

Kongres ACC 2010 w Atlancie – wyniki najciekawszych badań klinicznych



lek. Piotr Niewiński, prof. dr hab. med. Waldemar Banasiak
Klinika Kardiologii, Ośrodek Chorób Serca, Wojskowy Szpital Kliniczny,
Wrocław

Ciśnienie krwi jest świętem światowej kardiologii z uwagi na istotność przedstawianych na nim doniesień. Jak co roku punktem kulminacyjnym była prezentacja wyników prospektywnych badań. Wielokrotnie wpływają one na zmiany w standardach zalecanego postępowania lub są powodem wielkich rozczarowań. Poniżej przedstawiamy wyniki najciekawszych badań.

Badanie ACCORD-BP i INVEST – czy intensywne obniżenie ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę jest korzystne?

Wytyczne amerykańskie dotyczące postępowania u chorych z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą cukrzycą (JNC-7)¹ zalecają, by dążyć do osiągnięcia wartości ciśnienia tętniczego $\leq 130/80$ mmHg. W dokumencie European Society of Hypertension² również proponuje się rozważenie takich wartości. Zalecenia te opierają się jednak na wynikach badań epidemiologicznych oraz opinii ekspertów. Brak spójnych danych z prospektywnych badań z randomizacją, w których oceniano by rokowanie u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą w zależności od intensywności leczenia hipotensyjnego. Danych na ten temat dostarczyło badanie ACCORD-BP³ (Action to Control Cardiovascular Risk in

Diabetes – Blood Pressure lowering arm) będące składową badania ACCORD, w którym oceniano różne aspekty terapeutyczne u chorych na cukrzycę, w tym kwestię kontroli ciśnienia tętniczego, leczenia hipolipemizującego oraz optymalizacji glikemii. Badaniem ACCORD-BP objęto 4733 osoby z grupy wysokiego ryzyka, chorujące na cukrzycę, u których odsetek HbA_{1c} wynosił $\geq 7,5\%$. Kwalifikowano do niego pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi w wieku ≥ 40 lat lub z anatomicznymi dowodami na występowanie miażdżycy, albuminurii, przerostu lewej komory lub obecnością ≥ 2 czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu lub otyłość) w wieku ≥ 55 lat. Losowo przydzielono ich do grupy leczonej intensywnie (cel: skurczowe ciśnienie tętnicze < 120 mmHg) lub do grupy leczonej standardowo (cel: skurczowe ciśnienie tętnicze < 140 mmHg). Po okresie obserwacji trwającym średnio 4,7 roku nie stwierdzono pomiędzy grupami różnicy w częstości występowania zdarzeń składających się na pierwotny punkt końcowy (zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych). Wśród drugorzędowych punktów końcowych tylko częstość udarów mózgu była istotnie mniejsza w grupie leczonej intensywnie. Aby uniknąć jednego incydentu mózgowego, należałoby jednak leczyć w taki sposób przez 5 lat aż 89 chorych. U pacjentów leczonych intensywnie prawie trzykrotnie więcej razy występują istotne działania niepożądane leków hipotensyjnych, głównie hiperpotasemia i hiperkreatyninemia. W badaniu tym nie miało znaczenia, jakie leki hipotensyjne stosowano w celu obniżenia ciśnienia tętniczego. W grupie leczenia intensywnego stosowano średnio 3,4 leku hipotensyjnego, a w grupie standardowego postępowania – 2,1.

Być może redukcję incydentów sercowo-naczyniowych osiąga się przy obniżaniu ciśnienia tętniczego do wartości 140/90 mmHg, a dalsze zmniejszanie go nie ma już dodatniego wpływu. Ważnym aspektem jest zbyt krótki, bo ok. 5-letni, czas trwania badania, co może mieć znaczenie dla ujawnienia się korzyści z zastosowanej terapii. Należy poczekać na decyzje ekspertów z hipertensjologii, diabetologii i kardiologii, którzy powinni się ustosunkować do wyników badania ACCORD-BP. Być może w najbliższych reko-

mendacjach pojawi się zalecenie indywidualizacji tego celu terapeutycznego z zaznaczeniem, że w całej populacji docelowe wartości ciśnienia tętniczego powinny wynosić $<140/90$ mmHg.

Kolejne wnioski płyną z retrospektywnej analizy badania INVEST (International Verapamil SR-Trandolapril Study),⁴ w którym w leczeniu hipotensyjnym stosowano w jednym ramieniu werapamil w skojarzeniu z trandolaprylem lub hydrochlorotiazidem, jeżeli było to wymagane do obniżenia ciśnienia tętniczego, a w drugim ramieniu atenolol jako aktywny komparator. W analizie podzielono ponad 6 tys. chorych na cukrzycę i chorobę wieńcową w zależności od osiągniętych wartości ciśnienia tętniczego (cel: ciśnienie tętnicze $<130/85$ mmHg) na trzy grupy: o ścisłej kontroli (skurczowe ciśnienie tętnicze <130 mmHg), o standardowej kontroli (130-140 mmHg) i źle kontrolowanych (>140 mmHg). Jak oczekiwano, najgorsze rokowanie mieli chorzy, u których wartości ciśnienia skurczowego wynosiły >140 mmHg. U pacjentów z grupy o ścisłej kontroli ciśnienia również jednak stwierdzono większą umieralność całkowitą. Różnica ta ujawniała się po 30 miesiącach trwania badania i utrzymywała przez 5 lat obserwacji. W analizie oceniającej rokowanie w grupach różniących się między sobą o 5 mmHg, jeśli chodzi o osiągnięte wartości skurczowego ciśnienia tętniczego, okazało się, że do wzrostu umieralności dochodziło przy wartościach ciśnienia skurczowego <115 mmHg.

Czy wyniki tego badania powinny być powodem do paniki w środowisku kardiologów? Za wcześniej na wyciąganie takich wniosków. Po pierwsze, przedstawione wnioski były oceną retrospektywną, co nakazuje ostrożność w ich interpretacji. Po drugie, badanie INVEST obejmowało pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka, u których występowała choroba wieńcowa. Jak podkreślają eksperci, niebagatelną rolę odgrywa tu zakres zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Jest oczywiste, że pacjent z chorobą trójnaczyńową będzie zdecydowanie gorzej tolerował niskie wartości ciśnienia tętniczego w porównaniu z tym, u którego stwierdza się nieistotne zwężenie w pojedynczej tętnicy.

Wyniki tych badań uświadamiają nam, że nie ma uzasadnienia dla tak rygorystycznego (tj. $<130/80$ mmHg) obniżania wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą cukrzycą. Rozsądne wydaje się dążenie do obniżania ciśnienia tętniczego w tej grupie pacjentów, podobnie jak w całej populacji, do wartości $<140/90$ mmHg, a wysiłek włożony w ścisłą kontrolę ciśnienia tętniczego warto spożytkować na promowanie zmian stylu życia.

Badanie ACCORD-Lipid – czy skojarzona terapia statyną i fibratem przynosi korzyści chorym na cukrzycę?

Badanie ACCORD-Lipid⁵ (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Lipid lowering arm) to kolejna porażka koncepcji intensywnego leczenia chorego na cukrzycę. W badaniu wzięło udział 5518 chorych wysokiego ryzyka z cukrzycą, u których odsetek HbA_{1c} wynosił $\geq 7,5\%$. Do badania włączano osoby w wieku 40-79 lat, jeśli potwierdzono u nich choroby sercowo-naczyniowe, lub w wieku 55-79, jeśli stwierdzono subkliniczne występowanie chorób sercowo-naczyniowych albo ≥ 2 czynniki ryzyka. Przydzielono ich losowo do

grupy leczonej samą symwastatyną (≤ 40 mg/24h) lub symwastatyną w połączeniu z fenofibratem (160 mg/24h; dawkę dostosowywano do wartości szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) wyliczanego wg wzoru MDRD [Modification of Diet in Renal Disease]). Obserwacja trwała średnio 4,7 roku. Częstość występowania zdarzeń składających się na pierwotny punkt końcowy (zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) nie różniła się między badanymi grupami. Tylko w analizie podgrup stwierdzono większą skuteczność leczenia skojarzonego u mężczyzn oraz u chorych ze zwiększonym stężeniem triglicerydów (średnio 284 mg/dl) i jednocześnie niskim stężeniem cholesterolu HDL (średnio 29,5 mg/dl).

Koncepcja badania, w którym do leczenia statyną dodano fibrat, może wydawać się chybiona z racji dość sporadycznego stosowania fibratu w praktyce klinicznej, tym bardziej że średnie stężenie triglicerydów u chorych w badaniu ACCORD-Lipid wynosiło tylko 162 mmol/l. Niemniej celem badania było raczej sprawdzenie hipotezy o możliwości redukcji ryzyka rezydualnego obecnego pomimo intensywnego leczenia chorych na cukrzycę obciążonych dodatkowymi chorobami. Niestety, hipoteza ta w omawianej populacji się nie sprawdziła. Warto więc w terapii zaburzeń lipidowych skupić się na dążeniu do docelowych wartości cholesterolu LDL (w grupie najwyższego ryzyka jest to <70 mg/dl) poprzez stosowanie samej statyny lub statyny w skojarzeniu z ezetymibem.

Wnioski z badania ACCORD-Lipid są jednoznaczne: w grupie chorych na cukrzycę obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym nie ma uzasadnienia dla stosowania statyny z fibratem w celu redukcji incydentów sercowo-naczyniowych. U większości tych pacjentów postępowaniem z wyboru powinno być leczenie samą statyną.

Wnioski płynące z analizy wyników trzech części badania ACCORD są zbieżne i można je podsumować następująco: u chorych na cukrzycę będących w grupie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego lub obciążonych tymi chorobami należy indywidualizować cele terapeutyczne przy korekcie zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz terapii nadciśnienia tętniczego.

Badanie NAVIGATOR – czy zapobieganie cukrzycy jest równoznaczne z redukcją częstości powikłań sercowo-naczyniowych?

Badanie NAVIGATOR^{6,7} (Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research) przeprowadzono w grupie 9306 pacjentów z nietolerancją glukozy (stężenie glukozy we krwi na czczo ≥ 95 mg/dl i ≤ 126 mg/dl, w teście tolerancji glukozy: ≥ 140 mg/dl i ≤ 200 mg/dl) i ≥ 1 czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (w przypadku osób w wieku ≥ 55 lat) lub chorobą sercowo-naczyniową (w przypadku osób w wieku ≥ 50 lat). Chorych przydzielono losowo do dwóch ramion badania. W pierwszym przyjmowali walsartan (80 mg/24h wyjściowo i po 2 tygodniach 160 mg/24h) lub placebo, a w drugim nateglinid (krótkodziałający preparat zwiększający poposiłkowe wydzielanie insuliny; >60 mg/24h 3 \times dziennie) lub placebo. We wszystkich grupach leczenie farmakologiczne łączono z modyfikacją stylu życia. Po 5 latach okazało się, że częstość występowania nowych przypadków cukrzycy zmniejszyła się w grupie le-

czonej walsartanem o 14% w porównaniu z grupą placebo, natomiast nie zmieniła się istotnie w grupie stosującej nateglinid (przeciwnie – obserwowano trend w kierunku jej zwiększania się). W przypadku częstości występowania pierwotnego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, hospitalizacja z powodu niewydolności serca) nie obserwowano znamienych różnic w porównaniu z grupą kontrolną zarówno u leczonych walsartanem, jak i nateglinidem. Stopień redukcji częstości występowania nowych przypadków cukrzycy przy terapii walsartanem był mniejszy niż w innych badaniach, w których stosowano wyłącznie modyfikację stylu życia, metforminę, akarbozę lub rozyglitazon.

Dodatkowo nie wiadomo, czy efekt ten mimo wszystko nie był zawyżony z powodu znacznego odsetka pacjentów w grupie placebo, których leczono preparatami moczopędnymi i β -adrenolitykami – lekami o znanym potencjale diabetogennym. Być może niezadowalający rezultat terapii walsartanem był związany ze stosowaniem stosunkowo małych dawek leku, znaczną liczbą pacjentów przedwcześnie wyłączanych z obserwacji oraz z częstym stosowaniem inhibitorów układu RAA w grupie kontrolnej.

Wyniki tego badania rozczarowują, jeśli zestawimy je z wcześniejszymi doniesieniami, które jednak nie pochodzą z badań prospektywnych, gdzie redukcję ryzyka wystąpienia cukrzycy w trakcie długotrwałego stosowania inhibitorów ACE i antagonistów receptorów dla angiotensyny oceniano na 25-30%.

Zdecydowana porażka dotyczyła nateglinidu. Nieprawdziwa okazała się koncepcja, że poposiłkowa kontrola glikemii z zastosowaniem tego szybko działającego leku może wpływać na częstość powikłań sercowo-naczyniowych, dodatkowo niepokoi to, że zwiększa się częstość występowania nowych przypadków cukrzycy.

Wyniki tych badań, a także wielu innych prezentowanych w światowej literaturze w ostatnich kilku latach, dotyczących prób farmakologicznych interwencji w ramach prewencji pierwotnej w populacji umiarkowanego i wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, nie przyniosły pozytywnych rezultatów. Obecnie mamy więc narzędzia, które pozwalają nam na dokładną identyfikację ryzyka sercowo-naczyniowego, ale nie wiemy, jak skutecznie mu przeciwdziałać.

Badania REAL-LATE i ZEST-LATE – jaki jest optymalny czas stosowania podwójnej terapii antyagregacyjnej po implantacji stentu uwalniającego lek?

Na tak postawione pytanie próbowali odpowiedzieć autorzy badań REAL-LATE (Correlation of Clopidogrel Therapy Discontinuation in Real-World Patients Treated with Drug-Eluting Stent Implantation and Late Coronary Arterial Thrombotic Events) i ZEST-LATE (Evaluation of the Long-Term Safety after Zotarolimus-Eluting Stent, Sirolimus-Eluting Stent, or Paclitaxel-Eluting Stent Implantation for Coronary Lesions – Late Coronary Arterial Thrombotic Events)⁸, które ze względu na dość wolne włączanie pacjentów i podobną strukturę analizowano łącznie. Po 12 miesiącach podwójnej terapii antyagregacyjnej stosowanej w grupie 2701 chorych poddanych angioplastyce wieńcowej z implantacją stentów uwalniających lek przydzielono ich losowo do leczenia kwasem acetylosalicylowym

i kłopidogrelem lub samym kwasem acetylosalicylowym. Okres obserwacji wynosił 19,2 miesiąca. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania zawału serca i zgonu z przyczyn sercowych ocenianych łącznie (pierwotny punkt końcowy) między chorymi, u których utrzymano podwójną terapię antyagregacyjną, a pacjentami leczonymi samym kwasem acetylosalicylowym. Dodatkowo zaobserwowano niepokojące trendy większej części występowania zdarzeń stanowiących drugorzędowy punkt końcowy (zgon z każdej przyczyny, zawał serca i udar mózgu, zakrzepica w stencie, powtórna rewaskularyzacja) w grupie leczonej dwoma preparatami antyagregacyjnymi. Moc statystyczna badań REAL-LATE i ZEST-LATE ze względu na małą liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych była jednak niska. Większość pacjentów, z których wielu poddano randomizacji nawet po 18 miesiącach (a nie 12) od początku podwójnej terapii, rezygnowała z udziału w badaniu przed upływem 2 lat obserwacji. Jest chyba za wcześnie, by wnioski z badań REAL-LATE i ZEST-LATE wprowadzać do codziennej praktyki klinicznej. Obowiązuje nas roczny okres leczenia podwójnego, po którym sposób prowadzenia dalszej terapii powinien być indywidualizowany. Odpowiedź na pytanie o optymalny czas leczenia antyagregacyjnego mogą przynieść trwające obecnie badania DAPT, ISAR-SAFE i OPTIMIZE.

Badanie RACE-2. Kontrola częstości akcji serca w utrwalonym migotaniu przedsionków – tak, ale jaka?

Badanie RACE-2 (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation)⁹ po raz pierwszy dostarcza prospektywnych danych dotyczących intensywności leczenia w celu kontroli częstości akcji serca w utrwalonym migotaniu przedsionków. Objęło ono 614 pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków trwającym ≥ 12 miesięcy, w wieku ≤ 80 lat, ze spoczynkową częstością akcji serca ≥ 80 /min i leczonych doustnymi antykoagulantami (lub kwasem acetylosalicylowym przy braku czynników ryzyka zakrzepowo-zatorowego). Ze względu na kontrolę częstości akcji serca przydzielono ich losowo do leczenia bardziej (< 80 /min w spoczynku i < 110 podczas łagodnego wysiłku) lub mniej intensywnego (< 110 /min). Stosowano β -adrenolityki, niedihydropirydynowe pochodne antagonistów kanałów wapniowych i digoksynę, które podawano oddzielnie lub w skojarzeniu w celu osiągnięcia zamierzonego celu terapeutycznego. Po czasie obserwacji trwającym od 2 do 3 lat nie odnotowano, aby leczenie mniej intensywnie wpływało na gorsze wyniki dotyczące częstości występowania pierwotnego złożonego punktu końcowego. Był on rozbudowany i oprócz klasycznej składowej, tj. zgonu sercowo-naczyniowego, obejmował incydenty, które mogą stanowić powikłania migotania przedsionków, czyli hospitalizację z powodu niewydolności serca, udar mózgu, zatorowość obwodową, krwawienia i groźne dla życia arytmie. Warto podkreślić, że takie samo rokowanie osiągnano bez niepotrzebnej intensyfikacji leczenia. Koniecznych było bowiem mniej wizyt kontrolnych i stosowano mniejszą liczbę leków wpływających na kontrolę akcji serca, z czym wiązała się redukcja ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. W grupie intensywnej kontroli akcji serca tylko u 67% pacjentów udało się osiągnąć docelowe wartości tętna, podczas gdy spośród wszystkich leczonych mniej intensywnie aż

u 97,7%. Ciekawe wnioski przyniosła analiza podgrup, w której zastosowano punktację w skali CHADS₂ oceniającej ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków. U chorych młodszych i mniej obciążonych (CHADS₂ < 2 pkt) korzystniejsza wydawała się metoda intensywniejsza, natomiast u chorych starszych i bardziej obciążonych (CHADS₂ ≥ 2) skuteczniejsza była metoda mniej intensywna. Pewnymi ograniczeniami badania RACE-2 były stosunkowo mała grupa pacjentów włączonych do badania oraz nie dość długi okres obserwacji.

Jak więc powinniśmy postępować w codziennej praktyce? Przede wszystkim trzymajmy się zasady: lecz chorego, a nie elektrokardiogram lub akcję serca, dopasowując intensywność terapii do zgłaszanych dolegliwości. Pamiętajmy, że łagodna kontrola częstości akcji serca jest równie korzystna jak leczenie agresywne, zwłaszcza u chorych obciążonych większym ryzykiem wystąpienia powikłań migotania przedsionków.

Badanie CABANA i STOP-AF – kto odnosi korzyści z inwazyjnego leczenia migotania przedsionków?

Duże zainteresowanie wzbudziły wyniki dwóch badań porównujących inwazyjne metody leczenia migotania przedsionków z terapią lekami przeciwarrytmicznymi. W badaniu STOP-AF (Sustained Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation) zastosowanie nowej metody krioabłacji z użyciem balonu lokalizowanego w ujściu żył płucnych przyniosło znaczne ograniczenie nawrotów migotania przedsionków w obserwacji 12-miesięcznej (wolnych od arytmii pozostawało 70% pacjentów w grupie krioabłacji w porównaniu z 7% chorych w grupie leczonej farmakologicznie). W grupie badanej znalazło się 245 pacjentów bardzo niskiego ryzyka (średnio 0,6 pkt CHADS₂, średni wymiar lewego przedsionka 4,1 cm), w większości z napadowym migotaniem przedsionków. Zaledwie 24% pacjentów z grupy leczonej inwazyjnie musiało przyjmować warfarynę po 12 miesiącach obserwacji (nawet 95% przed zabiegiem krioabłacji). Stosunkowo częste powikłania takiego leczenia (porażenie nerwu przeponowego i zwężenie żył płucnych) nakazują zachowanie ostrożności. Częstość komplikacji zmniejsza się wraz z rosnącym doświadczeniem ośrodka wykonującego zabiegi.

W badaniu CABANA (Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation), do którego wciąż są rekrutowani pacjenci, oceniana będzie m.in. umieralność w zależności od metody leczenia migotania przedsionków. W badaniu pilotażowym (średni czas obserwacji 12 miesięcy) wykazano, że u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego oraz migotaniem przedsionków (napadowym tylko u 32% osób) przeciecznikowa abłacja izolująca żyły płucne w porównaniu z leczeniem antyarytmicznym wiązała się z większym odsetkiem chorych bez nawrotu objawowego migotania przedsionków (65% v. 41%). W tej małej grupie nie odnotowano istotnej różnicy, jeśli chodzi o występowanie migotania i trzepotania przedsionków oraz częstoskurczu przedsionkowego ocenianych łącznie. Istnieją jednocześnie obawy, że pozytywny efekt leczenia inwazyjnego zmniejszy się w obserwacji długoterminowej w związku z nawrotami arytmii w grupie, w której zastosowano abłację.

Opisywane metody leczenia inwazyjnego (zwłaszcza nowa metoda krioablacji balonowej) są skuteczne w leczeniu migotania przedsionków. Dotyczy to przede wszystkim pacjentów z grupy niskiego ryzyka wystąpienia powikłań migotania przedsionków. Długoterminowy efekt leczenia chorych z grupy wysokiego ryzyka wciąż wydaje się niezadowalający. Oczekując na wyniki badań oceniających przeżycie, powinniśmy mieć jednak na uwadze również jakość życia chorych oraz niemałe nakłady finansowe związane z tą formą terapii.

Warto przytoczyć wyniki badania EXPLORE-Xa, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania różnych dawek długodziałającego bezpośredniego inhibitora czynnika Xa – betriksabanu – w porównaniu z warfaryną. Podawanie małej dawki tego leku (40 mg) skutkowało rzadszym występowaniem istotnych powikłań krwotocznych w porównaniu z grupą leczonych warfaryną.

Czy wobec tego betriksaban – kolejny lek wśród nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych – może stanowić konkurencję dla dabigatranu, którego stosowanie przyniosło optymistyczne wyniki w badaniu RE-LY,¹⁰ lub rywaroksabanu ocenianego obecnie w badaniu ROCKET? Prawdopodobnie tak – jest to związane z kilkoma zasadniczymi zaletami tego leku: nie jest wydalany przez nerki, zatem nie wymaga dostosowywania dawki w zależności od klirensu kreatyniny, ma szybkie działanie, nie wchodzi w istotne klinicznie interakcje lekowe, może być stosowany raz dziennie i istnieje dożylne antidotum odwracające jego działanie.

Czy wkraczamy więc w erę, w której będziemy mogli zrezygnować z uciążliwego oznaczania INR w trakcie terapii antagonistami witaminy K? Przy coraz większym arsenale skutecznych i bezpiecznych doustnych leków przeciwzakrzepowych, które wkrótce znajdą swoje zastosowanie kliniczne, wydaje się to bardzo możliwe.

Badanie DOSE – czy nadal istnieją kontrowersje wokół stosowania diuretyków pętlowych u pacjentów z ostrą niewydolnością serca?

Podstawą terapii ostrej niewydolności serca są diuretyki pętlowe podawane dożylnie w przypadku stwierdzenia objawów przewodnienia. Wyniki badań obserwacyjnych wskazują na związek między stosowaniem ich w tych sytuacjach a pogarszaniem się czynności nerek i wzrostem umieralności. DOSE (Diuretic Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure) jest pierwszym prospektywnym badaniem przeprowadzonym z randomizacją, w którym skupiono się na poszukiwaniu optymalnej dawki i drogi podawania furosemidu. Ponad 300 chorych przydzielono losowo (według schematu 2x2) do

grupy leczonej małą (dawka dożylna równa dawce doustnej przyjmowanej przez pacjenta przed przyjęciem z powodu ostrej niewydolności serca i przed randomizacją) lub dużą dawką furosemidu (dawka przyjmowana przed randomizacją zwiększona 2,5 razy) oraz do grupy, w której podawano lek w formie wlewu ciągłego lub wstrzyknięć dożylnych co 12 godzin. W badanej populacji stosowano przed przyjęciem średnio 3 tabletki furosemidu dziennie, a średnie stężenie kreatyniny wynosiło 1,6 mg/dl. Po 72 h od rozpoczęcia leczenia (po 48 h dopuszczalna była zmiana metody postępowania) nie stwierdzono różnic pomiędzy wszystkimi grupami badania we wzroście stężenia kreatyniny, ogólnym samopoczuciu pacjenta (ocena w wizualnej skali analogowej) oraz częstości występowania zgonu, ponownej hospitalizacji i przyjęcia na oddział ratunkowy ocenianych łącznie. Różnice dotyczące drugorzędowych punktów końcowych stwierdzono u chorych leczonych dużymi dawkami furosemidu. Oddawali oni istotnie więcej moczu, tracili więcej na wadze i odczuwali mniej nasiloną duszność, ale wiązało się to z częstszym występowaniem istotnego wzrostu stężenia kreatyniny, które wracało do normy w dalszej obserwacji i nie wpływało na rokowanie.

Wciąż wracamy do punktu wyjścia, jeśli chodzi o leczenie moczopędne ostrej niewydolności serca. Mimo braku szkodliwego wpływu większych dawek leku na parametry czynności nerek konieczna jest rozważa przy takim sposobie leczenia, zwłaszcza u chorych z grupy podwyższonego ryzyka – pacjentów z cukrzycą lub z pierwszą dekomensacją krążenia, którzy prawdopodobnie będą wymagać diagnostycznej koronarografii.

Podsumowanie

Kongres w Atlancie pod pewnymi względami rozczarował. Porażką skończyły się starania o poprawę rokowania u chorych na cukrzycę poprzez intensywne leczenie nadciśnienia tętniczego, wpływ na gospodarkę lipidową lub agresywną kontrolę glikemii. Nie dowiedzieliśmy się dużo więcej o skuteczności metod inwazyjnego leczenia migotania przedsionków, a okres optymalnego podwójnego leczenia antyagregacyjnego po implantacji stentów DES wciąż pozostaje nieznanym. Pojawiły się jednak nowe dane pozwalające zoptymalizować kontrolę częstości akcji serca w utrwalonym migotaniu przedsionków oraz w pewnym sensie uspokajające informacje odnośnie do stosowania leków moczopędnych w przebiegu ostrej niewydolności serca. Być może oprócz dążenia do redukcji częstości występowania powikłań sercowo-naczyniowych należy również zadbać o jakość życia chorego oraz zastanowić się nad zasadnością ekonomiczną stosowania poszczególnych terapii.

Piśmiennictwo:

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR i wsp. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289(19):2560-72.
2. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E i wsp. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-2158.
3. Cushman WC, Evans GW, Byington RP i wsp. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010 Mar 14. [Epub ahead of print]
4. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff DM i wsp. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290(21):2805-16.
5. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC i wsp. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010 Mar 1 [Epub ahead of print].
6. The NAVIGATOR Study Group. Effect of Nateglinide on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2010 Mar 14 [Epub ahead of print].
7. The NAVIGATOR Study Group. Effect of Valsartan on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2010 Mar 14 [Epub ahead of print].
8. Park SJ, Park DW, Kim YH i wsp. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010 Mar 15 [Epub ahead of print].
9. Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ i wsp. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010 Mar 15 [Epub ahead of print].
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S i wsp. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Medicine* 2009;361:1139-51.