

## Badanie DECREASE III – kropka nad i dla statyn w ochronie okołoperacyjnej zagrożonych pacjentów

dr n. med. Witold Pikto-Pietkiewicz

Katedra i Klinika Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny



Kwalifikacja kardiologiczna chorego do zabiegu operacyjnego jest jednym z typowych zadań lekarza internisty-kardiologa konsultującego chorych na oddziałach zabiegowych. Poza wydaniem formalnej „zgody na zabieg”, zadaniem nie mniej istotnym jest ustalenie zaleceń, które pozwolą zmniejszyć u obciążonych chorych zagrożenie

sercowo-naczyniowe związane z operacją pozasercową.

Dane statystyczne pokazują, że rokrocznie zabiegom operacyjnym poddawanych jest 30 mln Amerykanów [1]. Dane europejskie mówią o 7 mln chorych, którzy mają zwiększone ryzyko powikłań sercowych i są kwalifikowani do dużych operacji [2]. Operacje pozasercowe wiążą się ze zróżnicowanym ryzykiem powikłań, ocenia się je na 2,0–3,5%. Ryzyko zgonu sercowego wynosi odpowiednio 0,5–1,5% – w liczbach bezwzględnych odpowiada to 150–250 tys. zagrażających życiu powikłań sercowych [2].

Istotnym czynnikiem zwiększającym stopień zagrożenia jest fakt starzenia się populacji europejskiej (podobnie jak amerykańskiej) i kwalifikowanie do zabiegów coraz starszych i bardziej obciążonych chorych. Ocenia się, że wśród osób w wieku podeszłym (75–84 lat) choroba wieńcowa w różnym okresie zaawansowania występuje u prawie 20% mężczyzn i 12% kobiet [3]. Szacuje się, że wzrost potrzeby wykonywania operacji u osób w wieku podeszłym w Europie może być nawet 4-krotny. Komentując ważną rolę starzenia się populacji w ocenie całkowitego ryzyka operacyjnego, najnowsze standardy ESC zwracają uwagę na szczególnie duże zagrożenie chorobami sercowo-naczyniowymi w krajach Europy Środkowo-Wschodniej, które dodatkowo wzrasta w miarę starzenia się populacji tych krajów.

Stosowanie leków kardioprotekcyjnych jest ważnym elementem redukcji ryzyka powikłań okołoperacyjnych. W ostatnich latach dyskusję wzbudza stosowanie leków beta-adrenolitycznych, szczególnie po ogłoszeniu wyników badań DIPOM i POISE. Problem ten był już omawiany wcześniej [4, 5]. Statyny, obok beta-blokerów i leków antyagregacyjnych, są podstawowym elementem farmakologicznej prewencji incydentów wieńcowych. Liczne badania dowodzą ich skuteczności zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej. W ostatnim okresie powraca (czy też może po-

nownie przybiera na sile) dyskusja na temat pozalipidowych oddziaływań statyn, mogących mieć istotne znaczenie dla ich protekcyjnego działania na układ sercowo-naczyniowy. Od dawna wiemy, że wskazania do przyjmowania statyn mają wszyscy chorzy z objawową miażdżycą tętnic, dotyczy to również osób z chorobą tętnic obwodowych. Wskazanie to znalazło swój wyraz w jednoznacznych zaleceniach towarzystw kardiologicznych i chirurgicznych [6]. Do niedawna zalecenia te opierały się na danych ekstrapolowanych z badań dotyczących głównie osób z chorobą wieńcową. Retrospektywne analizy i badania obserwacyjne wskazywały na korzyści ze stosowania statyn w redukcji zagrożenia okołoperacyjnymi incydentami sercowymi u pacjentów poddawanych operacjom naczyniowym [7].

Stosowanie statyn w okresie okołoperacyjnym może teoretycznie zwiększać ryzyko wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy. Z tego względu w zaleceniach NHLBI/ACC/AHA z 2002 r. dotyczących bezpieczeństwa stosowania statyn sugerowano ich odstawianie przed dużymi operacjami [8]. Obawy przed działaniami niepożądanymi całkowicie się nie potwierdziły w praktyce klinicznej, ponieważ nie stwierdzono zwiększonego ryzyka miopatii w związku ze stosowaniem statyn w sposób nieprzerwany w okresie okołoperacyjnym. Odwrotnie, systematyczne obserwacje kliniczne wskazywały na zwiększone ryzyko sercowych powikłań okołoperacyjnych związane z odstawieniem statyny przed zabiegiem [9].

Pierwszym prospektywnym badaniem z randomizacją dotyczącym przedoperacyjnego zastosowania statyny była obserwacja niewielkiej, 100-osobowej grupy chorych kwalifikowanych do operacji naczyniowej, którym podawano przed operacją losowo 20 mg atorwastatyny lub placebo, niezależnie od wyjściowego stężenia cholesterolu. Aktywne leczenie atorwastatyną związane było w tym badaniu z istotną redukcją ryzyka zdarzeń sercowych w 6-miesięcznej obserwacji (8 vs 26%,  $p = 0,003$ ) [10]. Korzystny trend zaznaczał się już w pierwszym miesiącu od zabiegu.

Nie dziwi zatem, że skupiona wokół Dona Poldermansa znakomita grupa badaczy holenderskich zajmujących się problemem kardiologicznego ryzyka okołoperacyjnego podjęta, wśród wielu innych, również wątek oceny wpływu zastosowania statyny przed operacją naczyniową. Do badania DECREASE III [11] włączono prawie 500 cho-

rych spośród prawie 1700 spełniających wstępne kryteria kwalifikacyjne. Chorzy, którzy nie przyjmowali wcześniej statyny, byli randomizowani w stosunku 1 : 1 do przyjmowania 80 mg fluwastatyny o przedłużonym działaniu lub placebo. Średni czas leczenia (*mediana*) do momentu operacji wynosił 37 dni. Redukcja w zakresie predefiniowanego punktu końcowego, którym było wystąpienie okołooperacyjnego niedokrwienia mięśnia serca (obserwacja 30-dniowa), wyniosła 45% ( $p = 0,01$ ), co odpowiadało liczbie 12 chorych, których trzeba było leczyć, żeby uniknąć jednego incydentu niedokrwienego (NNT 12). Leczenie fluwastatyną związane było z redukcją liczby zgonów sercowo-naczyniowych lub zawału serca niezakończonych zgonem łącznie o 53% ( $p = 0,03$ ). Liczba NNT dla opisanego drugorzędowego punktu końcowego wyniosła 19.

Korzyści z długotrwałego leczenia hipolipemizującego statynami są dziś oczywiste, jednakże intrygujące jest niezwykle szybkie ujawnianie się pozytywnych efektów klinicznych leczenia statynami, zakłócające nasze, być może zbyt mechaniczne, myślenie o przeciwniażdżycowym działaniu tych leków. Na krótkoterminowe korzyści z agresywnego leczenia statynami zwrócono uwagę już wiele lat temu, wykazując ich działanie przeciwniedokrwienne w badaniu MIRACL [12] u chorych z ostrym zespołem wieńcowym (OZW). Ochronny wpływ wysokich dawek statyn podanych w bardzo krótkim okresie (12 godz.) przed przezskórnym zabiegiem wieńcowym (PCI) potwierdzono również w grupie chorych z OZW w badaniu ARMYDA ACS [13]. Publikowane ostatnio doniesienia wskazują, że podobne korzyści z takiego leczenia możemy uzyskać również u osób ze stabilną chorobą wieńcową poddawanych zabiegom PCI. W badaniu ARMYDA PCI wykazano, że podanie 80 mg atorwastatyny na 12 godz. przed planowanym elektrywnym zabiegiem PCI jest związane z redukcją około zabiegowego uwolnienia enzymów martwicy miokardium [14, 15]. Jakże mechanizmy odpowiadają za ten klinicznie uchwytany wpływ statyn na stabilizację blaszki miażdżycowej?

W badaniu DECREASE III oceniano również zmiany w zakresie parametrów lipidowych oraz wskaźniki zapalne. W badanej grupie stężenia cholesterolu nie były wysokie, ponad 50% badanych miało stężenie cholesterolu całkowitego nieprzekraczające 213 mg/dl, a prawie 40% chorych miało stężenie cholesterolu LDL poniżej 116 mg/dl.

W wyniku zainicjowanego leczenia statyną stężenia cholesterolu całkowitego i LDL obniżyły się odpowiednio o 42 i 31 mg/dl do momentu operacji. Wyjściowe stężenie białka C-reaktywnego (CRP) wynoszące średnio prawie 6 mg/l obniżyło się w grupie fluwastatyny o ponad 20%, a stężenie interleukiny 6 o prawie 33% w stosunku do wartości wyjściowych. Które z wymienionych monitorowanych parametrów biochemicznych miały decydujące znaczenie?

Na to pytanie nie ma obecnie jednoznacznej odpowiedzi, jednak z dużym prawdopodobieństwem można sądzić, że towarzyszący działaniu hipolipemizującemu przeciwzapalny wpływ fluwastatyny ma duże znaczenie, niezależnie

od tego, czy efekt przeciwzapalny jest pochodną „tylko” działania zmniejszającego stężenie cholesterolu LDL, czy też jest niezależny od działania hipolipemizującego statyny. Ważnym dowodem na klinicznie istotne znaczenie niezależnego (albo tylko częściowo zależnego) od obniżenia stężenia cholesterolu LDL działania statyny jest badanie JUPITER [15], w którym podawanie 20 mg rosuwastatyny pacjentom z podwyższonym stężeniem CRP istotnie wpływało na twarde wskaźniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Wyniki tego badania nie przestają zadziwiać i ciągle pobudzają dyskusję o zasadności szerokiego stosowania statyn w prewencji pierwotnej.

Badanie DECREASE III potwierdza korzyści z włączenia leczenia statyną lub jego kontynuacji przed planowanym zabiegiem naczyniowym i jak sądzę, przed każdą inną operacją u chorych mających wskazania do zastosowania statyn. Należy podkreślić przede wszystkim brak jakichkolwiek przesłanek do odstawiania statyny przed operacją, ponieważ w takiej sytuacji nawet „banalny” zabieg może być związany ze zwiększonym zagrożeniem incydentem niedokrwienia serca.

#### Piśmiennictwo

1. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: e159-241.
2. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/ehp337.
3. Carroll K, Majeed A, Firth C, Gray J. Prevalence and management of coronary heart disease in primary care: population-based cross-sectional study using a disease register. *J Public Health Med* 2003; 25: 29-35.
4. Pikto-Pietkiewicz W. Leki beta-adrenolityczne w prewencji incydentów sercowych przed zabiegiem operacyjnym poza sercem – krajobraz po DIPOM i POBBLE. *Kardiologia Polska* 2006; 64: 1026.
5. Braksator W, Pikto-Pietkiewicz W. Leki beta-adrenolityczne w ochronie okołooperacyjnej – tak, ale nie u wszystkich. *Kardiologia Polska* 2008; 66: 917.
6. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary: a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1239-312.

7. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, et al. Lipid-lowering therapy and in-hospital mortality following major noncardiac surgery. *JAMA* 2004; 291: 2092-9.
8. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 567-72.
9. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, et al. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 1446-52.
10. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004; 39: 967-75.
11. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, et al. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009; 361: 980-9.
12. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-8.
13. 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.
14. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, et al. Novel Approaches for Preventing or Limiting Events (Naples) II Trial Impact of a Single High Loading Dose of Atorvastatin on Periprocedural Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009; doi:10.1016/j.jacc.2009.07.005.
15. Di Sciascio G. ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) trial. Prospective, multicenter, randomized, double blind trial investigating efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing PCL. Available at: [http://www.clinicaltrialresults.org/slides/ARMYDA\\_RECAPTURE\\_DiSciascio.ppt](http://www.clinicaltrialresults.org/slides/ARMYDA_RECAPTURE_DiSciascio.ppt). Accessed June 23, 2009.
16. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.