



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



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

W tym numerze *Kardiologii po Dyplomie* przybliżamy Państwu badania, których wyniki ogłoszono podczas tegorocznej konferencji Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) w Sztokholmie. Wszystkie abstrakty z komentarzami ekspertów znajdują Państwo na stronie internetowej ESC.

AVERROES: apixaban skuteczniejszy od kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce udarów mózgu u chorych z migotaniem przedsionków

Pacjenci z migotaniem przedsionków należą do grupy wysokiego ryzyka udaru mózgu. Terapia przeciwkrzepliwa antagonistami witaminy K (vitamin K antagonists, VKA) np. warfaryną lub acenokumarolem, zmniejsza ryzyko udaru, jednocześnie narażając chorych na powikłania krwotoczne. Co więcej, dla chorego i lekarza terapia VKA jest kłopotliwa z uwagi na konieczność częstych kontroli wskaźnika INR, a także z powodu zmienności odpowiedzi na terapię w zależności od uwarunkowań genetycznych, diety i interakcji z innymi lekami. Niejednokrotnie próba utrzymania wskaźnika INR w zakresie terapeutycznym kończy się niepowodzeniem, a wielu chorych odstępuje od terapii. Jedyną alternatywą wobec nieskutecznego leczenia przeciwkrzepliwego VKA jest obecnie kwas acetylosalicylowy (ASA), którego skuteczność jest ograniczona. Nadzieje budzi nowa grupa doustnych antykoagulantów, inhibitorów czynnika krzepnięcia Xa, których przedstawicielem jest apixaban. W badaniu stosunku ryzyka do korzyści w zakresie profilaktyki zakrzepicy kończyn dolnych apixaban wykazywał przewagę nad heparyną drobnocząsteczkową. W badaniu AVERROES apixaban oceniono w kontekście profilaktyki udaru mózgu oraz zatorów obwodowych wśród chorych z migotaniem przedsionków, którzy nie mogli przyjmować VKA.

W 520 ośrodkach na całym świecie losowo włączono do badania 5600 chorych z udokumentowanym migotaniem przedsionków, przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka udaru mózgu, którzy nie mogli przyjmować VKA. Chorych przydzielono w stosunku 1:1 do terapii apixabanem w dawce 5 mg dwa razy na dobę (2,5 mg dwa razy na dobę u wybranych chorych) lub kwasem acetylosalicylowym w dawce 81-324 mg na dobę.

Profil kliniczny obu grup był zbliżony. Średni wiek chorych wynosił 70 lat, a średni wynik w skali CHADS₂ – 2,0. W momencie włączenia 75% chorych otrzymywało przewlekłe leczenie kwasem acetylosalicylowym, a 15% doustny antykoagulant. Czterdziestu chorych przyjmowało wcześniej VKA.

Ryzyko udaru mózgu i zatoru obwodowego w pierwszym roku stosowania leku było większe w ramieniu kwasu acetylosalicylowego i wynosiło 4,0 dla ASA vs 1,7% dla apixabanu (HR 0,43, 95% CI 0,30-0,62, $p=0,000004$). Ryzyko dużego powikłania krwotocznego było porównywalne w obu grupach i wynosiło 1,2 dla ASA vs 1,5% dla apixabanu (HR 1,26, 95% CI, 0,79-2,00, $p=0,33$). Udar krwotoczny wystąpił u 0,2% pacjentów z obu grup. Nie stwierdzono cech toksycznego uszkodzenia wątroby.

Badanie AVERROES wykazało, że wśród chorych z migotaniem przedsionków i wysokim ryzykiem udaru i zatoru obwodowego, u których nie można stosować VKA, apixaban jest skuteczną i bezpieczną alternatywą. W tej populacji wykazuje on istotną przewagę nad kwasem acetylosalicylowym: zmniejsza częstość udarów i zatorów obwodowych o 57% bez zwiększania ryzyka powikłań krwotocznych.

ANTIPAF: antagoniści receptora dla angiotensyny II w prewencji napadowego migotania przedsionków

Dotychczas nie dysponowaliśmy badaniami potwierdzającymi bezpieczeństwo oraz korzyści z terapii antagonistami receptora dla angiotensyny II, w tym również w ramach prewencji migotania przedsionków. Autorzy ANTIPAF zaplanowali kontrolowane placebo badanie, by ocenić skuteczność i bezpieczeństwo terapii olmesartanem, przedstawicielem antagonistów receptora dla angiotensyny II, w kontekście ryzyka wystąpienia napadowego migotania przedsionków u pacjentów bez strukturalnej choroby serca.

Badanie przeprowadzono jako wieloośrodkową prospektywną kontrolowaną placebo randomizowaną próbę kliniczną. Celem badania była ocena ryzyka natężenia migotania przedsionków, zdefiniowanego jako odsetek liczby dni z udokumentowaną arytmia w 12-miesięcznej obserwacji. W badaniu udział wzięło 430 chorych z udokumentowanym napadem migotania przedsionków bez strukturalnej choroby serca. Uczestników randomizowano do grupy placebo lub olmesartanu w dawce 40 mg na dobę. Jednoczesna terapia innym przedstawicielem antagonistów receptora dla angiotensyny II, inhibitorami konwertazy angiotensyny oraz lekami przeciwarrytmicznymi była przeciwwskazana. Niezależnie od objawów, pacjenci codziennie drogą telefoniczną wysyłali raport EKG.

Analizą zgodną z intencją leczenia (intention-to-treat) objęto 425 chorych: 211 w grupie placebo i 214 w grupie olmesartanu. W sumie odczytano 87 818 zapisów tele-EKG – 44 888 tele-EKG w grupie placebo i 42 930 tele-EKG w grupie olmesartanu. Natężenie migotania przedsionków nie różniło się istotnie między grupami ($p=0,7702$), nie stwierdzono także różnic w jakości życia. Również czas od pierwszego epizodu migotania przedsionków do trwałego migotania przedsionków oraz liczba hospitalizacji były porównywalne między grupami. Jedynym różniącym grupy parametrem był czas do przepisania amiodaronu, który był istotnie krótszy w ramieniu placebo ($p=0,0365$).

Badanie ANTIPAF dostarcza dowodów na brak związku między terapią antagonistami receptora dla angiotensyny II a napadowym migotaniem przedsionków u pacjentów bez strukturalnej choroby serca.

ATOLL: porównanie enoksaparyny oraz heparyny niefrakcjonowanej podczas pPCI u chorych ze STEMI

Przedmiotem badania ATOLL jest leczenie przeciwkrzepliwe w czasie interwencji wieńcowej. W badaniu porównano bezpośrednią enoksaparynę oraz heparynę niefrakcjonowaną (unfractionated heparin, UFH) w trakcie pierwotnej angioplastyki (primary coronary intervention, pPCI) u chorych z zawałem z uniesieniem odcinka ST (STEMI).

Do badania włączono 911 pełnoletnich chorych z zawałem STEMI i objawami zawału trwającymi nie dłużej niż 12 godzin. Wykluczono chorych, którzy przed włączeniem do badania otrzymali leczenie przeciwkrzepliwe lub trombolityczne. Nie włączono także chorych, którzy byli leczeni trombolitycznie z powodu udaru mózgu, oraz osób w trakcie doustnej terapii przeciwkrzepliwej, osób w stanie ciężkim w przebiegu chorób współtowarzyszących, kobiet w wieku reprodukcyjnym oraz pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii kwasem acetylosalicylowym, pochodnymi tienopirydyny lub heparyną. W obu grupach dalsze decyzje dotyczące leczenia farmakologicznego pozostawiono w gestii lekarza prowadzącego.

Badanie przeprowadzono w 43 ośrodkach w 4 krajach (Austrii, Francji, Niemczech oraz Stanach Zjednoczonych). 450 pacjentów zrandomizowano do leczenia enoksaparyną w dawce 0,5 mg/kg i.v. niezależnie od leczenia inhibitorami

GpIIb/IIIa, zaś 406 pacjentów do leczenia UFH w dawce mniejszej 50-70 IU/kg przy jednoczesnej terapii GpIIb/IIIa lub w dawce większej 70-100 IU/kg z kontrolą aktywowanego czasu krzepnięcia (activated clotting time, ACT). Decyzje dotyczące rodzaju dostępu naczyniowego, typu zabiegu (plastyka ze stentem czy bez stentu), rodzaju stentu, trombektomii, kontrpulsacji wewnątrzaoortalnej podejmował lekarz prowadzący. Profil kliniczny, częstość nagłych zatrzymań krążenia oraz średni czas od wystąpienia objawów do randomizacji, częstość korzystania z dostępu promieniowego, częstość implantacji stentów, stosowanie inhibitorów GpIIb/IIIa były zbliżone między grupami.

Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy (zgon, bezpośrednie powikłanie zawału serca, niepowodzenie pPCI, duże krwawienie wg kryteriów STEEPLE) w trakcie 30-dniowej obserwacji wystąpił u 28% pacjentów w ramieniu enoksaparyny oraz u 33,7% w ramieniu UFH (RR 0,83, 95% CI 0,68-1,01, $p=0,07$). W ramieniu enoksaparyny obserwowano zmniejszenie częstości drugorzędowego punktu końcowego (zgon, ponowny zawał serca, ostry zespół wieńcowy lub konieczność ponownej rewaskularyzacji) do 6,7 vs 11,3% dla UFH ($p=0,01$). Ryzyko krwawienia nie różniło się istotnie między grupami przy stosowaniu skali STEEPLE i skali TIMI.

Badanie ATOLL jest pierwszym randomizowanym badaniem, w którym porównano oba leki przeciwkrzepliwe wśród chorych ze STEMI. Okazało się, że leczenie enoksaparyną jest nie tylko wygodniejsze (brak konieczności monitorowania skuteczności działania przeciwkrzepliwego), ale również korzystniejsze dla pacjentów ze STEMI leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową.

FUTURA OASIS 8: zmniejszenie dawki heparyny niefrakcjonowanej w ramach uzupełnienia leczenia przeciwkrzepliwego w trakcie PCI u chorych z NSTEMI leczonych fondaparynuksem nie przynosi dodatkowych korzyści

W badaniu FUTURA OASIS 8 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo dwóch schematów podawania heparyny niefrakcjonowanej (unfractionated heparin, UFH) podczas interwencji wieńcowej (percutaneous coronary intervention, PCI) u chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS) wysokiego ryzyka, którzy wstępnie otrzymali leczenie przeciwkrzepliwe fondaparynuksem.

Do badania z podwójnie ślepą próbą z udziałem grup równoległych losowo włączano chorych z NSTEMI-ACS wysokiego ryzyka. Pacjentów rekrutowano od lutego 2009 do marca 2010 roku w 179 ośrodkach w 18 krajach. Wszyscy otrzymali fondaparynuks. 2026 chorym poddanych PCI przez 72 godziny podano małą dawkę UFH (50 U/kg i.v.) niezależnie od stosowania antagonistów receptora GpIIb/IIIa lub standardową dawkę UFH (85 U/kg [60 U/kg przy jednoczesnym wlewie antagonistów receptora GpIIb/IIIa]) pod kontrolą zaślepionej wartości aktywowanego czasu krzepnięcia (activated clotting time, ACT).

Pierwszorzędowy punkt końcowy (duże krwawienie, nieduże krwawienie, powikłania w miejscu dostępu naczyniowego do 48 godzin od PCI) wystąpił z podobną częstością w obu grupach (4,7 vs 5,8% dla standardowej dawki UFH, OR 0,80, 95% CI 0,54-1,19, $p=0,27$). Nie stwierdzono istotnych różnic pod względem częstości występowania dużych powikłań krwotocznych. Drugorzędowy punkt końcowy (duże krwawienie w ciągu 48 godzin od PCI, zgon/zawał/ponowna rewaskularyzacja naczynia dożawałowego w ciągu 30 dni) występował na granicy istotności statystycznej częściej wśród chorych, którzy otrzymali UFH w standardowym schemacie (5,8 vs 3,9% dla mniejszej dawki UFH, OR 1,51, 95% CI 1,00-2,28, $p=0,05$). Ponadto w analizie porównującej częstości występowania wyłącznie zgonu/zawału/ponownej rewaskularyzacji naczynia dożawałowego w ciągu 30 dni od PCI różnice między grupami były nieistotne. Ryzyko zakrzepicy na cewniku było bardzo małe i porównywalne w obu grupach (0,5 vs 0,1% dla małej dawki UFH, $p=0,15$).

Badanie FUTURA OASIS 8 nie wykazało, by zmniejszenie dawki UHF ze standardowej do małej przyniosło dodatkowe korzyści. Niezależnie od wielkości dawki UFH uzupełniającej leczenie przeciwkrzepliwe fondaparynuksem wśród chorych z NSTEMI-ACS leczonych inwazyjnie ryzyko zakrzepicy na cewniku jest małe.

ART: kardiochirurgiczna rewaskularyzacja z wykorzystaniem obu tętnic piersiowych vs rewaskularyzacja pojedynczej tętnicy – wyniki rocznej obserwacji

Zainteresowanym kardiochirurgią zwracamy uwagę na badanie Arterial Revascularisation Trial (ART). W odpowiedzi na dane z badań obserwacyjnych sugerujących, że kardiochirurgiczna rewaskularyzacja z wykorzystaniem obu tętnic piersiowych (bilateral internal mammary arteries, BIMA) ma przewagę nad kardiochirurgiczną rewaskularyzacją z zastosowaniem jednej tętnicy piersiowej (single internal mammary artery, SIMA), rozpoczęto wieloośrodkowe randomizowane badanie porównujące obie techniki. Na Kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2010 przedstawiono wyniki rocznej obserwacji populacji badania ART. Ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego zaplanowano również po 10 latach.

W latach 2004-2007 w 28 ośrodkach w Europie i Kanadzie włączono 3102 pacjentów. Kryteria włączenia obejmowały chorych z wielonaczyniową chorobą wieńcową kwalifikowanych do rewaskularyzacji kardiochirurgicznej w trybie planowym oraz pilnym, ale nie w przebiegu zawału mięśnia sercowego. Wykluczono pacjentów wymagających pojedynczego pomostu naczyniowego lub ponownej rewaskularyzacji kardiochirurgicznej. Chorych zrandomizowano do leczenia techniką z wykorzystaniem SIMA ($n=1554$) lub BIMA ($n=1548$). W obu grupach chorym wszczepiono średnio 3 pomosty. U 40% chorych w grupie SIMA i 42% chorych w grupie BIMA zabieg wykonano bez zastosowania krążenia pozaustrojowego. Po 30 dniach obserwacji w obu grupach doszło do 1,2% zgonów. Po roku za-

notowano 2,3% zgonów w grupie SIMA i 2,5% zgonów w grupie BIMA (RR 1,06, 95% CI 0,68-1,67).

Częstość występowania udaru mózgu, zawału mięśnia sercowego lub konieczność ponownej rewaskularyzacji wynosiła po roku obserwacji <2% i była zbliżona w obu grupach. Chorzy leczeni techniką z zastosowaniem BIMA częściej wymagali rekonstrukcji mostka (1,9 vs 0,6% dla SIMA, RR 3,24, CI 1,54-6,83).

Dane z badania ART wskazują na zbliżone wyniki kliniczne obu technik rewaskularyzacji po roku obserwacji. Autorzy zwracają uwagę na niewielki wzrost częstości rekonstrukcji mostka w grupie BIMA. Wydaje się, że na podstawie tych wyników techniką z zastosowaniem BIMA można uznać za akceptowalną w ramach rutynowej praktyki. Wyniki 10-letniej obserwacji odpowiadają na pytanie, czy stosowanie BIMA wiąże się ze zmniejszeniem śmiertelności i liczby ponownych interwencji.

CARE-HF: wyniki długoletniej obserwacji po implantacji CRT u chorych z niewydolnością serca

Prezentacja kolejnych wyników badania CARE-HF towarzyszyła aktualizacji wytycznych dotyczących stymulacji serca i terapii resynchronizującej z użyciem CRT-P. Pierwsze wyniki badania opublikowano w 2005 roku, dostarczając silnych dowodów potwierdzających rolę terapii resynchronizującej w zmniejszaniu śmiertelności u pacjentów z niewydolnością serca oraz cechami dyssynchronii skurczu. Na kongresie ESC 2010 przedstawiono wyniki odległej obserwacji populacji badania.

Przypomnijmy, że rekrutację do CARE-HF rozpoczęto pod koniec 2000 roku i zakończono w marcu 2003 roku. Po ogłoszeniu wyników w 2005 roku autorzy informowali uczestników badania o wynikach, a chorym kwalifikującym się do terapii resynchronizującej implantowano CRT-P. Następnie poproszono o zgodę na udział w II etapie badania, obejmującym obserwację do 30 września 2009 roku.

Spółród pierwotnie włączonych 813 chorych 343 (42%) zmarło przed przystąpieniem do II etapu, z 111 (14%) chorymi nie nawiązano kontaktu, 50 (6%) chorych odmówiło uczestnictwa w II etapie badania, a zgodę na długoterminową obserwację wyraziło 309 (38%) chorych. U większości żyjących chorych z grupy kontrolnej leczonych zachowawczo CRT-P implantowano jeszcze przed wyrażeniem zgody na udział w II etapie badania. Od randomizacji zmarło 222 chorych w ramieniu leczenia zachowawczego i 192 chorych w ramieniu CRT-P. Współczynnik ryzyka śmiertelności chorych pierwotnie leczonych CRT w porównaniu z chorymi z grupy kontrolnej wynosił 0,768 (95% CI 0,633-0,931, $p=0,007$).

Przedstawione w Sztokholmie wyniki długoterminowej obserwacji populacji badania CARE-HF potwierdzają utrzymujący się dobry wpływ terapii resynchronizującej. Prawdopodobnie implantacja CRT-P po zakończeniu badania u chorych z grupy kontrolnej odpowiada za brak dalszego rozchodzenia się krzywych przeżycia obu grup. Korzyści z terapii resynchronizującej obserwowano u chorych powyżej i poniżej średniego wieku badanych (66 lat).

DANPACE: stymulacja przedsionkowa vs dwujamowa w zespole chorej zatoki

Stymulacja przedsionkowa w zespole chorej zatoki (sick sinus syndrome, SSS) wydaje się bliższa fizjologicznej, a przez to korzystniejsza klinicznie. Duńscy lekarze przeprowadzili pierwsze wieloośrodkowe randomizowane badanie porównujące stymulację typu AAIR (stymulacja przedsionkowa hamowana rytmem przedsionków z adaptacją częstotliwości rytmu do wysiłku) ze stymulacją typu DDDR (stymulacja dwujamowa z adaptacją częstotliwości rytmu do wysiłku). Pierwszą wizytę kontrolną zaplanowano po 3 miesiącach, następne raz w roku przez 10 lat.

Kolejno przyjętych 1415 chorych z rozpoznaniem zespołu chorej zatoki, z prawidłową szerokością zespołów QRS i bez bloku przedsionkowo-komorowego w EKG, randomizowano do implantacji stymulatora AAIR ($n=707$) lub DDDR ($n=708$). Średni wiek badanych wynosił $73,0 \pm 11,3$ lata, 64,5% stanowiły kobiety. Średni czas obserwacji wynosił $5,4 \pm 2,6$ roku (zakres 1,2-10,5). Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (intention-to-treat).

Śmiertelność całkowita była zbliżona w obu grupach chorych (29,6% dla AAIR vs 27,3% dla DDDR, $p=0,053$). Jednak u chorych z implantowanym układem stymulującym typu AAIR istotnie częściej obserwowano napadowe migotanie przedsionków (HR 0,79 [0,64-0,97], $p=0,024$), co potwierdzono również w analizie wieloczynnikowej. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania złożonego drugorzędowego punktu końcowego (utrwalone migotanie przedsionków, udar mózgu, niewydolność serca). Natomiast w czasie obserwacji chorzy w ramieniu AAIR istotnie częściej wymagali ponownej interwencji i wszczęcia kolejnej elektrody (HR 0,50 [0,39-0,66], $p < 0,001$).

Dane z badania nie wykazały różnic w śmiertelności wśród chorych z SSS w zależności od rodzaju wszczepionego układu stymulującego. Z uwagi na większe ryzyko migotania przedsionków oraz konieczność ponownych interwencji w grupie AAIR stymulacja typu DDDR wydaje się mieć jednak przewagę.

GRACE UK-Belgian study: niedocenione późne następstwa OZW

Stosowana w ostrych zespołach wieńcowych (OZW) skala ryzyka GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) doczekała się oceny wartości prognostycznej w odległej 5-letniej obserwacji. W badaniu GRACE long-term study ośrodki w Wielkiej Brytanii oraz Belgii przeprowadziły prospektywną obserwację chorych z OZW (zawałem z uniesieniem odcinka ST [STEMI], zawałem bez uniesienia odcinka ST [NSTEMI], niestabilną dławicą piersiową [UA]). Do badania włączono 3721 chorych. Średni czas obserwacji wynosił 5 lat (1797 dni).

W trakcie obserwacji mimo leczenia zgodnie z wytycznymi doszło do 736 (19,8%) zgonów, 482 (13%) zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i 347 (9,3%) zawałów serca, 261 (7,7%) udarów mózgu, 452 (17%) ponownych re-

waskularyzacji. Każdy chory w trakcie 5-letniej obserwacji był ponownie hospitalizowany średnio 1,6 razy, przy czym u 31,2% chorych był to więcej niż jeden ponowny pobyt w szpitalu, zaś 9,2% powróciło do szpitala co najmniej 5 razy. Skala ryzyka GRACE wykazywała dużą wartość prognostyczną dla śmiertelności ogólnej, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawałów serca w 5-letniej obserwacji (zgony: wskaźnik prawdopodobieństwa chi-kwadrat 632, $p=0,0001$, C-statystyczne 0,77, zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych: C-statystyczne 0,075, $p=0,0001$, zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawałów serca: C-statystyczne 0,70, $p=0,0001$). W analizie proporcjonalnych zagrożeń Coxa w porównaniu z chorymi z małym ryzykiem według skali GRACE u chorych z umiarkowanym ryzykiem ryzyko zgonu było 2-krrotnie większe (HR 2,14, 95% CI 1,63-2,81), zaś u chorych z wysokim ryzykiem 6-krotnie większe (HR 6,36, 95% CI 4,95-8,16). Mimo że częstość zgonów wewnątrzszpitalnych i zawałów serca była większa u chorych ze STEMI, nie stwierdzono różnic w całkowitej śmiertelności między poszczególnymi postaciami OZW w trakcie obserwacji. Po 5 latach wśród chorych ze STEMI ($n=1403$) doszło do 269 (19%) zgonów, z NSTEMI ($n=1170$) – do 262 (22%) zgonów, z UA ($n=850$) – do 149 (17%) zgonów. Większość zgonów nastąpiła po wypisie ze szpitala: 68% zgonów w ramieniu STEMI, 86% w ramieniu NSTEMI i 97% w UA.

Wyniki badania potwierdzają, że skala ryzyka GRACE ma wysoką wartość prognostyczną w szacowaniu ryzyka wczesnego i późnego zgonu oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawałów serca. Chorobowość oraz śmiertelność są podobne w każdej postaci OZW.

COPPS: kolchicina skuteczna w prewencji zespołu po kardiotoronii

Innym interesującym badaniem z dziedziny kardiologii jest próba COPPS (Colchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome). W analizie typu number-needed-to-treat (NNT) autorzy badania oceniali skuteczność kolchicyny w prewencji pierwotnej zespołu po kardiotoronii. Obecnie nie dysponujemy skuteczną metodą profilaktyczną, natomiast terapia powikłania z zastosowaniem kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, ewentualnie kortykosteroidów przy braku skuteczności tych pierwszych, ma charakter empiryczny. Zespół jest powszechnym powikłaniem u pacjentów po operacjach kardiologicznych i wiąże się z wieloma zagrożeniami, w tym również z tamponadą serca.

Badanie zaplanowano jako wielośrodkową podwójnie ślepią kontrolowaną placebo prospektywną próbę z randomizacją. W 6 włoskich ośrodkach trzeciego dnia po operacji kardiologicznej 360 chorych losowo przydzielono do ramienia kolchicyny ($n=180$) (w dawce 1,0 mg dwa razy na dobę w pierwszej dobie i następnie dawce podtrzymującej 0,5 mg dwa razy na dobę u pacjentów ≥ 70 kg i dwukrotnie mniejszej u chorych <70 kg lub chorych nietolerujących większych dawek) lub placebo ($n=180$). Średni wiek cho-

rych wynosił $65,7 \pm 12,3$ roku, 66% stanowili mężczyźni, profil kliniczny obu grup nie różnił się istotnie.

Rozpoznanie zespołu po kardiotoronii stawiano, gdy spełnione zostały co najmniej 2 z 5 kryteriów: 1) utrzymująca się ponad tydzień po operacji gorączka bez cech miejscowego lub ogólnoustrojowego zakażenia, 2) ból opłucnowy, 3) płyn w opłucnej, 4) pojawienie się lub narastanie płynu w osierdziu, 5) tarcie osierdzia.

W 12-miesięcznej obserwacji pierwszorzędowy punkt końcowy (zespół po kardiotoronii) wystąpił u 8,9% chorych w ramieniu kolchicyny i u 21,1% chorych otrzymujących placebo ($p=0,002$, NNT=8). Stosowanie kolchicyny wiązało się również ze zmniejszeniem częstości złożonego drugorzędowego punktu końcowego (tamponady serca, zaskakającego zapalenia osierdzia, nawrotu zespołu po kardiotoronii, hospitalizacji w przebiegu zespołu po kardiotoronii), który wystąpił u 0,6% w ramieniu kolchicyny vs 5,0% w ramieniu placebo ($p=0,024$). Częstość występowania objawów mogących wynikać z działań niepożądanych leku (głównie ze strony przewodu pokarmowego) była w obu grupach zbliżona (8,9 vs 5,0%, $p=0,212$).

Zdaniem autorów na podstawie badania można twierdzić, że kolchicina jest bezpiecznym i skutecznym lekiem w prewencji zespołu po kardiotoronii i związanych z nim dalszych powikłań.

ISAR-REACT 3A: mniejsza dawka heparyny niefrakcjonowanej w trakcie PCI u chorych z prawidłowym stężeniem troponin zwiększa wypadkową korzyść kliniczną w wyniku zmniejszenia ryzyka powikłań krwotocznych

Wyniki badania ISAR-REACT 3, porównującego heparynę niefrakcjonowaną (unfractionated heparine, UFH) i biwalirudynę w trakcie PCI wykonywanej w trybie planowym lub PCI w przebiegu niestabilnej choroby wieńcowej (UA), skłoniły badaczy z Niemiec do przeprowadzenia badania z użyciem mniejszej dawki UFH. Przypomnijmy, że w badaniu ISAR-REACT 3 wypadkowa korzyść kliniczna ze stosowania UFH w dawce 140 U/kg była porównywalna do wypadkowej korzyści w grupie biwalirudyny, aczkolwiek u chorych otrzymujących UFH stwierdzono większe ryzyko krwawień. Dlatego badanie ISAR-REACT 3A zaplanowano, by odpowiedzieć na pytanie, czy zmniejszenie dawki UFH do 100 U/kg poprawi wyniki kliniczne.

Badaniem objęto 2505 chorych poddanych PCI w trybie planowym lub w przebiegu UA, czyli u chorych z prawidłowym stężeniem markerów martwicy mięśnia sercowego. Wszyscy badani otrzymali nasycającą dawkę kłopidogrelu oraz 100 U/kg UFH przed procedurą inwazyjną.

Na pierwszorzędowy punkt końcowy składały się: zgon, zawał mięśnia sercowego, pilna ponowna rewaskularyzacja naczynia objętego interwencją w ciągu 30 dni od pierwotnej interwencji lub duże krwawienie według kryteriów REPLACE 2 w trakcie hospitalizacji. Ryzyko wystąpienia jednego ze zdarzeń wśród badanych było

istotnie mniejsze w porównaniu do grupy 2281 chorych leczonych większą dawką 140 U/kg UFH w pierwotnym badaniu ISAR-REACT 3 (7,3% dla UHF w dawce 100 U/kg vs 8,7% UFH w dawce 140 U/kg, HR 0,81, 95% CI 0,67-1,00, $p=0,045$). Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania dużych krwawień (3,6% dla UFH w dawce 100 U/kg vs 4,6% dla UFH w dawce 140 U/kg, HR 0,79, 95% CI 0,59-1,05, $p=0,11$). Druga analiza wykazała, że wyniki chorych otrzymujących 100 U/kg nie są gorsze (non-inferior) od wyników grupy 2289 chorych z badania ISAR-REACT 3, którym podano biwalirudynę ($p=0,001$).

Na podstawie tej próby klinicznej stwierdzono, że zmniejszenie dawki UFH ze 140 do 100 U/kg w trakcie PCI w trybie planowym lub w przebiegu UA, tj. u chorych z prawidłowym stężeniem markerów martwicy mięśnia sercowego, wiąże się z poprawą wypadkowej korzyści klinicznej. Największy wpływ na poprawę rokowania miało zmniejszenie liczby poważnych krwawień.

LESSON I: wyniki długoterminowej obserwacji chorych po implantacji stentu uwalniającego ewerolimus i sirolimus

W sesji hotline na kongresie ESC w Sztokholmie zwrócono uwagę na badanie LESSON I, w którym porównano długoterminowe rokowanie chorych z implantacją stentu uwalniającego ewerolimus vs sirolimus.

Ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 108

11. Freedman JE, Parker C 3rd, Li L, et al. Select flavonoids and whole juice from purple grapes inhibit platelet function and enhance nitric oxide release. *Circulation* 2001, 103 (23): 2792-2798.
12. Fitzpatrick DF, Bing B, Maggi DA, et al. Vasodilating procyanidins derived from grape seeds. *Ann N Y Acad Sci* 2002, 957: 78-89.
13. Karim M, McCormick K, Kappagoda CT. Effects of cocoa extracts on endothelium-dependent relaxation. *J Nutr* 2000, 130 (8S Suppl): 2105S-8S.
14. Fisher ND, Hollenberg NK. Aging and vascular responses to flavanol-rich cocoa. *J Hypertens* 2006, 24 (8): 1575-1580.
15. Hollenberg K. Vascular action of cocoa flavanols in humans: The Roots of the story. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006, 47: 99-102.
16. McCullough ML, Chevaux K, Jackson L, et al. Hypertension, the Kuna, and the epidemiology of flavanols. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006, 47: 103-109.
17. Desch S, Schmidt J, Kobler D, et al. Effect of cocoa products on blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens* 2010, 23: 97-103.
18. Taubert D, Berkels R, Roesen R, et al. Chocolate and blood pressure in elderly individuals with isolated systolic hypertension. *JAMA* 2003, 290: 1029-1030.
19. Grassi D, Desideri G, Necozione S, et al. Blood pressure is reduced and insulin sensitivity increased in glucose-intolerant, hypertensive subjects after 15 days of consuming high-polyphenol dark chocolate. *J Nutr* 2008, 138: 1671-1676.
20. Karim M, McCormick K, Kappagoda CT. Effects of cocoa extracts on endothelium-dependent relaxation. *J Nutr* 2000, 130: 2105S-8S.
21. Schnorr O, Brossette T, Momma TY, et al. Cocoa flavanols lower vascular arginase activity in human endothelial cells in

Od maja 2004 do marca 2009 roku do badania włączono kolejnych chorych przyjętych w celu interwencji wieńcowej z implantacją stentu. Stenty uwalniające ewerolimus implantowano u 1601, a uwalniające sirolimus u 1532 chorych. Stosując metodę dopasowywania wskaźnika skłonności (propensity score matching), przeanalizowano wyniki 1342 par chorych z implantowanym stentem uwalniającym ewerolimus lub sirolimus.

Średni czas obserwacji wynosił 1,5 roku. Średni czas trwania podwójnej terapii przeciwplatekowej wynosił 12 miesięcy w obu grupach. W obserwacji do 3 lat pierwszorzędowny punkt końcowy (zgon, zawał mięśnia sercowego, ponowna rewaskularyzacja naczynia odpowiedzialnego za zawał serca) wystąpił u 14,9% chorych w ramieniu stentu uwalniającego ewerolimus i 18% chorych w ramieniu stentu uwalniającego sirolimus (HR 0,83, 95% CI 0,68-1,00, $p=0,056$). Śmiertelność w obu grupach była zbliżona, natomiast częstość zawałów serca była mniejsza u chorych ze stentem uwalniającym ewerolimus (3,3 vs 5,0%, $p=0,017$), podobnie jak konieczność ponownej rewaskularyzacji (7,0 vs 9,6%, $p=0,039$). Rozpoznanie pewnej zakrzepicy w stencie rzadziej stawiano wśród chorych, którzy otrzymali stent uwalniający ewerolimus (HR 0,30, 95% CI 0,12-0,75, $p=0,01$), zależność ta utrzymywała się dla rozpoznania pewnej i prawdopodobnej zakrzepicy w stencie (HR 0,64, 95% CI 0,41-0,98, $p=0,041$). Zdaniem autorów przyczyny redukcji ryzyka ponownego zawału serca w ramieniu stentu uwalniającego ewerolimus należy częściowo tłumaczyć zmniejszeniem częstości zakrzepicy w stencie i innych niepożądanych zdarzeń z nią związanych.

- vitro and in erythrocytes in vivo. *Arch Biochem Biophys* 2008, 476: 211-215.
22. Actis-Goretta L, Ottaviani JI, Fraga CG. Inhibition of angiotensin converting enzyme activity by flavanol-rich foods. *J Agric Food Chem* 2006, 54: 229-234.
23. Schini-Kerth VB, Auger C, Kim JH, et al. Nutritional improvement of the endothelial control of vascular tone by polyphenols: role of NO and EDHF. *Pflugers Arch* 2010, 459: 853-862.
24. Schramm DD, Wang JF, Holt RR, et al. Chocolate procyanidins decrease the leukotriene-prostacyclin ratio in humans and human aortic endothelial cells. *Am J Clin Nutr* 2001, 73: 36-40.
25. Stoclet JC, Chataigneau T, Ndiaye M, et al. Vascular protection by dietary polyphenols. *Eur J Pharmacol* 2004, 500: 299-313.
26. Buijsse B, Feskens EJ, Kok FJ, et al. Cocoa intake, blood pressure, and cardiovascular mortality: the Zutphen Elderly Study. *Arch Intern Med* 2006, 166: 411-417.
27. Grassi D, Desideri G, Necozione S, et al. Blood pressure is reduced and insulin sensitivity increased in glucose-intolerant, hypertensive subjects after 15 days of consuming high-polyphenol dark chocolate. *J Nutr* 2008, 138: 1671-1676.
28. Bruinsma K, Taren DL. Chocolate: food or drug? *J Am Diet Assoc* 1999, 99: 1249-1256.
29. Janszky I, Mukamal KJ, Ljung R, et al. Chocolate consumption and mortality following a first acute myocardial infarction: the Stockholm Heart Epidemiology Program. *J Intern Med* 2009, 266: 248-257.
30. Buijsse B, Weikert C, Drogan D, et al. Chocolate consumption in relation to blood pressure and risk of cardiovascular disease in German adults. *Eur Heart J* 2010, 31: 1616-1623.