

Giuseppe Patti i jego wpływ na leczenie ostrego zespołu wieńcowego

prof. dr hab. n. med. Stefan Grajek

I Klinka Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań

W 2005 r. Giuseppe Patti i jego grupa opublikowali wyniki badania z randomizacją ARMYDA-2, które w niezwykle sposób zmieniło leczenie ostrego zespołu wieńcowego (ACS) [1]. Po raz pierwszy udokumentowano, że skuteczność dawki 600 mg kłopidogrelu podawanej chorym z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) 6 godz. przed zabiegiem angioplastyki (PCI) jest istotnie lepsza w porównaniu z 300 mg tego leku. Dawka 600 mg bardziej ogranicza okołozabiegowy wzrost markerów martwicy oraz występowanie powikłań sercowo-naczyniowych (MACE) w okresie 30-dniowej obserwacji po zabiegu. Spostrzeżenia te zostały rok później potwierdzone przez grupę francuską [2], co uwiarygodniło wyniki badaczy włoskich. Duże dawki kłopidogrelu stosowano w kardiologii interwencyjnej wcześniej, ale ARMYDA-2 było **pierwszym** badaniem z randomizacją, w którym udokumentowano wyższość dawki 600 mg nad 300 mg podawanej 6 godz. przed zabiegiem PCI. Wyniki właśnie tego badania wyraźnie wpłynęły na rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczące farmakoterapii wspomagającej leczenie interwencyjne chorych z ACS [3]. Obecnie w fazie przedszpitalnej leczenia ACS dawka 600 mg kłopidogrelu stosowana jest zarówno przez lekarzy pogotowia ratunkowego, jak i lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej [4]. Czy omawiana praca spowoduje również powszechne stosowanie 80 mg atorwastatyny u chorych transportowanych do szpitala z podejrzeniem ACS? Mam przeczucie, że jest to możliwe. Chciałbym zatem dodać kilka słów komentarza.

- W omawianym badaniu istotna redukcja MACE była przede wszystkim wynikiem rzadszego występowania zawału serca w okresie 30-dniowej obserwacji. W pracy definicja zawału jest niejasna. Można przypuszczać, że ostry zawał nie był związany z reokluzją naczynia dozawałowego, bowiem tylko u 1 chorego zachodziła konieczność pilnej rewaskularyzacji tego naczynia. Przyglądając się prezentowanym krzywym Kaplana-Meyera, nietrudno zauważyć, że powikłania sercowe występowały w pierwszych 2 dobach. Po tym okresie przebieg krzywych jest równoległy. W poprzedniej pracy z tego ośrodka testowano stosowanie 40 mg atorwastatyny przez 7 dni poprzedzających za-

bieg PCI. Używając identycznej procedury badawczej, stwierdzono podobne zmiany enzymatyczne, które wówczas autorzy interpretowali jako „okołozabiegowe” zawały serca (ang. *periprocedural myocardial infarction*) [5]. Wydaje się, że mamy do czynienia raczej z „wyciekami enzymatycznym” towarzyszącym zbiegowi PCI niż z nowym zawałem serca wynikającym z rzeczywistej reokluzji udrożnionego naczynia.

- Powyższą sugestią potwierdza również fakt, iż w badaniu MIRACLE w okresie 16-tygodniowej obserwacji (>80% chorych leczonych zachowawczo) w grupie leczzonej atorwastatyną w dawce 80 mg nie obserwowano istotnej redukcji zawału serca – OR 0,9 (95% CI 0,69–1,16) [6].
- Przyczyn „wycieku enzymatycznego”, który dość często obserwuje się podczas zabiegów PCI, upatruje się w przedłużającym się podczas zabiegu niedokrwieniu, mikroembolizacji (stenty), zamknięciu odgałęzień. W omawianej pracy sposób wykonania PCI w obu grupach był identyczny, można zatem odrzucić wpływ przyczyn „okołoproceduralnych”. Niezależnie od mechanizmów, istotna redukcja wskaźników martwicy podczas zabiegu PCI ma ogromne znaczenie. U chorych po zabiegach PCI dobrze udokumentowano niekorzystny wpływ „okołozabiegowego” wzrostu tych markerów na wczesne i odległe rokowanie (wzrost śmiertelności).

Niezwykle szybkie pojawienie się obserwowanego efektu dowodzi lipidoniezależnych mechanizmów działania leku. Również przeciwwzapalny wpływ statyn wydaje się mało prawdopodobny. Przy stosowaniu atorwastatyny w dawce 80 mg najszybciej uchwytne efekty w tym zakresie udokumentowano w 5.–6. dobie podawania leku [7].

Budowanie hipotez *ad hoc* zawsze jest obarczone błędem myślenia życzeniowego, tym niemniej wydaje się, że duże dawki atorwastatyny mogą działać cytoprotekcyjnie, zwiększając odporność komórek na niedokrwienie. Omawiany fenomen zapewne jest bardzo złożony (niewykluczona stabilizacja błon miocytów – atorwastatyna jest lipofilną statyną), jednak mechanizmem częściowo wyjaśniającym zależność między tak krótkim czasem stosowania statyn i korzystnym

efektem klinicznym jest normalizacja funkcji śródbłonka. Omori i wsp. [8] udokumentowali u ludzi (podwójnie ślepa próba) uchwytą zmianę funkcji śródbłonka już po 3 godz. od przyjęcia jednorazowej dawki 0,3 mg ceriwestatyny. Wydaje się zatem, że bardzo szybka normalizacja funkcji śródbłonka może usprawniać krążenie wieńcowe, co pozwala „przeżyć” większej liczbie niedokrwionych miocytów. Korzystny wpływ na śródbłonek mają niemal wszystkie statyny, można więc oczekiwać podobnego działania ze strony atorwastatyny.

W moim odczuciu, na pytanie o zasadność stosowania dużych dawek atorwastatyny u chorych z ACS kierowanych do szpitala należy odpowiedzieć twierdząco. W propagowanych obecnie „apteczkach wieńcowych” (Wielkopolski Program Leczenia Ostrego Zespołu Wieńcowego) zalecane jest stosowanie przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej u chorych z rozpoznaniem ACS dużych dawek kłopidogrelu (600 mg), heparyny niefrakcjonowanej (5000 jednostek dożylnie) lub heparyn drobnocząsteczkowych (enoksaparyna 1 mg/kg podskórnie) oraz 300 mg kwasu acetylosalicylowego. Należy poważnie się zastanowić nad dodaniem do tych leków atorwastatyny w dawce 80 mg. Moim zdaniem, jako lek wspomagający skuteczność zabiegu PCI powinna być stosowana w każdej postaci ACS. Skuteczność tego leczenia może być jednak zróżnicowana u chorych z niestabilną dławicą piersiową, NSTEMI i zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI). Gdyby powyższa (wymagająca dalszych badań) koncepcja znalazła powszechne uznanie, wówczas Giuseppe Patti byłby autorem kolejnego „przełomu” w leczeniu ACS.

Piśmiennictwo

1. Patti G, Colonna G, Pasceri V, et al. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2005; 111: 2099-106.
2. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Benefit of a 600-mg loading dose of clopidogrel on platelet reactivity and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1339-45.
3. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-47.
4. Grajek S, Głowska A. Chory z ostrym zespołem wieńcowym w codziennej pracy lekarza rodzinnego. Czy nadszedł czas wyposażeń toreb lekarskich w zestaw wieńcowy? *Choroby Serca i Naczyń* 2006; 3: 68-75.
5. Pasceri V, Patti G, Nusca A, et al. 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.
6. 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.
7. Correia LC, Sposito AC, Lima JC, et al. Anti-inflammatory effect of atorvastatin (80 mg) in unstable angina pectoris and non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 92: 298-301.
8. Omori H, Nagashima H, Tsurumi Y, et al. Direct in vivo evidence of a vascular statin: a single dose of cerivastatin rapidly increases vascular endothelial responsiveness in healthy normocholesterolaemic subjects. *Br J Pharmacol* 2002; 54: 395-9.