



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

Dabigatran bezpieczniejszy u pacjentów poniżej 75 roku życia – analiza populacji badania RE-LY

Na łamach *Circulation* opublikowano ciekawą analizę populacji badania RE-LY dotyczącą zależności między bezpieczeństwem stosowania leków przeciwkrzepliwych a wiekiem uczestników próby klinicznej. Do badania RE-LY włączono ponad 18 000 pacjentów z migotaniem przedsionków, a oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dabigatranu w dawce 110 i 150 mg stosowanego dwa razy na dobę w porównaniu z tradycyjnym leczeniem warfaryną z docelowymi wartościami INR 2-3. Gdy analizowano łącznie całą populację badania, stwierdzono, że w grupie, w której przyjmowano dabigatran w dawce 110 mg, wystąpiło istotnie mniej dużych krwawień w porównaniu z ramieniem leczonym warfaryną (2,87 vs 3,57%, $p=0,002$). Wśród osób leczonych większą dawką dabigatranu częstość powikłań krwotocznych była podobna do częstości powikłań wśród osób leczonych tradycyjnie (3,31 vs 3,57%, $p=0,32$).

Autorzy analizy zwrócili uwagę na różnice w bezpieczeństwie stosowanego leczenia w zależności od wieku pacjenta. Okazało się, że w obu grupach leczonych dabigatranem w porównaniu z osobami leczonymi warfaryną krwawienia wystąpiły istotnie rzadziej w podgrupie osób młodszych, poniżej 75 roku życia (odpowiednio 1,89 vs 3,04%, $p < 0,001$ oraz 2,12 vs 3,04%, $p < 0,001$). Wśród osób ≥ 75 roku życia dabigatran w mniejszej dawce charakteryzował się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do terapii warfaryną (4,43 vs 4,37% krwawień, $p=0,89$), natomiast w grupie dabigatranu w dawce 150 mg obserwowano trend w kierunku podwyższonego ryzyka krwawienia w tej grupie pacjentów (5,10 vs 4,37%, $p=0,07$). Związek z wiekiem był ewidentny dla krwawienia pozaczaszkowego. Należy podkreślić, że ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego było mniejsze wśród pacjentów leczonych dabigatranem bez względu na grupę wiekową.

Circulation 2011; 123: 2363-2372

Nawet krótkoterminowa terapia NLPZ po zawale mięśnia sercowego pogarsza rokowanie

Powszechnie wiadomo, że niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) nie powinny być stosowane u pacjentów z rozpoznaniem choroby wieńcowej. W praktyce jednak ze względu na skuteczne działanie przeciwbólowe krótkotrwała farmakoterapia NLPZ jest stosowana w tej grupie pacjentów, choćby z powodu szerokiego dostępu do leków z tej grupy bez recepty. Na stronach *Circulation* ukazała się praca autorów z ośrodków duńskich wskazująca na szkodliwość nawet krótkotrwałej terapii NLPZ u osób po zawale mięśnia sercowego.

Do badania włączono osoby powyżej 30 roku życia, przyjmowane do szpitali na terenie Danii w latach 1997-2006 z powodu pierwszego w życiu zawału serca. Uczestników zidentyfikowano retrospektywnie na podstawie narodowych rejestrów hospitalizacji, a stosowanie NLPZ sprawdzano indywidualnie na podstawie wydania leku z aptek na terenie całego kraju. Ostatecznie analizą objęto blisko 84 000 pacjentów, z których 42,3% stosowało NLPZ w czasie obserwacji (wyniki przedstawiano w formie liczby zdarzeń na 1000 osobolat). W tej grupie u ponad 35 000 osób doszło do zgonu lub ponownego zawału serca. Wykazano, że terapia NLPZ, zarówno krótkoterminowa, jak i długoterminowa (90 dni), jest niezależnie związana ze wzrostem ryzyka złożonego punktu końcowego (odpowiednio HR 1,45, 95% CI 1,29-1,62 oraz HR 1,55, 95% CI 1,46-1,64). Lekiem, którego stosowanie okazało się najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym złożonego punktu końcowego badania, był diklofenak (HR 3,26, 95% CI 2,57-3,86 dla terapii trwającej 1-7 dni).

We wspomnianej pracy wykazano, że nawet krótkotrwałe stosowanie NLPZ istotnie pogarsza rokowanie u pacjentów po zawale serca.

Circulation 2011; 123: 2226-2235

Związek między zwapnieniami na zastawkach a niemymi ogniskami niedokrwienia OUN

W *Journal of American College of Cardiology* ukazał się interesujący artykuł dotyczący związku między występowaniem zwapnień i zmian zwyrodnieniowych w obrębie zastawek lewego serca a występowaniem niemych ognisk niedokrwienia ocenianych za pomocą techniki rezonansu magnetycznego (MR).

Do retrospektywnej analizy Cardiovascular Health Study włączono 2680 pacjentów bez wywiadu jawnego klinicznie udaru mózgu lub TIA. Autorzy badania brali pod uwagę wyniki wykonanych w latach 1992-93 badań MR oraz wyniki badań echokardiograficznych wykonanych rok do dwóch lat później. Średni wiek uczestników wyniósł $74,5 \pm 4,8$ roku, blisko 40% stanowili mężczyźni. Okazało się, że stwierdzenie jakichkolwiek zwapnień w obrębie pierścienia aortalnego, pierścienia mitralnego lub w obrębie zastawki aortalnej albo zwapnień jedynie w obrębie któregoś z wymienionych pierścieni zastawkowych jest związane z istotnie częstszym występowaniem niemych zmian niedokrwieniowych w OUN ($p < 0,01$). W analizie regresji wieloczynnikowej po uwzględnieniu takich zmiennych, jak wiek, płeć, rasa, BMI, aktywność fizyczna, kreatynina, skurczowe ciśnienie tętnicze, cholesterol całkowity, stężenie cholesterolu HDL, palenie tytoniu, wywiad w kierunku choroby wieńcowej i przewlekłej niewydolności serca, stwierdzenie jakichkolwiek zwapnień w obrębie pierścienia oraz płatków zastawki aortalnej lub pierścienia mitralnego jest niezależnym czynnikiem ryzyka obecności niemych zmian niedokrwieniowych w OUN (RR 1,24, 95% CI 1,05-1,47). Jest istotna zależność między zaawansowaniem zwapnień a obecnością zmian wykrytych w MR.

Powyższe badanie mimo retrospektywnego charakteru wydaje się mieć istotne kliniczne implikacje ze względu na udowodniony związek między niemych niedokrwieniem OUN a jawnymi klinicznie objawami ze strony OUN w przyszłości.

J Am Coll Cardiol 2011; 57: 2172-80

Więcej zawałów serca po klasycznej endarterektomii niż po przeszskórnym stentowaniu tętnic szyjnych

W jednym z ostatnich numerów *Circulation* ukazało się doniesienie będące analizą populacji badania CREST (The Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial), w którym wykazano istotnie większą częstość zawałów serca wśród pacjentów leczonych klasyczną endarterektomią w porównaniu z osobami poddawanymi przeszskórnej angioplastyce tętnic szyjnych z implantacją stentu.

Analizą objęto 2502 pacjentów. Zawał mięśnia sercowego definiowano jako wzrost stężenia markerów martwicy miokardium w połączeniu z bólem w klatce piersiowej lub pojawieniem się zmian niedokrwienych w EKG. Oddzielną grupą osób byli pacjenci z izolowanym wzrostem stężenia markerów martwicy miokardium (markery +). Pacjentów oceniano 6-8 godzin przed zabiegiem lub w każdym przypadku klinicznych objawów niedokrwienia. W grupie osób leczonych przeszskórnym wystąpiło istotnie mniej zawałów serca niż w grupie endarterektomii (14 vs 28 przypadków, HR 0,5, 95% CI 0,26-0,94, $p=0,032$). W grupie stentowania wystąpiło także istotnie mniej izolowanych wzrostów stężenia markerów martwicy (8 vs 12 przypadków, HR 0,66, 95% CI 0,27-1,61, $p=0,36$). W analizie regresji wieloczynnikowej wykazano, że zarówno wystąpienie zawału mięśnia sercowego (HR 3,4, 95% CI 1,67-6,92), jak i izolowanego wzrostu stężenia markerów martwicy (HR 3,57, 95% CI 1,46-8,68) jest niezależnym czynnikiem śmiertelności w obserwacji 4-letniej.

Circulation 2011; 123: 2571-2578

Niekorzystny wpływ zamykania oddziałów ratunkowych na rokowanie pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego

Na łamach *Journal of the American Medical Association* ukazał się bardzo ciekawy z klinicznego punktu widzenia artykuł dotyczący wpływu zamykania oddziałów ratunkowych (z powodu m.in. pełnego obłożenia, braku personelu medycznego, awarii sprzętu itp.) na rokowanie pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego zamieszkałych w pobliżu.

Badanie przeprowadzono na terenie czterech hrabstw stanu Kalifornia w Stanach Zjednoczonych. Analizowano dane blisko 14 000 pacjentów przyjmowanych na oddziały ratunkowe w latach 2000-2005 z powodu świeżego zawału mięśnia sercowego. Odszukano informacje na temat czasowych zamknięć oddziałów ratunkowych oraz ich związku z rokowaniem pacjentów ze świeżym zawałem mieszkających w pobliżu. Okazało się, że zamknięcie oddziału ratunkowego dla ruchu karettek trwające ≥ 12 godzin jest związane ze wzrostem śmiertelności w obserwacji 30-dniowej (19 vs 15%), 90-dniowej (26 vs 22%), 9-miesięcznej (33 vs 28%) i 12-miesięcznej (35 vs 29%) w porównaniu z czasem, w którym najbliższy miejsca zamieszkania pacjenta ze świeżym zawałem serca oddział ratunkowy był otwarty. Łatwo się domyślić, że powyższe wyniki można zapewne uzasadnić wydłużeniem czasu do przywrócenia perfuzji mięśnia sercowego.

JAMA 2011; 305: 2440-2447

Off-pump vs on-pump

W czerwcowym *Heart* opublikowano wyniki jednośrodkowego badania porównującego wyniki pomostowania aortalno-wieńcowego z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego (on-pump) i bez zastosowania krążenia pozaustrojowego (off-pump) u pacjentów z chorobą trójnaczyńową i dużym okołooperacyjnym ryzykiem zgonu.

Badanie przeprowadzono w Szpitalu Uniwersyteckim w Kopenhadze. Wzięło w nim udział 341 chorych spełniających następujące kryteria: wiek powyżej 54 roku życia, choroba trójnaczyńowa obejmująca tętnicę brzozną z możliwością jej chirurgicznej rewaskularyzacji, wartość addytywnego wskaźnika EuroSCORE ≥ 5 . Główne kryteria wykluczenia to przebyta w przeszłości operacja kardiochirurgiczna, frakcja wyrzucania lewej komory $< 30\%$, niestabilność hemodynamiczna w okresie okołooperacyjnym. Chorych losowo przydzielono do ramienia on-pump lub off-pump.

W czasie obserwacji (mediana 3,7 roku) pierwszorzędowy punkt końcowy (zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zawał serca, zatrzymanie krążenia, zespół małego rzutu lub wstrząs kardiogeny, udar mózgu, konieczność ponownej interwencji wieńcowej) wystąpił u 69 chorych (40%) w ramieniu off-pump i u 54 chorych (33%) w ramieniu on-pump (iloraz zagrożeń [HR] 1,22, 95% CI 0,86-1,75, $p=0,26$). Śmiertelność ogólna była istotnie większa w grupie off-pump (24% dla off-pump vs 15% dla on-pump, HR 1,66, 95% CI 1,02-2,73, $p=0,04$), chociaż nie stwierdzono różnic w częstości występowania zgonów z przyczyn sercowych (10% dla off-pump vs 7% dla on-pump, HR 1,30, 95% CI 0,64-2,66, $p=0,47$). Obserwowano istotny trend w kierunku redukcji ryzyka wystąpienia zawału serca w grupie off-pump (7% dla off-pump vs 14% dla on-pump, HR 0,53, 95% CI 0,27-1,04, $p=0,06$).

W badaniu nie stwierdzono istotnych różnic ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego między grupami. Niemniej śmiertelność była większa u chorych, u których nie zastosowano krążenia pozaustrojowego.

Heart 2011; 97: 907-913

EuroHeart score – nowa skala oceny ryzyka wewnątrzszpitalnego zgonu u pacjentów poddawanych przezskórnej angioplastyce wieńcowej

Autorzy pracy opublikowanej na łamach *European Heart Journal* przedstawili wyniki interesującej analizy czynników ryzyka korelujących ze zgonem u chorych poddawanych interwencji wieńcowej (PCI). Poszukiwane wciąż modele skal ryzyka w tej populacji chorych najczęściej powstają na podstawie danych pochodzących z niewielkich badań na wyselekcjonowanej grupie chorych. Tym razem oceny dokonano w ramach europejskiego re-

jestru Euro Heart Survey of PCIs (EHS-PCI), który prowadzono w latach 2005-2008.

Rejestrem objęto 46 064 kolejnych przyjętych do 176 europejskich ośrodków chorych, u których wykonano PCI. Mediana wieku wynosiła 64 lata, 74% stanowili mężczyźni. Nieco ponad połowę procedur przeprowadzono w trybie pilnym, pozostałe w planowym. W 94% przypadków implantowano stent. Preferowanym dostępem (84%) była tętnica udowa, rzadziej promieniowa (15%). Pacjentów losowo przydzielono do grupy roboczej ($n=23\ 032$) i walidacyjnej ($n=23\ 032$) tak, by skalę opracowaną w oparciu o pierwszą grupę można było walidować. Klinicznie i demograficznie obie grupy były zbliżone. Stwierdzono 339 (1,5%) zgonów wewnątrzszpitalnych w grupie roboczej i 305 (1,3%) w grupie walidacyjnej.

Na podstawie zebranych danych stworzono logistyczny model 16 czynników ryzyka zgonu u pacjentów poddawanych PCI: wiek ≥ 80 lat, płeć żeńska, nikotynizm, indeks masy ciała < 25 , cukrzyca, niestabilność hemodynamiczna przy przyjęciu, zawał z uniesieniem odcinka ST, stan po pomostowaniu aortalno-wieńcowym, przebyty udar mózgu, wada zastawkowa serca i 6 cech angiograficznych: choroba trójnaczyńowa, choroba pnia, proksymalna zmiana w gałęzi przedniej zstępującej, zmiana w miejscu rozwidlenia naczynia, zmiana typu C, przepływ TIMI 0/1 w naczyniu przed PCI. Obie grupy przeszły pomyślnie ocenę dyskryminacji (C-index 0,91 dla grupy roboczej i 0,90 dla grupy walidacyjnej) i walidacji (Hosmer-Lemeshow $p=0,39$ dla grupy roboczej i $p=0,18$ dla grupy walidacyjnej).

W podsumowaniu pracy autorzy podkreślają, że proponowana przez nich skala ryzyka jest celnym narzędziem w selekcjonowaniu chorych dużego ryzyka wewnątrzszpitalnego zgonu. Powinna budzić zainteresowanie przede wszystkim w krajach europejskich z racji ekstrapolacji wyników w populacji mieszkańców Europy.

Eur Heart J 2011; 32: 1398-14

Wartość rokownicza środkowego fragmentu proadrenomoduliny u pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego i objawami niewydolności serca

Pozawałowa niewydolność serca istotnie pogarsza rokowanie pacjentów z zawałem mięśnia sercowego. Dlatego uważa się, że identyfikacja chorych dużego ryzyka powikłań zawału mięśnia sercowego powinna być integralną częścią postępowania. Dużą nadzieję na tym polu wiąże się z biomarkerami. W powszechnym użyciu jest peptyd natriuretyczny typu B (BNP) oraz jego prekursor N-końcowy propeptyd typu B (NT-proBNP), które silnie korelują z ryzykiem zgonu oraz niewydolnością serca u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego. Niestety ich stężenie zależy

od wieku i zaawansowania niewydolności nerek, które stanowią niezależne czynniki ryzyka wymienionych powikłań. Na horyzoncie pojawiają się jednak nowe biomarkery.

Przedmiotem pracy opublikowanej w *Heart* była ocena wartości rokowniczej środkowego fragmentu proadrenomoduliny (MR-proADM) u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego i objawami niewydolności serca.

Badanie przeprowadzono wśród 214 uczestników prospektywnego randomizowanego badania OPTIMAAL, porównującego skuteczność terapii antagonistą receptora dla angiotensyny i inhibitorem konwertazy angiotensyny u stabilnych hemodynamicznie pacjentów ze świeżym zawałem serca (losartan [50 mg na dobę] *vs* kaptopril [50 mg trzy razy na dobę]). Zgodnie z kryteriami włączenia badaniem objęto chorych w wieku >50 lat z objawami niewydolności serca w ostrej fazie zawału definiowanymi jako: konieczność stosowania diuretyków lub wazodilatatorów, zastój w krążeniu płucnym, trzeci ton serca, tachykardia >100/min, radiologiczny obraz niewydolności krążenia płucnego lub frakcja wyrzucania lewej komory <35%. Średni wiek chorych wynosił 68 ± 10 lat, średni czas obserwacji 918 ± 311 dni. W tym czasie zmarło 31 (14,5%) chorych. Złożony punkt końcowy (zgon, dorzut zawału, udar mózgu lub nagłe zatrzymanie krążenia) wystąpił u 61 (28,5%) chorych. Oznaczane średnio w 3 dobie zawału serca stężenie MR-proADM mieściło się w przedziale 0,38-4,02 nmol/l (mediana 0,83 nmol/l).

W wieloczynnikowej analizie proporcjonalnego ryzyka Coxa wykazano, że dwukrotnie większe stężenie MR-pro-AMD wiąże się z 3,02-krotnym wzrostem śmiertelności (95% CI 1,66-5,49, $p < 0,001$) oraz 1,77-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (95% CI 1,13-2,78, $p < 0,013$). Analiza porównawcza pola pod krzywą ROC dla MR-proAMD (AUC=0,81) i markerów BNP (AUC=0,66), NT-proBNP (AUC=0,67) wykazała przewagę MR-proAMD jako czynnika prognostycznego zgonu (odpowiednio $p = 0,0034$, $p < 0,001$).

Zdaniem autorów MR-proAMD jest obiecującym markerem o dużej wartości prognostycznej zgonu i chorób układu krążenia u pacjentów z pozawałową niewydolnością serca. W tym badaniu wartość prognostyczna MR-pro-AMD przewyższała wartość dla BNP oraz NT-proBNP.

Heart 2011; 97: 892-898

Jednoczesna oporność na kłopidogrel i kwas acetylosalicylowy czynnikiem ryzyka niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych

Przedstawiamy Państwu pracę dotyczącą aktualnego problemu nadreaktywności płytek u pacjentów otrzymujących podwójną terapię przeciwplatekową po przeszłokornej angioplastyce naczyń wieńcowych (PCI) z implantacją stentu. Autorzy pracy opublikowanej na łamach *Heart*

ocenili częstość występowania podwójnej nadreaktywności płytek (jednoczesna oporność na kwas acetylosalicylowy [ASA] i kłopidogrel) u osób z chorobą wieńcową poddawanych elektywnej PCI z implantacją stentu i wpływ tego zjawiska na rokowanie chorych.

Badanie przeprowadzono w ramach prospektywnego obserwacyjnego badania POPular, do którego włączano kolejnych chorych z rozpoznaną chorobą wieńcową kwalifikowanych do PCI z implantacją stentu. Wszyscy otrzymywali optymalne, zgodne z wytycznymi leczenie przeciwplatekowe ASA i kłopidogrelem. Do analizy włączono 921 chorych. Reaktywność płytek oceniano równoległe metodą agregometrii świetlnej ($n=921$) oraz przyłożkowym testem VerifyNow ($n=422$).

Częstość występowania podwójnej nadreaktywności płytek przy użyciu testu VerifyNow wynosiła 14,7%, zaś przy użyciu agregometrii świetlnej 26,9%. Nadreaktywność oceniona na podstawie obu testów korelowała z pogorszeniem rokowania chorych. W grupie diagnozowanej metodą agregometrii świetlnej po roku obserwacji pierwszorzędowy punkt końcowy (śmiertelność ogólna, zawał niezakończony zgonem, zakrzepica w stencie, udar niedokrwienny mózgu) występował istotnie częściej u chorych z podwójną nadreaktywnością płytek (10,7%), jak również z nadreaktywnością płytek wobec samego kłopidogrelu (11,7%) lub ASA (9,6%) w porównaniu z pacjentami, u których nie rozpoznano nadreaktywności płytek (4,2%, każde $p < 0,01$). Kiedy reaktywność mierzono przy użyciu testu VerifyNow, podobnie stwierdzono większą częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego wśród chorych z podwójną nadreaktywnością płytek w porównaniu z chorymi bez oporności na żaden z leków przeciwplatekowych (17,7 *vs* 4,1%, $p < 0,001$). Nie obserwowano jednak w tej grupie istotnego wzrostu częstości zdarzeń u chorych z izolowaną opornością na jeden z leków przeciwplatekowych.

Wyniki badania wykazały, że zjawisko podwójnej nadreaktywności dotyczy co piątego pacjenta poddanego elektywnej PCI z implantacją stentu i istotnie koreluje z ryzykiem wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Autorzy wykazali, że wyniki przyłożkowych testów VerifyNow mają przewagę nad agregometrią świetlną w ocenie ryzyka tych zdarzeń.

Przypomnijmy przy okazji o badaniu GRAVITAS – dotychczas jedynym prospektywnym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu oceniającym wpływ zintensyfikowanego leczenia kłopidogrelem u chorych z nadreaktywnością płytek. W badaniu tym chorzy z rozpoznaną między 12 a 24 godziną od PCI z implantacją stentu nadreaktywnością płytek wobec kłopidogrelu otrzymali dodatkową nasycającą dawkę leku (600 mg) i kontynuowali terapię podwójną dawką (150 mg). Nie stwierdzono korzyści ze stosowania podwójnej dawki leku w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Heart 2011; 97: 983-990