



lek. Anna Budaj-Fidecka
I Katedra i Klinika
Kardiologii Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego



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

Zaawansowanie, progresja wady i rokowanie chorych z łagodną lub umiarkowaną stenozą aortalną nie zależą od stężenia CRP

U pacjentów ze stenozą aortalną często stężenie białka C-reaktywnego jest zwiększone. Autorzy pracy opublikowanej na łamach *American Heart Journal* postanowili ocenić wpływ stężenia CRP i terapii rosuvastatyną na progresję wady aortalnej.

Od grudnia 2002 do grudnia 2005 roku do wieloośrodkowego kontrolowanego placebo badania z podwójną ślepą próbą włączono 260 chorych z rozpoznaniem łagodnej do umiarkowanej stenozy aortalnej (maksymalna prędkość przepływu 2,5-4,0 m/s). Chorych losowo przydzielono do grupy terapii rosuvastatyną w dawce 40 mg na dobę ($n=134$) lub placebo ($n=135$). Średni czas obserwacji wynosił 3,5 roku. U wszystkich chorych stężenie CRP oznaczono na początku badania, następnie po roku obserwacji i podczas ostatniej wizyty kontrolnej.

W analizie wieloczynnikowej po skorygowaniu o profil początkowy chorych zwiększone stężenie CRP korelowało z wiekiem, płcią żeńską, BMI, małym stężeniem cholesterolu HDL, lecz nie z zaawansowaniem stenozy aortalnej. U chorych w grupie rosuvastatyny stężenie CRP zmniejszyło się w pierwszym roku obserwacji i utrzymywało się do końca badania. Progresję stenozy aortalnej obserwowano w każdym z 3 tercylów stężenia CRP, niezależnie od leczenia rosuvastatyną. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowych, operacja wymiany zastawki aortalnej) występował z porównywalną częstością we wszystkich trzech tercylach stężenia CRP.

W wieloczynnikowej analizie regresji nie stężenie CRP, a jedynie prędkość przepływu przez zastawkę aortalną na początku badania korelowała z progresją wady ($p < 0,001$). Częstość pierwszorzędowego punktu końcowego zależała natomiast od wieku ($p = 0,05$) i początkowej prędkości przepływu przez zastawkę ($p < 0,001$).

Podsumowując, zaawansowanie, progresja i rokowanie chorych z łagodną lub umiarkowaną stenozą aortalną są niezależne od stężenia CRP.

Am Heart J 2011; 161:1133-1139

Nieprawidłowy wynik badania echokardiograficznego u krewnych pierwszego stopnia 20% dzieci z wrodzoną wadą serca ze zwężeniem drogi odpływu

W sierpniowym numerze *Heart* wyróżnienie redaktorskie otrzymała holenderska praca, której wyniki potwierdzają zasadność echokardiograficznej kontroli krewnych pierwszego stopnia dzieci ze zwężeniem drogi odpływu lewej komory (left ventricular outflow tract obstructions, LVOTO). Wrodzone wady serca z zawężeniem drogi odpływu często są dziedziczne. Dużą część pacjentów stanowią chorzy z dwupłatkową zastawką aortalną bez objawów klinicznych. Wiadomo jednak, że wada ta wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nagłej śmierci sercowej.

Autorzy badania postanowili przeprowadzić przesiewowe badania kardiologiczne wśród krewnych pierwszego stopnia dzieci z rozpoznaniem LVOTO. Ocenę kardiologiczną i badania genetyczne zaproponowano rodzinom 249 kolejno hospitalizowanych dzieci z rozpoznaniem LVOTO. Spośród 182 chorych, którzy wyrazili zgodę na badanie, wykluczono 40 (22%) pacjentów, u których rozpoznano towarzyszący „niesercowy” zespół genetyczny. Przesiewowe badania kardiologiczne przeprowadzono ostatecznie wśród 142 krewnych pierwszego stopnia pozostałych 142 pacjentów z LVOTO.

Wśród badanych krewnych nieprawidłowości sercowe rozpoznano u 34 osób (8%). Spośród nich u 23 (68%) była to dwupłatkowa zastawka aortalna. U 24 chorych wadę wykryto po raz pierwszy (71%). Wszystkie 34 wykryte nieprawidłowości dotyczyły krewnych 28 (20%) badanych dzieci.

Wyniki badania wskazują, że nieprawidłowego obrazu serca w badaniu echokardiograficznym należy spodziewać się u krewnych pierwszego stopnia 20% dzieci z wadą typu

LVOTO (bez współlistniejącego „niesercowego” zespołu genetycznego). Potwierdza to zasadność przeprowadzania kardiologicznych badań przesiewowych w tej populacji pacjentów, które pozwalają zidentyfikować chorych, u których ryzyko nagłej śmierci sercowej i innych stanów zagrażających życiu jest zwiększone.

Heart 2011; 97:1228-1232

Statyny nie zwiększają ryzyka wystąpienia choroby nowotworowej

W odpowiedzi na wyniki badań sugerujące, że u pacjentów przyjmujących statyny ryzyko choroby nowotworowej jest zwiększone, przeprowadzono analizę wyników populacji ogólnej w wieku średnim (mężczyźni >45 lat, kobiety >55 lat) w Stanach Zjednoczonych.

Retrospektywnie porównano częstość występowania jakiejkolwiek choroby nowotworowej u pacjentów przyjmujących i nieprzyjmujących statyny. Analizę przeprowadzono na podstawie danych z liczącej 11 mln pacjentów elektronicznej bazy danych General Electric Centricity, które zebrano od stycznia 1990 do lutego 2009 roku.

Stosując metodę łączenia na podstawie podobnych charakterystyk (propensity score matching, PSM), badaniem objęto ostatecznie 45 857 par pacjentów przyjmujących i nieprzyjmujących statyny. Średni czas obserwacji par wynosił 4,6-4,7 roku. Częstość występowania choroby nowotworowej wśród chorych otrzymujących leki hipolipemizujące wynosiła 11,37 vs 11,11% u chorych nieleczonych statynami. W wieloczynnikowej analizie regresji Coxa również nie wykazano istotnych różnic między grupami (iloraz zagrożeń [HR] 1,04, 95% CI 0,99-1,09) ani za pomocą krzywej Kaplana-Meiera oceniającej ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej w ciągu 10 lat.

Podsumowując, retrospektywna analiza niespełna 46 000 dobranych par wykazała brak istotnego statystycznie ryzyka wystąpienia choroby nowotworowej u pacjentów przyjmujących statyny w porównaniu z chorymi nieleczonymi tymi lekami.

J Am Coll Cardiol 2011; 58:530-537

Zespół po kardiotoronii – metaanaliza badań z użyciem kwasu acetylosalicylowego, kolchicyny i metyloprednizolonu

Zespół po kardiotoronii (postpericardiotomy syndrome, PPS) jest częstym powikłaniem operacji kardiologicznych i dotyczy 10-40% pacjentów po przebytej interwencji. Przebieg kliniczny jest różny: od samooznaczających się łagodnych epizodów, przez przedłużające się, nawracające powikłania, po tamponadę serca stanowiącą bezpośrednie zagrożenie życia. W leczeniu

PPS, podobnie jak w prewencji pierwotnej tego powikłania, stosuje się leki przeciwzapalne, takie jak: kwas acetylosalicylowy, kolchicyna lub steroidy. Autorzy pracy opublikowanej na łamach *American Journal of Cardiology* dokonali przeglądu piśmiennictwa dotyczącego farmakologicznej profilaktyki PPS.

Analizą objęto kontrolowane badania kliniczne opublikowane do stycznia 2011 roku w bazach BioMedCentral, Cochrane Collaboration Database of Randomised Trials (CENTRAL), <http://ClinicalTrials.gov>, EMBASE, Google Scholar, MEDLINE/PubMed oraz Scopus. Ostatecznie wybrano 4 badania kontrolne dotyczące prewencji pierwotnej PPS (894 badanych), 3 randomizowane badania kontrolne z podwójnie ślełą próbą (randomized controlled trial, RCT). W badaniach porównywano kolchicynę vs placebo (2 RCT, $n=471$ dorośli), metyloprednizolon vs placebo (1 RCT, $n=246$ dzieci) oraz kwas acetylosalicylowy vs grupa kontrolna złożona z wcześniej hospitalizowanych chorych (1 nierandomizowane badanie, $n=177$ dzieci). W metaanalizie wykazano, że stosowanie kolchicyny w prewencji wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia PPS (iloraz szans [OR] 0,38, 0,22-0,65). Natomiast takich korzyści nie obserwowano przy zastosowaniu metyloprednizolonu (OR 1,13, 0,57-2,25) lub kwasu acetylosalicylowego (OR 1,00, 0,16-6,11), przy czym wyniki te są oparte są na pojedynczych badaniach.

W powyższej metaanalizie przede wszystkim podkreślono problem niedostatecznej liczby badań dotyczących prewencji PPS. Dostępne dane przemawiają jednak za korzyścią ze stosowania kolchicyny w prewencji pierwotnej PPS.

Am J Cardiol 2011; 108:575-579

Poprawa profilu lipidowego u pacjentów otrzymujących łączną terapię ezetimibem i rosuwastatyną w porównaniu ze zintensyfikowaną monoterapią rosuwastatyną

Do wieloośrodkowego randomizowanego badania z podwójnie ślełą próbą prowadzonego w grupach równoległych włączono 440 pacjentów. Chorych losowo przydzielono do terapii skojarzonej ezetimibem w dawce 10 mg na dobę i rosuwastatyną w dawce 5 lub 10 mg lub zintensyfikowanej monoterapii rosuwastatyną (zwiększenie dawki z 5 do 10 mg lub z 10 do 20 mg). U wszystkich chorych ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowych było umiarkowane lub duże, stężenie cholesterolu LDL wynosiło powyżej zalecanego przez National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III stężenia 100 mg/dl u chorych umiarkowanego ryzyka i 70 mg/dl u chorych dużego ryzyka. Badanie prowadzono przez 6 tygodni.

Stosowanie ezetimibu łącznie z rosuwastatyną w dawce 5 lub 10 mg wiązało się ze zmniejszeniem stężenia

cholesterolu LDL o 21%, zaś monoterapia dwukrotnie większą (10 lub 20 mg) dawką rosuwastatyny z redukcją o 5,7% ($p < 0,001$). Połączenie ezetimibu z rosuwastatyną w dawce 5 mg było skuteczniejsze w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie rosuwastatyny w dawce 10 mg ($p < 0,001$), podobnie jak połączenie ezetimibu z rosuwastatyną w dawce 10 mg w porównaniu z monoterapią rosuwastatyną w dawce 20 mg ($p < 0,001$). U chorych otrzymujących złożoną terapię istotnie częściej obserwowano też zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL poniżej zalecanego progu stężenia < 70 lub < 100 mg/dl w porównaniu ze stężeniem u chorych leczonych wyłącznie rosuwastatyną (59,4 vs 30,9%, $p < 0,001$), jak również istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu innego niż HDL oraz apolipoproteiny B (każde $p < 0,001$). Zmiany pozostałych parametrów profilu lipidowego były podobne w obu grupach. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania działań niepożądanych.

Łączna terapia ezetimibem (10 mg) i rosuwastatyną (5 lub 10 mg) skuteczniej zmniejsza stężenie cholesterolu LDL i istotnie zwiększa szanse na osiągnięcie zalecanych stężeń u pacjentów z umiarkowanym i dużym ryzykiem zdarzeń sercowych.

Am J Cardiol 2011; 108:523-530

Przewlekłe przyjmowanie NLPZ zwiększa ryzyko niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową

Przedstawiamy Państwu retrospektywne badanie oceniające wpływ przewlekłego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) na wyniki leczenia chorych z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową. Badanie jest subanalizą *post hoc* badania INVEST, w którym porównano leczenie werapamillem SR (w połączeniu z trandolaprylem lub lekiem moczopędnym w razie potrzeby) z leczeniem atenololem u chorych z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwinną serca.

Podczas każdej z wizyt kontrolnych trwającego 24 miesiące badania chorych pytano, czy przyjmują NLPZ. Jeśli odpowiedź była twierdząca podczas wszystkich wizyt, terapię uznawano za przewlekłą, w innym przypadku za doraźną. W sumie analizą objęto 882 chorych przyjmujących przewlekłe NLPZ i 21 694 chorych przyjmujących NLPZ co najwyżej doraźnie ($n=14408$ nieprzyjmujący wcale, $n=7286$ przyjmujący okazjonalnie). Warto podkreślić, że porównywane grupy istotnie się różniły. Pacjenci przyjmujący przewlekłe NLPZ byli starsi (65,3 vs 66,1 roku wśród przyjmujących NLPZ doraźnie, $p=0,02$), częściej były to kobiety (odpowiednio 66,9 vs 51,5%, $p=0,0001$) oraz pacjenci z rozpoznaną

cukrzycą (33,1 vs 28,2%, $p=0,0014$) i wywiadem choroby tętnic obwodowych (26,5 vs 11,4%, $p=0,001$).

Średni czas obserwacji wynosił 2,7 roku. W tym czasie pierwszorzędkowy złożony punkt końcowy (zgon, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem) wystąpił z częstością 4,4 na 100 pacjentolat przyjmujących przewlekłe NLPZ vs 3,7 na 100 pacjentolat przyjmujących NLPZ najwyżej doraźnie (skorygowany iloraz zagrożeń [HR] 1,47, 95% CI 1,19-1,82, $p=0,0003$). Różnica była związana przede wszystkim z większą liczbą zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (skorygowany iloraz zagrożeń [HR] 2,26, 95% CI 1,70-3,01, $p=0,0001$).

Wyniki subanalizy wskazują na związek przewlekłego stosowania NLPZ ze zwiększonym ryzykiem niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową serca.

Am J Medicine 2011; 124:614-620

Blok przedsionkowo-komorowy czynnikiem ryzyka niewydolności serca i zgonu u pacjentów z chorobą wieńcową

Rozpoznanie bloku przedsionkowo-komorowego I stopnia u osoby zdrowej nie budzi zazwyczaj dużego niepokoju. Autorzy pracy opublikowanej na łamach *European Heart Journal* postanowili ocenić, jaki wpływ na rokowanie ma blok przedsionkowo-komorowy I stopnia u pacjentów leczonych w trybie ambulatoryjnym z powodu stabilnej choroby wieńcowej.

Do badania włączono 938 ambulatoryjnych pacjentów z rozpoznaniem stabilnej choroby wieńcowej. Chorych z rozpoznaniem bloku przedsionkowo-komorowego I stopnia na podstawie czasu trwania odstępu PR > 220 ms zakwalifikowano do grupy I, pozostałych pacjentów z odstępem PR < 220 ms do grupy II. Pacjenci w grupie I w porównaniu z grupą II byli starsi, częściej podawali w wywiadzie niewydolność serca (heart failure, HF), rzadziej nikotynizm. Ponadto w grupie I częściej obserwowano obniżoną frakcję wyrzutową lewej komory i dławicę wysiłkową. W czasie obserwacji w grupie I częściej występowało poszerzenie zespołów QRS > 100 ms i zaburzenia rytmu serca. Częściej również pacjenci w tej grupie wymagali implantacji układu stymulującego.

Średni czas obserwacji wynosił $6,2 \pm 2,2$ roku. W tym czasie zarejestrowano 285 zgonów, 123 hospitalizacje z powodu zaostrzenia HF. Rozpoznanie bloku przedsionkowo-komorowego I stopnia wiązało się z istotnie większym ryzykiem hospitalizacji w przebiegu zaostrzenia HF (skorygowany o wiek iloraz zagrożeń [HR] 2,33, 95% CI 1,49-3,65, $p < 0,0002$), zgonu (skorygowany o wiek HR 1,58, 95% CI 1,13-2,20, $p=0,008$) oraz wystąpienia złożonego punktu końcowego (hospitalizacji w przebiegu HF lub zgonu) (skorygowany

o wiek HR 2,43, 95% CI 1,64-3,61, $p < 0,0001$). Różnice pozostawały istotne po skorygowaniu o inne czynniki ryzyka, takie jak częstość rytmu serca, stosowane leki, nasilenie objawów dławicowych, czas trwania zespołów QRS. Po uwzględnieniu funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory różnice między grupami pozostały istotne tylko dla złożonego punktu końcowego (HR 1,61, CI 1,02-2,54, $p = 0,04$).

Wyniki badania podkreślają konieczność zwrócenia szczególnej uwagi na pozornie łagodne zaburzenia przewodzenia, jak blok przedsionkowo-komorowy I stopnia u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową.

Eur Heart J 2011; 32:1875-1880

Grubość błony wewnętrznej ścian tętnicy szyjnej wspólnej i wewnętrznej koreluje z ryzykiem nowych zdarzeń sercowo-naczyniowych

Autorzy badania opublikowanego na łamach *New England Journal of Medicine* wykazali istotny związek grubości kompleksu intima-media ścian tętnicy szyjnej wspólnej i wewnętrznej z ryzykiem wystąpienia nowych zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji Framingham Offspring Study. Udowodnili również, że uwzględnienie grubości kompleksu intima-media ściany tętnicy szyjnej wewnętrznej poprawia moc skali Framingham w ocenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Analizą objęto 2965 chorych bez wywiadu chorób układu krążenia. Średni wiek chorych wynosił 58 ± 10 lat, 55,3% ($n = 1629$) stanowiły kobiety. Od lutego 1995 do września 1998 roku wszyscy chorzy odbyli 6 wizyt lekarskich, podczas których przeprowadzano wywiad oraz badania przesiewowe, w tym również badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych. W oparciu o skalę Framingham chorych zakwalifikowano do 3 grup: małego (<6%), umiarkowanego (6-20%) lub dużego (>20%) ryzyka.

Średni czas obserwacji wynosił 7,2 roku. W tym czasie doszło do 296 nowych incydentów sercowo-naczyniowych. Wartość c statystyki skali Framingham dla zdarzeń sercowo-naczyniowych wynosiła 0,748 (95% CI 0,719-0,776).

W modelu Coxa współczynnik ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia, skorygowany o pozostałe czynniki skali Framingham, dla wzrostu grubości kompleksu intima-media tętnicy szyjnej wewnętrznej o jedno odchylenie standardowe wynosił 1,13 (95% CI 1,02-1,24), bez istotnej zmiany wartości c statystyki (0,003, 95% CI 0,000-0,007). Analogicznie skorygowany HR dla wzrostu maksymalnej grubości kompleksu intima-media tętnicy szyjnej wewnętrznej o jedno odchylenie standardowe wynosił 1,21 (95% CI 1,13-1,29), przy nieistotnym wzroście wartości c statystyki (0,009, 95% CI 0,003-0,016).

Uwzględnienie grubości kompleksu intima-media tętnicy szyjnej wewnętrznej w ramach skali Framingham spowodowało istotny wzrost wartości c statystyki o 0,010 (95% CI 0,003-0,016, $p = 0,003$) z 0,748 (95% CI 0,719-0,776) do 0,758 (95% CI 0,730-0,785).

Wiązało się to ze zmianą klasy ryzyka części chorych. Wypadkowy współczynnik zmiany klas (net reclassification index, NRI) dla grubości kompleksu intima-media tętnicy szyjnej wewnętrznej był istotny i wynosił 7,6% ($p < 0,001$). Z kolei NRI dla blaszki miażdżycowej, definiowanej jako grubość kompleksu intima-media tętnicy szyjnej wewnętrznej >1,5 mm, wynosił 7,3% ($p = 0,01$) ze wzrostem statystyki c równym 0,014 (95% CI 0,003-0,025).

Podsumowując, grubość kompleksu intima-media tętnicy szyjnej wspólnej i wewnętrznej są czynnikami predykcyjnymi wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Jednak tylko grubość kompleksu intima-media tętnicy szyjnej wspólnej poprawia stratyfikację ryzyka według skali Framingham.

N Engl J Med 2011; 365: 213-221

Myśl pozytywnie!

Tym razem optymistyczne doniesienie ze *Stroke*. W lipcowym wydaniu opublikowano amerykańską pracę, w której dowiedziono, że optymistyczna postawa życiowa może chronić przed udarem mózgu.

Aby ocenić związek optymizmu z ryzykiem wystąpienia udaru prospektywnie zbadano populację narodowego badania Health and Retirement Study (HRS). Badaniem objęto 6044 chorych, 2542 mężczyzn i 3502 kobiety w wieku powyżej 50 lat, bez wywiadu udaru mózgu.

Optymizm badano przy użyciu testu 6-item Life Orientation Test, którego trzy elementy dotyczą optymizmu, pozostałe pesymizmu. Przy każdym z punktów dotyczących optymizmu chorzy oceniali stopień swojego zaangażowania w 6-stopniowej skali Likerta. W sumie za optymizm można było otrzymać 3-18 punktów.

Wyniki sugerują, że większy optymizm koreluje z mniejszym ryzykiem udaru. Wraz z każdym dodatkowym punktem za optymizm w skali 3-18 pkt po skorygowaniu o wiek, iloraz szans (OR) dla udaru wynosił 0,90 (95% CI 0,84-0,97, $p < 0,01$). Wpływ optymizmu pozostał istotny po skorygowaniu analizy o liczne czynniki, m.in. behawioralne, demograficzne, kliniczne i inne psychologiczne.

Wyniki omówionego badania powinny być przedstawiane naszym pacjentom, aby zdali sobie sprawę, jak wiele mogą sami zrobić dla własnego zdrowia.

<http://stroke.ahajournals.org> doi: 10.1161/STROKEAHA.111.613448