



dr n. med.
Anna Budaj-Fidecka
I Katedra i Klinika
Kardiologii Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego



lek. Marta Załęska-Kocięcka
Klinika Intensywnej
Terapii Kardiologicznej
Instytutu Kardiologii
w Warszawie-Aninie

Porównanie pomostowania aortalno-wieńcowego i angioplastyki z zastosowaniem stentów uwalniających leki – 3-letnia obserwacja w badaniu SYNTAX

We wrześniowym numerze *European Heart Journal* ukazał się artykuł, w którym przedstawiono wyniki 3-letniej obserwacji w badaniu SYNTAX (The SYnergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery). Ta międzynarodowa wieloośrodkowa randomizowana próba kliniczna miała na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia za pomocą pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) oraz angioplastyki z implantacją stentu powlekanego paklitaksemem (PCI) pacjentów z chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej lub trójnaczyniową chorobą wieńcową.

Do badania SYNTAX włączono 1800 pacjentów w 85 ośrodkach kardiologicznych, którzy mogli być leczeni zarówno za pomocą CABG, jak i PCI. Jeśli jedna z technik rewaskularyzacji była preferowana, pacjenci byli leczeni za jej pomocą i włączani do równoległe prowadzonych rejestrów PCI lub CABG. Po 3 latach pierwszorzędowy złożony punkt końcowy badania (zgon z jakiegokolwiek przyczyny, udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, konieczność ponownej rewaskularyzacji) wystąpił istotnie częściej w ramieniu PCI (28 vs 20,2%, $p < 0,001$). Powyższy pierwszorzędowy punkt końcowy badania wystąpił ze zbliżoną częstością u osób z chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej (PLTW) (26,8 vs 22,3%, $p = 0,20$), ale istotnie częściej w grupie PCI wśród osób z chorobą trójnaczyniową (28,8 vs 18,8%, $p < 0,001$). Podobnie proste punkty końcowe pod postacią konieczności ponownej rewaskularyzacji (19,7 vs 10,7%, $p < 0,001$) oraz zawału mięśnia sercowego (7,1 vs 3,6%, $p = 0,002$) wystąpiły istotnie częściej wśród osób leczonych angioplastyką wieńcową. Częstość złożonego punktu końcowego pod postacią zgonu, udaru mózgu lub zawału serca (14,1 vs 12,0%, $p = 0,21$) oraz samego udaru mózgu (2,0 vs 3,4%, $p = 0,07$) była zbliżona w obu porównywanych sposobach rewaskularyzacji. Autorzy badania wykonali analizę podgrup w zależności od punktacji w skali SYNTAX. W podgrupie z małym (0-22 pkt) lub umiarkowanym (23-32 pkt) wynikiem oraz zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej i u pacjentów z małą punktacją oraz chorobą trójnaczyniową nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego badania. U pozostałych osób włączonych do badania przewagę uzyskała rewaskularyzacja za pomocą pomostowania aortalno-wieńcowego.

We wnioskach autorzy podkreślają, że w obserwacji 3-letniej korzystniej wypada rewaskularyzacja za pomocą leczenia operacyjnego. W podgrupie osób z mniej nasiloną chorobą wieńcową (wg powyżej przedstawionej punktacji w skali SYNTAX) angioplastyka wieńcowa jest akceptowalną metodą leczenia. Oczekujemy jednak na wyniki 5-letniej obserwacji przedstawionego badania.

Eur Heart J 2011; 32: 2125-2134

Zbliżona skuteczność leczenia za pomocą pomostowania aortalno-wieńcowego oraz angioplastyki pacjentów ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej – metaanaliza badań z randomizacją

Na łamach *Journal of The American College of Cardiology* opublikowano zbliżoną tematycznie do badania SYNTAX metaanalizę badań z randomizacją porównujących bezpieczeństwo i skuteczność leczenia za pomocą pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) oraz angioplastyki wieńcowej (PCI) pacjentów z istotnym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej.

Do przedstawianej metaanalizy włączono cztery randomizowane badania z udziałem łącznie 1611 uczestników. Pierwszorzędowym złożonym punktem końcowym było

wystąpienie zgonu, zawału mięśnia sercowego, konieczności ponownej rewaskularyzacji naczynia po interwencji oraz udaru mózgu. Obserwacja trwała 12 miesięcy. W 96% interwencji zastosowano stenty pierwszej generacji uwalniające lek, u 95% pacjentów poddanych CABG zastosowano pomostowanie tętnicy piersiowej wewnętrznej do gałęzi przedniej zstępującej. Pełną rewaskularyzację uzyskano u 71 i 76% leczonych odpowiednio PCI i CABG. Powyższy pierwszorzędowy punkt końcowy badania wystąpił ze zbliżoną częstością w obu ramionach badania (14,5 vs 11,8%, OR 1,28, $p=0,11$). Jego nieistotnie większa częstość w grupie leczonej angioplastyką spowodowana była większym ryzykiem konieczności ponownej rewaskularyzacji (11,4 vs 5,4%, OR 2,25, $p < 0,001$). Ryzyko udaru mózgu było mniejsze w grupie leczonej PCI (0,1 vs 1,7%, OR 0,15, $p=0,013$). Nie zaobserwowano różnic w śmiertelności (3,0 vs 4,1%, OR 0,74, $p=0,29$) lub ryzyku wystąpienia zawału serca (2,8 vs 2,9%, OR 0,98, $p=0,95$) między grupami.

Na podstawie metaanalizy stwierdzono, że śmiertelność, zawał mięśnia sercowego oraz złożony punkt końcowy w obserwacji 12-miesięcznej występują z podobną częstością w obu grupach terapeutycznych. Angioplastyka wieńcowa pnia lewej tętnicy wieńcowej wiąże się natomiast z mniejszym ryzykiem udaru mózgu kosztem większego ryzyka konieczności ponownej rewaskularyzacji.

Ź *Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1426-32

Związek zabiegu przezskórnego wszczepienia zastawki aortalnej z istotną poprawą jakości życia

Udowodniono, że wykonanie zabiegu przezskórnego wszczepienia zastawki aortalnej (TAVI) u osób z ciężką stenozą, które nie mogą być poddane klasycznej operacji kardiologicznej, korzystnie wpływa na rokowanie w porównaniu z farmakoterapią. Dotychczas nie było doniesień na temat wpływu zabiegu na jakość życia.

Na łamach *Circulation* ukazała się analiza oparta o wyniki badania PARTNER (The Placement of Aortic Transcatheter Valves Trial), do którego włączano pacjentów z ciężką objawową stenozą zastawki aortalnej, którym ze względu na stan ogólny nie można było zaproponować klasycznej operacji chirurgicznej. Pacjentów losowo przydzielono do grupy leczonej za pomocą TAVI ($n=179$) lub do terapii zachowawczej ($n=179$). Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariuszów Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) (punkcja 0-100; im więcej punktów, tym lepsza jakość życia) oraz Short Form-12 General Health Survey (SF-12) bezpośrednio po randomizacji oraz po 1, 6 oraz 12 miesiącach obserwacji. Poprawę oceny jakości życia obserwowano w obu grupach badanych, jednak we wszystkich punktach czasowych obserwacji jakość życia w grupie TAVI wzrosła istotnie bardziej (średnia różnica między

grupami po miesiącu obserwacji według kwestionariusza KCCQ 13 punktów; po 6 miesiącach 21 punktów, po 12 miesiącach 26 punktów, $p < 0,001$ dla wszystkich). Po 12 miesiącach odnotowano także istotną różnicę w punktacji na podstawie skali SF-12 na korzyść zabiegu TAVI.

Zabieg przezskórnego wszczepienia zastawki aortalnej przynosi istotną poprawę jakości życia w stosunku do postępowania zachowawczego u osób z ciasną objawową stenozą zastawki aortalnej, które nie mogą być poddane klasycznej operacji kardiologicznej.

Circulation 2011; [ogłoszone on-line przed publikacją]

Częstość dużych krwawień u pacjentów z OZW zależy od ich definicji, czasu raportowania oraz liczby pacjentów poddanych leczeniu operacyjnemu – czyli jak uniknąć manipulacji...

W *European Heart Journal* opublikowano bardzo ciekawy artykuł o wpływie stosowania różnych definicji dużych krwawień na częstość występowania tych powikłań w dużych randomizowanych badaniach klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inhibitorów receptora P2Y₁₂ u osób z ostrymi zespołami wieńcowymi.

Autorzy pracy wyselekcjonowali sześć randomizowanych badań klinicznych, w których porównano standardową dawkę klopidogrelu z placebo (CURE, CLARITY-TIMI 28, COMMIT), standardową dawkę klopidogrelu z prasugrelem (TRITON-TIMI 38) lub tikagrelorem (PLATO), standardową z podwójną dawką klopidogrelu (CURRENT-OASIS 7). W każdym z wymienionych badań stosowano inną definicję dużych powikłań krwotocznych, co między innymi spowodowało, że różnice w częstości dużych krwawień w grupach leczonych tym samym lekiem (standardową dawką klopidogrelu) były znaczące – od 0,6% w badaniu COMMIT do 11,2% w badaniu PLATO. Po zastosowaniu jednej wspólnej definicji krwawień według TIMI różnice w częstości powikłań między badaniami uległy niewielkiemu zmniejszeniu (1,1-7,7%). Ryzyko dużych krwawień było zbliżone po wykonaniu analizy porównawczej krwawień niezwiązanych z pomostowaniem aortalno-wieńcowym, raportowanych w czasie obserwacji trwającej miesiąc.

Przedstawiona analiza jest niezwykle ważna dla osób chcących uniknąć manipulacji związanej ze stosowaniem różnych definicji krwawień w różnych badaniach klinicznych. Pamiętajmy, aby przy interpretacji wyników prób klinicznych zwracać uwagę na stosowane kryteria uznania krwawienia za duże, na to, czy oddzielono powikłania związane z operacją kardiologiczną od tych z nią niezwiązanych oraz na okres raportowania powikłań. Wszystkie powyższe elementy mają bardzo istotny wpływ na przedstawianą częstość powikłań.

W związku z różnorodnością i ogromną liczbą definicji krwawień stosowanych w kardiologicznych badaniach klinicznych Grupa Robocza do spraw Zakrzepicy Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego opublikowała dokument podsumowujący aktualny stan wiedzy na temat krwawień i zaproponowała stosowanie definicji podzielonej na pięć typów – w tym oddzielny dla krwawienia związanego z pomostowaniem aortalno-wieńcowym. Zachęcamy do zapoznania się z tym dokumentem.

Eur Heart J 2011; 32: 2256-2265

Eur Heart J 2011; 32: 1854-1864

Większa śmiertelność w czasie dłuższych przerw od dializ

W *New England Journal of Medicine* ukazał się ciekawy artykuł poświęcony związkowi między śmiertelnością, niekorzystnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi a przerwami między dializoterapią wśród amerykańskich pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

Do analizy włączono ponad 32 000 uczestników badania End-Stage Renal Disease Clinical Performance Measures Project, będących reprezentatywną dla populacji amerykańskiej grupą pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializoterapii. Wszyscy uczestnicy badania poddawani byli dializoterapii trzy razy w tygodniu, co skutkowało jedną dwudniową przerwą w leczeniu. Autorzy próby klinicznej porównali częstość zgonów oraz hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w dniu po dwudniowej przerwie oraz częstość tych punktów końcowych w pozostałe dni.

Średni wiek uczestników badania wyniósł 62 lata. 24,2% pacjentów poddawanych było dializie przez 12 lub mniej miesięcy. Średni czas obserwacji wyniósł 2,2 roku. W dniu po dłuższej przerwie między dializami stwierdzono większą częstość następujących punktów końcowych w porównaniu z pozostałymi dniami: śmiertelność całkowita (22,1 vs 18% na 100 osobolat, $p < 0,001$), śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych (10,2 vs 7,5%, $p < 0,001$), śmiertelność z przyczyn infekcyjnych (2,5 vs 2,1%, $p = 0,007$), śmiertelność w przebiegu nagłego zatrzymania krążenia (1,3 vs 1,0%, $p = 0,004$), śmiertelność z powodu zawału mięśnia sercowego (6,3 vs 4,4%, $p < 0,001$), hospitalizacje z powodu zawału mięśnia sercowego (6,3 vs 3,9%, $p < 0,001$), zastoinowej niewydolności serca (29,9 vs 16,9%, $p < 0,001$), udaru mózgu (4,7 vs 3,1%, $p < 0,001$), zaburzeń rytmu serca (20,9 vs 11%, $p < 0,001$) oraz z powodu jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowego (44,2 vs 19,7%, $p < 0,001$).

Dłuższe (trwające dwa dni) przerwy między dializami związane są ze zwiększonym ryzykiem zgonu oraz hospitalizacji u pacjentów przewlekle dializowanych.

N Engl J Med 2011; 365: 1099-1107

Skuteczne wykluczenie zawału mięśnia sercowego za pomocą oznaczeń troponiny T wysokoczułym testem

W *Journal of the American College of Cardiology* opublikowano bardzo ciekawy i ważny artykuł dotyczący stosowania wysokoczułych oznaczeń stężenia troponiny T w celu wykluczenia zawału mięśnia sercowego u pacjentów z bólem w klatce piersiowej. Badanie wydaje się bardzo ważne z klinicznego oraz ekonomicznego punktu widzenia postępowania z osobami z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego.

Do badania włączono 703 osoby powyżej 25 roku życia z bólem w klatce piersiowej. Z badania wykluczono osoby z ciężką niewydolnością nerek wymagające dializy, z urazem klatki piersiowej i możliwością uszkodzenia mięśnia sercowego, innymi chorobami wymagającymi przyjęcia do szpitala. Mediana czasu od początku objawów do nakłucia naczynia w celu pobrania krwi do wykonania oznaczeń wyniosła 3,5 godziny. U 130 osób (18,5%) z grupy badanej rozpoznano świeży zawał mięśnia sercowego (acute myocardial infarction, AMI). U żadnego pacjenta bez AMI nie stwierdzono zwiększonego stężenia troponiny T oznaczonej testem wysokoczułym (czułość: 100%, ujemna wartość predykcyjna: 100%). Wśród osób z ujemnym wynikiem testu wysokoczułego stwierdzono tylko dwa przypadki niepożądanych zdarzeń w ciągu 6 miesięcy (jeden zawał serca związany z interwencją, jeden zgon z przyczyny pozasercowej). Po uzyskaniu tego wyniku autorzy doniesienia zastosowali metodę w praktyce klinicznej u 915 pacjentów z podejrzeniem dolegliwości wieńcowych. Tylko u jednej osoby (0,6%) z początkowo niewykrywalnym stężeniem troponiny wysokoczułej stwierdzono jej wzrost do wartości wykrywalnych (czułość: 99,8%, ujemna wartość predykcyjna: 99,4%).

Niewykrywalne stężenie troponiny T oznaczone testem wysokoczułym przy przyjęciu ma bardzo dużą ujemną wartość predykcyjną oraz identyfikuje osoby małego ryzyka niekorzystnych zdarzeń w obserwacji 6-miesięcznej. Zastosowanie zaprezentowanej strategii może wyeliminować konieczność powtarzania oznaczeń markerów martwicy miokardium oraz przyjęć do szpitala w celu diagnostyki.

J Am Coll Cardiol 2011; 58: 1332-9

Cytryzyna skutecznie pomaga w rzuceniu palenia tytoniu

W *New England Journal of Medicine* opublikowano artykuł dowodzący skuteczności taniego leku – cytryzyny, częściowego agonisty receptora nikotynowego – w rzucaniu palenia tytoniu. Badanie jest ważne ze względu na znaczący udział polskiego ośrodka – Instytutu Onkologii w Warszawie.

Do randomizowanego kontrolowanego placebo badania z podwójnie ślepą próbą włączono 740 osób, których przydzielono do leczenia cytyzyną lub do grupy kontrolnej w stosunku 1:1. Stosowanie aktywnego leczenia lub placebo utrzymano przez 25 dni. Poradnictwo w ramach wspomagania terapii było ograniczone. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania (utrzymanie abstynencji przez 12 miesięcy po zakończeniu leczenia, zweryfikowane biochemicznie) wystąpił istotnie częściej w grupie osób leczonych aktywnie (8,4% [31 uczestników] *vs* 2,4% [9 uczestników], $p=0,001$). Leczenie cytyzyną związane było z większą częstością działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.

Wykazanie skuteczności taniego leku jest nadzieją dla osób uzależnionych od tytoniu na całym świecie!

N Engl J Med 2011; 365: 1193-1200

Porównanie leczenia inwazyjnego zwężeń w tętnicach wewnątrzczaszkowych z farmakoterapią – wyniki badania SAMMPRIS

Kolejną pracą opublikowaną w *New England Journal of Medicine*, którą chcemy Państwu przedstawić, są wyniki badania SAMMPRIS, porównującego skuteczność i bezpieczeństwo leczenia za pomocą angioplastyki z implantacją stentu (PTAS) lub samej farmakoterapii istotnych zwężeń wewnątrzczaszkowych dużych naczyń dogłowych.

Do analizy włączono pacjentów z wywiadem przemijającego niedokrwienia mózgu lub udaru mózgu spowodowanego 70-99% zwężeniem naczynia wewnątrzczaszkowego. Pacjentów losowo przydzielano do grupy leczonej PTAS i intensywną farmakoterapią lub leczonej wyłącznie intensywną farmakoterapią. Pierwszorzędnym złożonym punktem końcowym badania był udar mózgu lub zgon w ciągu 30 dni od włączenia do badania lub udar mózgu w rejonie zwężonej tętnicy po 30 dniach od randomizacji.

Średni czas trwania obserwacji wyniósł 11,9 miesiąca. Po włączeniu 451 pacjentów badanie zostało zakończone ze względu na istotnie większą częstość udarów mózgu lub zgonów w ciągu 30 dni od randomizacji w grupie leczonej inwazyjnie (14,7% [udar mózgu 12,5%, udar mózgu zakończony zgonem 2,2%] *vs* 5,8% [udar mózgu 5,3%, zgon z przyczyn innych niż udar 0,4%], $p=0,002$). Po 30 dniach udar mózgu w rejonie zwężonej lub poddanej PTAS tętnicy wystąpił u 13 pacjentów w każdej z grup.

Przedstawione badanie jest pierwszym dowodem na znacznie większe bezpieczeństwo intensywnego leczenia farmakologicznego w grupie pacjentów ze zwężeniem tętnic wewnątrzczaszkowych po przebytych przemijającym niedokrwieniu mózgu lub udarze mózgu.

N Engl J Med 2011; 365: 993-1003