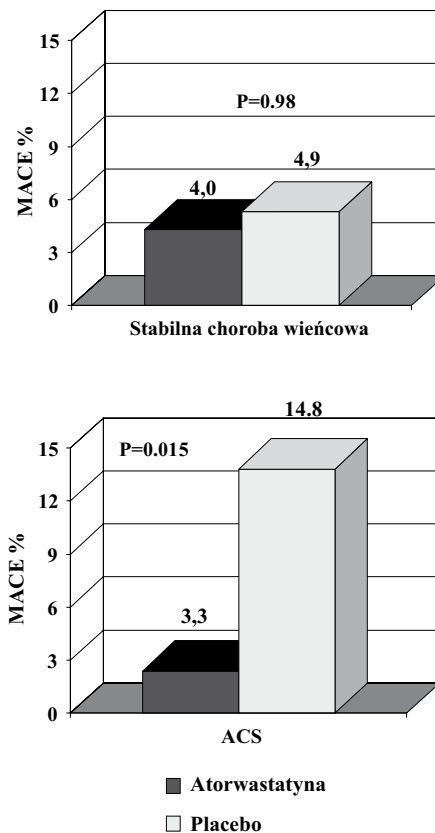
Stężenia białka C-reaktywnego było podobne w obu ramionach badania, zarówno przed PCI (średnio: 2 mg/l, przedział międzykwartylowy: 1-8 v. 2 mg/l, przedział międzykwartylowy: 1-5), jak i po zabiegu (średnio: 5 mg/l, przedział międzykwartylowy: 2-9 v. 5 mg/l, przedział międzykwartylowy: 2-9). Jednocześnie obserwowano tendencję w kierunku częstszego w grupie placebo występowania indukowanego interwencją wieńcową wzrostu CRP (średni wzrost CRP po zabiegu: 2 mg/l, przedział międzykwartylowy: 0-5 v. 1 mg/l, przedział międzykwartylowy: 0-3; p=0,10) (rycina 4) [2].



Rycina 4. Wzrost stężenia białka C-reaktywnego po zabiegu PCI w grupie dodatkowej dawki atorwastatyny i placebo - badanie ARMYDA-RECAPTURE [2]

Chorzy z ostrym zespołem wieńcowym odnosili istotną korzyść z dodatkowej dawki statyny otrzymanej przed PCI - w podgrupie z ACS leczonej w ten

sposób odsetek MACE wyniósł 3,3% w porównaniu z 14,8% w grupie placebo (p=0,015). Odsetek zdarzeń w podgrupie ze stabilną chorobą wieńcową nie różnił się istotnie niezależnie od zastosowanego leczenia (odsetek MACE odpowiednio: 4,0% v. 4,9%, p=0,98) (rycina 5) [2].



Rycina 5. Odsetek MACE w podgrupie ACS oraz stabilnej choroby wieńcowej w grupie dodatkowej dawki atorwastatyny i placebo - badanie ARMYDA-RECAPTURE [2]

Analiza wieloczynnikowa wykazała, iż stosowanie dodatkowej dawki atorwastatyny przed PCI wiązało się z istotną redukcją ryzyka dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji 30-dniowej (iloraz szans (OR)=0,50; 95% CI: 0,20-0,80; redukcja ryzyka względnego (RRR) - 50%; p=0,004). Na podstawie analizy regresji w zdefiniowanych wcześniej podgrupach badania stwierdzono, iż schemat leczenia dodatkową dawką atorwastatyny przełożył się na istotną redukcję ryzyka MACE u chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (OR=0,18; 95% CI: 0,10-0,83;

RRR - 82%;  $p=0,027$ ) oraz nieistotną korzyść w podgrupie osób ze stabilną chorobą wieńcową ( $OR=0,74$ ; 95% CI: 0,20-2,9;  $p=0,70$ ) [2].

Biorąc pod uwagę częste stosowanie statyn w codziennej praktyce klinicznej (w ośrodkach uczestniczących w badaniu ARMYDA-RECAPTURE 70% chorych poddawanych PCI otrzymywało taką terapię), wyniki uzyskane przez włoskich badaczy wydają się interesujące. Podanie dodatkowej dawki atorwastatyny przed wykonaniem interwencji wieńcowej u osób pozostających na przewlekłym leczeniu hipolipemizującym pozwoliło zredukować o 50% ryzyko dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych, zaś efekt ten wynikał głównie z 2,4-krotnie rzadszego występowania okołozabiegowych zawałów serca. Kardioprotekcyjne działanie atorwastatyny dało się szczególnie zauważyć w subpopulacji chorych z ostrym zespołem wieńcowym, w tej grupie dodatkowa dawka leku redukowała względne ryzyko MACE aż o 80% ( $p=0,027$ ) [2].

## Komentarz Autorów

Badanie ARMYDA-RECAPTURE po raz pierwszy zwróciło uwagę na korzyść, jaką oferuje dodatkowa dawka statyny (atorwastatyny) podana pacjentom z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST przyjmującym już wcześniej lek z tej grupy. Taki sposób postępowania zastosowany u 9 chorych z ACS pozwolił uniknąć 1 dużego zdarzenia sercowo-naczyniowego. W populacji osób ze stabilną chorobą wieńcową poddawanych elektrywnej angioplastyce wieńcowej, aby zapobiec jednemu MACE należałoby leczyć aż 111 chorych (NNT 111, względna redukcja ryzyka MACE 26%,  $p=0,70$ ). Zatem korzyść z dodatkowej dawki atorwastatyny w tej grupie nie była już tak spektakularna. Mechanizm kardioprotekcyjny atorwastatyny podanej choremu, który dotąd jej nie

otrzymywał, wydaje się dość zrozumiały (wynika m.in. z efektu przeciwzapalnego i przeciwzakrzepowego statyn). Nieco trudniej wytłumaczyć, co dzieje się u osób leczonych przewlekłe statyną, u których mimo to dochodzi do rozwoju ostrego zespołu wieńcowego. Autorzy badania ARMYDA-RECAPTURE sugerują, iż u chorych tych dochodzi do swoistego przełamania ochronnego działania statyny, rozwoju nasilonego bądź „opornego” odczynu zapalnego, a w efekcie do destabilizacji blaszki miażdżycowej. Wydaje się, że zastosowana w takiej sytuacji dodatkowa „uderzeniowa” dawka leku pozwala w jakimś stopniu zahamować ten niekorzystny proces. Podsumowując wyniki badania ARMYDA-RECAPTURE wskazują jednoznacznie na korzystne, kardioprotekcyjne działanie statyny zastosowanej przed interwencją wieńcową, zaś efekt ten jest szczególnie wyraźny w grupie chorych wysokiego ryzyka i z podwyższonym wyjściowo stężeniem wykładników stanu zapalnego. W przypadku osób pozostających na przewlekłej terapii hipolipemizującej podanie przed zabiegiem dodatkowej, dużej dawki statyny również wydaje się postępowaniem właściwym. Jeżeli wyniki uzyskane w badaniu ARMYDA-RECAPTURE potwierdzą się w kolejnych badaniach z udziałem większych grup chorych, zapewne znajdą przełożenie na modyfikację dotychczasowych zaleceń leczenia chorych z ostrym zespołem wieńcowym.

Adres do korespondencji:

Marcin Barylski

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji  
Kardiologicznej

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Pl. Hallera 1; 90-647 Łódź

Tel.: (+48 42) 639-30-80

E-mail: mbarylski3@wp.pl

## Piśmiennictwo

1. Zhang F, Dong L, Ge J. Effect of statins pretreatment on periprocedural myocardial infarction in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Ann Med* 2010;42:171-7.
2. DiSciascio G, Patti G, Pasceri V et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:558-65.