

Wpływ leczenia fluwastatyną na częstość zdarzeń okołoperacyjnych w grupie chorych poddawanych operacji naczyniowej

Commentary to the article:

Schouten O, Boersma E, Hoeks SE i wsp. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009; 361: 980-9.

Marcin Konopka

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kardiol Pol 2009; 67: 1304-1306

Pacjenci z miażdżycą naczyń krwionośnych poddawani niekardiologicznym operacjom naczyniowym są obciążeni wysokim ryzykiem zdarzeń sercowych w okresie pooperacyjnym, takich jak zawał mięśnia sercowego oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Badania obserwacyjne wskazywały, że leczenie statynami wywiera ochronny wpływ w okresie okołoperacyjnym, ale dotychczas nie przeprowadzono żadnego prospektywnego badania z grupą kontrolną otrzymującą placebo, które oceniałoby wpływ leczenia statynami na przebieg pooperacyjny w obserwacji 30-dniowej. Zadanie takie postawili sobie autorzy badania DECREASE III (*Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography III*). Hipoteza badawcza zakładała, że okołoperacyjne leczenie statynami zmniejszy liczbę niepożądanych zdarzeń sercowych w grupie chorych poddawanych planowej operacji naczyniowej.

Chorzy spełniający kryteria włączenia do badania to osoby powyżej 40. roku życia, kwalifikowane w okresie od czerwca 2004 do końca kwietnia 2008 r. w Erasmus Medical Centre w Rotterdamie (Holandia) do niekardiologicznej operacji naczyniowej (operacja tętniaka aorty brzusznej, rekonstrukcja aortalno-biodrowa, rekonstrukcja w obrębie tętnic kończyn dolnych lub endarterektomia tętnic szyjnych). Ponadto każdy z pacjentów musiał mieć co najmniej 51 punktów w skali ryzyka stworzonej specjalnie na potrzeby badania.

Z udziału w badaniu wykluczono chorych, którzy: przyjmowali w ostatnim czasie statyny, mieli przeciwwskazania do leczenia statynami, przebyli operację uniemożliwia-

jącą prowadzenie ciągłego 12-odprowadzeniowego zapisu EKG, byli operowani ze wskazań nagłych, byli ponownie operowani w ciągu 30 dni po pierwotnym zabiegu chirurgicznym, mieli niestabilną dławicę piersiową oraz należeli do grupy chorych z cechami rozległego niedokrwienia mięśnia sercowego wywołanego wysiłkiem fizycznym, które to cechy sugerowały zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej lub jego ekwiwalent.

Chorzy stosujący wcześniej beta-adrenolityk kontynuowali to leczenie, pozostali, u których takiego leczenia dotychczas nie wdrożono, podczas pierwszej wizyty otrzymywali bisoprolol w dawce 2,5 mg podawanej raz dziennie.

Badanych przydzielano losowo do jednej z dwóch grup – otrzymującej fluwastatynę w postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu w dawce 80 mg raz dziennie lub otrzymującej placebo. Stosowanie preparatów kontynuowano co najmniej 30 dni po przebytej operacji naczyniowej.

Oceniano następujące punkty końcowe i zmienne:

- główny punkt końcowy – wystąpienie niedokrwienia mięśnia sercowego definiowanego jako przemijające zmiany w EKG świadczące o niedokrwieniu, uwolnienie troponiny T lub wystąpienie obydwu. Monitorowanie EKG prowadzono za pomocą ciągłego zapisu w okresie 48 godz. po operacji oraz 12-odprowadzeniowego EKG wykonywanego kolejno w 3., 7. i 30. dobie. Pomiar stężenia troponiny T przeprowadzono w 1., 3., 7. i 30. dniu, a u osób wypisywanych przed 7. dniem pomiar wykonywano w dniu wypisu;
- dodatkowy złożony punkt końcowy – śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz niezakończony zgonem za-

Adres do korespondencji:

lek. Marcin Konopka, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Kondratowicza 8, 03-242 Warszawa, tel. +48 22 326 58 24, e-mail: marcin.konopka@op.pl

wał mięśnia sercowego. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych obejmował zgon po przebyłym zawale mięśnia sercowego, w przebiegu arytmii, po resuscytacji – w efekcie niewydolności serca oraz na skutek udaru mózgu;

- dodatkowe punkty końcowe – stężenia lipidów w osoczu, stężenie białka C-reaktywnego oznaczanego metodami o wysokiej czułości (hs-CRP), stężenie interleukiny 6 (IL-6). Badania wykonywano przed rozpoczęciem przyjmowania leku oraz w dniu hospitalizacji;
- dodatkowe punkty końcowe monitorujące bezpieczeństwo leczenia – aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK), aktywność aminotransferazy alaninowej (ALAT), wystąpienie miopatii lub rhabdomyolizy. Oznaczenia przeprowadzono przed randomizacją, w dniu hospitalizacji oraz 1., 3., 7. i 30. dnia po operacji. Leczenie statyną przerywano, gdy aktywność CPK wzrastała 10-krotnie powyżej górnej granicy normy lub gdy aktywność ALAT wzrastała 3-krotnie powyżej górnej granicy normy.

Z 1669 chorych ocenianych pod kątem udziału w badaniu wykluczono 1172 osoby: 356 chorych nie spełniało kryteriów włączenia, 798 już wcześniej przyjmowało statynę oraz 18 osób wyłączone z różnych innych powodów. Wśród 497 pacjentów włączonych do badania 250 trafiło do grupy przyjmującej fluwastatynę, a 247 do grupy otrzymującej placebo. Średni wiek badanych wynosił 66 lat, 74,8% badanej grupy stanowili mężczyźni. Sześćdziesięciu dziewięciu (13,9%) pacjentów poddano operacji w obrębie tętnic szyjnych, 236 (47,5%) – operacji aorty brzusznej, a 192 (38,6%) – operacji w zakresie tętnic kończyn dolnych. Mediana okresu pomiędzy wdrożeniem leczenia a operacją wynosiła 37 dni (przedział 21–54 dni). W okresie pomiędzy randomizacją a operacją u żadnego z badanych nie wystąpiło niepożądane zdarzenie sercowe.

Czterech pacjentów nie otrzymało zamierzonego leczenia. Wśród badanych 34 (6,8%) osoby przerwały leczenie z powodu działań niepożądanych: 16 (6,4%) w grupie fluwastatyny i 18 (7,3%) w grupie placebo. Po operacji 115 (23,1%) chorych nie przyjmowało badanego leku z powodu trudności z podawaniem doustnym.

Główny punkt końcowy

W ciągu 30 dni po operacji cechy niedokrwienia mięśnia serca wystąpiły u 27 (10,8%) z 250 chorych w grupie fluwastatyny i u 47 (19,0%) z 247 w grupie placebo (HR 0,55, 95% CI 0,34–0,88, $p = 0,01$). Liczba pacjentów wymagających leczenia w celu uniknięcia jednego zdarzenia definiowanego jako niedokrwienie wynosiła 12 (NNT 12).

Dodatkowy punkt końcowy

W grupie fluwastatyny zmarło 6 osób, z czego 4 osoby z przyczyn sercowo-naczyniowych, a w grupie placebo 12 osób, z czego 8 z przyczyn sercowo-naczyniowych. Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem wystąpił u 8 osób w grupie fluwastatyny i u 17 w grupie placebo. Złożony punkt końcowy odnotowano u 12 (4,8%) z 250 pa-

cjentów przyjmujących fluwastatynę i 25 (10,1%) z 247 otrzymujących placebo. Terapia fluwastatyną wiązała się z 53-procentowym względnym zmniejszeniem ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub niezakończonego zgonem zawału mięśnia sercowego (HR 0,47, 95% CI 0,24–0,94, $p = 0,03$). Liczba pacjentów wymagających leczenia w celu uniknięcia jednego zdarzenia końcowego wynosiła 19 (NNT 19).

Wyjściowe stężenie lipidów było podobne w obu badanych grupach. U 253 (50,9%) pacjentów stężenie cholesterolu całkowitego (TC) było mniejsze niż 213 mg/dl, a u 194 (39,0%) pacjentów stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) mniejsze niż 116 mg/dl. W momencie operacji średnie stężenie TC oraz stężenie LDL-C było odpowiednio niższe o 42 mg/dl (20%) i 31 mg/dl (24%) w grupie fluwastatyny w porównaniu z grupą placebo, gdzie zmiana wynosiła odpowiednio 8 mg/dl (4%) i 4 mg/dl (3%) – $p < 0,001$ dla obu frakcji lipidowych. Nie było istotnej różnicy w stężeniu cholesterolu HDL oraz trójglicerydów.

Mediana wyjściowego stężenia hs-CRP wynosiła 5,93 mg/l w grupie fluwastatyny i 5,8 mg/l w grupie placebo, natomiast w momencie operacji mediana stężenia hs-CRP obniżyła się o 1,27 mg/l (21%) w grupie fluwastatyny, a wzrosła o 0,20 mg/l (3%) w grupie placebo ($p < 0,001$).

Mediany stężenia IL-6 wyjściowo były podobne i wynosiły w grupie fluwastatyny i placebo odpowiednio 8,55 i 8,76 pg/ml. W momencie operacji znacząco większą redukcję stężenia IL-6 odnotowano w grupie fluwastatyny – 2,8 pg/ml (33%) w porównaniu z 0,31 pg/ml (4%) w grupie placebo ($p < 0,001$).

Wzrost aktywności CPK 10-krotnie powyżej górnej granicy normy wystąpił u 4% pacjentów w grupie fluwastatyny i u 3,2% w grupie placebo. Mediana szczytowej aktywności CPK wyniosła 141 IU/l w grupie fluwastatyny i 113 IU/l w grupie placebo ($p = 0,24$). Wzrost aktywności ALAT 3-krotnie powyżej górnej granicy normy w grupie fluwastatyny miał miejsce u 3,2% i u 5,3% pacjentów w grupie placebo, a mediana szczytowej aktywności ALAT wyniosła odpowiednio 24 IU/l i 23 IU/l ($p = 0,43$). W obu grupach w trakcie trwania badania nie odnotowano incydentu rhabdomyolizy ani miopatii.

Relatywna różnica w częstości wystąpienia głównego punktu końcowego oraz w częstości okołoperacyjnego niedokrwienia mięśnia sercowego stwierdzana pomiędzy grupami utrzymała się również po zastosowaniu analizy wieloczynnikowej. W związku z ostatnimi wątpliwościami dotyczącymi bezpieczeństwa leczenia w okresie okołoperacyjnym beta-adrenolitykami oceniono również częstość udaru mózgu. Niezakończony zgonem udar mózgu wystąpił u 2 (0,8%) pacjentów w grupie placebo i u jednego (0,4%) w grupie fluwastatyny.

Podsumowując wyniki badania, stwierdzono, że zastosowanie przed planową operacją naczyniową fluwastatyny w dawce 80 mg, w porównaniu z grupą nieotrzymującą takiego leczenia, skutkuje zmniejszeniem okołoperacyj-

nego niedokrwienia mięśnia sercowego, zmniejsza ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz ryzyko niezakończonego zgonem, okołoperacyjnego zawału mięśnia sercowego. Jednocześnie takie leczenie wiązało się ze znaczącą redukcją stężenia lipidów w osoczu oraz ze zmniejszeniem aktywności zapalnej wyrażonej obniżeniem stężenia hs-CRP oraz IL-6. Wyjaśnienia wymaga szczególnie przerwanie podaży statyny we wczesnym okresie pooperacyjnym, kiedy doustne przyjmowanie leku nie było możliwe. Przerwa taka może być ryzykowana, czego dowiodły niektóre badania, w których nagłe odstawienie statyn zmniejszyło korzyść płynącą z ich stosowania. W omawianym badaniu lek odstawiono u ok. 25% pacjentów, z me-

dianą przerwy w leczeniu wynoszącą 2 dni. Po uwzględnieniu tego faktu w analizie nie znaleziono danych przemawiających za zwiększonym ryzykiem wynikającym z takiego postępowania (OR 1,1, 95% CI 0,48–2,51).

Większość towarzystw naukowych zaleca długoterminowe leczenie statynami u chorych z miażdżycą tętnic obwodowych oraz uznaje stosowanie tych leków za właściwe u osób, u których planuje się operację naczyniową. Omawiane badanie potwierdziło korzyści z przyjęcia takiej strategii postępowania, również wtedy gdy leczenie statyną wdrożono w stosunkowo niedługim czasie przed planowaną operacją.