

## Badanie ARMYDA-ACS wskazuje na korzystny wpływ przedproceduralnego podania 80 mg atorwastatyny u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi leczonymi pierwotną angioplastyką

*Commentary to the article:*

Patti G, Pasceri V, Colonna G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1272-8.

**Aleksandra Michątek**

Międzyleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa

*Kardiol Pol* 2007; 65: 851-852

Obserwowana w klinice poprawa rokowania w stabilnej chorobie wieńcowej przy stosowaniu długoterminowej terapii statynami znalazła potwierdzenie w wielu badaniach z randomizacją. We wcześniejszym projekcie ARMYDA (*Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty*) wykazano, że tygodniowa terapia atorwastatyną przed planową angioplastyką wieńcową (PCI) u chorych ze stabilną chorobą wieńcową zmniejsza ryzyko zawału serca związanego z procedurą o 81% [1]. Badanie to dotyczyło jedynie stabilnej choroby wieńcowej. Przeprowadzone analizy obserwacyjne pokazują, że również chorzy z ostrymi zespołami wieńcowymi (ACS) poddawani PCI odnoszą korzyści z wcześniejszego leczenia statynami – rzadziej obserwuje się objawy uszkodzenia mięśnia sercowego w okresie około-zabiegowym, a częstość występowania zdarzeń sercowych oraz śmierci w 6-miesięcznej obserwacji jest u nich mniejsza. Jak do tej pory doniesienia te nie zostały potwierdzone w badaniach z randomizacją.

Tego zadania podjęli się badacze z grupy ARMYDA, którzy zaprojektowali prospektywne badanie z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą – ARMYDA-ACS. Projekt obejmował chorych z ACS bez uniesienia odcinka ST poddawanych wczesnemu leczeniu inwazyjnemu

(do 48 godz.). Wykluczono chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI), z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) wymagających natychmiastowej koronarografii, chorych z uszkodzeniem wątroby, z frakcją wyrzutową <30%, kreatyniną >3 mg/dl oraz leczonych obecnie bądź w przeszłości statynami.

Wszyscy chorzy otrzymali kwas acetylosalicylowy (ASA) (100 mg) i klopidogrel w dawce nasycjącej (600 mg) przynajmniej 3 godz. przed zabiegiem oraz heparynę w dawce dostosowanej do wagi. O stosowaniu inhibitorów receptorów IIb/IIIa decydował operator. Po leczeniu zalecano przyjmowanie ASA przewlekle i klopidogrelu przynajmniej przez 6 mies.

Łącznie 86 chorych otrzymało 80 mg atorwastatyny 12 godz. przed procedurą i następnie 40 mg przed samym zabiegiem. Do grupy placebo włączono 85 osób. Niezależnie od wstępnej randomizacji długoterminowe leczenie atorwastatyną w dawce 40 mg włączono u wszystkich chorych po PCI.

Stężenia troponiny I, izoenzymu MB kinazy kreatyniny (CK-MB), mioglobiny i białka C-reaktywnego (CRP) badano przed procedurą oraz 8 i 14 godz. po zabiegu. Okres obserwacji trwał 1 mies., za główny punkt końcowy analizy przyjęto łączne występowanie zdarzeń ser-

---

**Adres do korespondencji:**

lek. med. Aleksandra Michątek, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, ul. Bursztynowa 2, 04-749 Warszawa, tel.: +48 22 823 47 50, e-mail: olaster@gmail.com

cowo-naczyniowych (śmierci, zawału serca, rewaskularyzacji). Zawał serca definiowano jako wzrost poziomu CK-MB powyżej 2-krotnej wartości górnego limitu normy u chorych z prawidłowymi wartościami początkowymi lub wzrost powyżej 2-krotnej wartości poziomu wyjściowego u chorych z podwyższeniem poziomu CK-MB przy przyjęciu. Obie grupy nie różniły się istotnie pod względem płci, wieku, czynników ryzyka, frakcji wyrzutowej, stężenia kreatyniny, czasu oczekiwania na PCI, leczenia farmakologicznego. Anatomia zmian, częstość stosowania stentów uwalniających leki oraz inhibitorów glikoprotein IIb/IIIa były również podobne. Zarówno w ramieniu z atorwastatyną, jak i placebo znaleźli się chorzy z podwyższonymi wskaźnikami uszkodzenia serca (CK-MB – 5 vs 8%,  $p=0,52$ ; troponina I – 35 vs 33%;  $p=0,92$ ; mioglobina – 29 vs 26%,  $p=0,77$ ).

Pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 5% chorych z grupy atorwastatyny (4 z 86) i 17% z grupy placebo (14 z 85);  $p=0,01$ . Różnica ta wynikała przede wszystkim z redukcji występowania zawałów serca po zabiegu (5 vs 15%,  $p=0,04$ ). Nie odnotowano zgonów w żadnym z ramion badania.

Pozabiegowy wzrost poziomu CK-MB i troponiny I był znacznie niższy w ramieniu z atorwastatyną (7 vs 27%,  $p=0,001$  i 41 vs 58%,  $p=0,039$ ). Nie zaobserwowano różnicy w liczbie chorych z podwyższonym poziomem mioglobiny pomiędzy obiema grupami. Poziom CRP również nie różnił się znacząco między grupą atorwastatyny i grupą placebo, zarówno przed ( $7,8\pm 18$  vs  $4,8\pm 13$  mg/l w grupie placebo,  $p=0,21$ ), jak i po PCI ( $10\pm 8$  vs  $7,5\pm 13$  mg/l,  $p=0,13$ ); jednakże średni procentowy wzrost poziomu CRP w stosunku do wartości początkowej był znacząco mniejszy w ramieniu ze statyną ( $63\pm 114$  vs  $147\pm 274\%$ ,  $p=0,01$ ).

W analizie wieloczynnikowej leczenie atorwastatyną przed PCI okazało się czynnikiem zmniejszającym ryzyko dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych w 30-dniowej obserwacji (OR 0,12; 95% CI 0,05–0,50;  $p=0,004$ ); zarówno chorzy wymagający zastosowania inhibitorów glikoprotein IIb/IIIa, jak i chorzy z frakcją wyrzutową

$\leq 40\%$  mieli większe ryzyko zdarzeń. Terapia beta-adrenolitykami lub inhibitorami konwertazy angiotensyny nie miała wpływu na redukcję ryzyka.

Badanie ARMYDA-ACS pokazuje, że nawet krótkotrwałe leczenie statyną chorych z ACS przed PCI może poprawić wyniki leczenia inwazyjnego. Jak do tej pory w żadnym badaniu nie prezentowano tak dużej redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (88% w analizie wieloczynnikowej). Badania z dużymi dawkami statyn w ACS (ale bez wczesnej strategii inwazyjnej) pokazywały znacznie słabszy efekt: 16% redukcja ryzyka w badaniu MIRACLE [2], 25% redukcja w A to Z [3] czy 28% redukcja w PROVE-IT [4].

Mechanizm tak wczesnego protekcyjnego wpływu atorwastatyny pozostaje niejasny. Prawdopodobnie wytłumaczenia należy szukać w lipidoniezależnych działaniach atorwastatyny, jak poprawa funkcji śródbłonna, mikrokrążenia wieńcowego, bezpośredni wpływ przeciwkrzepliwy i przeciwzapalny.

Niewątpliwie wyniki projektu ARMYDA-ACS wspierają praktykę rutynowego stosowania wysokich dawek statyn przed interwencją u chorych z ACS.

#### Piśmiennictwo

1. Pasceri V, Patti G, Nusca A, et al. ARMYDA Investigators. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2004; 110: 674-8.
2. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. (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.
3. 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.
4. Ray KK, Cannon CP, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1405-10.