



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



REDAKTOR DZIAŁU  
lek. Mateusz  
Śpiewak  
I Klinika Choroby  
Wieńcowej Instytutu  
Kardiologii  
w Warszawie-Aninie

W tym miesiącu dział poświęcony jest wybranym badaniom, których wyniki ogłoszono na kongresie American College of Cardiology (27-31.03.2009 Orlando, Floryda) i przedstawionych na sesji Wieczornych rozmów ekspertów na kongresie Akademii po Dyplomie – Kardiologia (17-18 kwietnia 2009 r.)

## Przewaga pomostowania aortalno-wieńcowego nad angioplastyką z użyciem stentów uwalniających lek u osób z chorobą wieńcową trójnaczyńową lub zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej – wyniki badania SYNTAX

W jednym z marcowych numerów tygodnika *New England Journal of Medicine* ukazał się artykuł przedstawiający wyniki badania SYNTAX – wieloośrodkowej międzynarodowej próby klinicznej, w której randomizację przeprowadzano w latach 2005-2007. Do badania włączano 1800 osób z chorobą wieńcową trójnaczyńową lub istotnym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej, bez wywiadu interwencji na naczyniach wieńcowych, u których warunki anatomiczne pozwalały na podjęcie leczenia zarówno za pomocą angioplastyki wieńcowej z implantacją stentów uwalniających lek (DES), jak i operacji pomostowania aortalno-wieńcowego. Z omawianego badania wykluczono pacjentów, u których z uwagi na obraz zwężeń w naczyniach wieńcowych lub stan kliniczny preferowany był którykolwiek sposób postępowania – włączono ich do równolegle prowadzonego rejestru. Osoby włączone do badania randomizowano następnie do leczenia za pomocą angioplastyki wieńcowej z implantacją stentu uwalniającego (grupa PCI) lub do leczenia operacyjnego (grupa CABG). Celem badania było wykazanie, że w omawianej grupie leczenie PCI jest tak samo skuteczne jak zabieg kardiochirurgiczny (analiza typu non-inferiority). Intencją operatorów była rewaskularyzacja wszystkich naczyń o średnicy > 1,5 mm, zwężonych  $\geq 50\%$ .

Obie badane grupy nie różniły się istotnie, poza mniej korzystnym profilem lipidowym w grupie CABG oraz wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego w chwili włączenia do badania w grupie PCI. Około 70% osób leczonych było pochodnymi tienopirydyny przez 12 miesięcy, a u ponad 90% stosowano te leki przez 6 miesięcy. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy badania – wystąpienie niepożądanych zdarzeń sercowych lub sercowo-naczyniowych (zgon z jakiegokolwiek przyczyny, udar mózgu, zawał serca lub konieczność powtórnej rewaskularyzacji) – w obserwacji 12-miesięcznej wystąpił istotnie częściej w grupie leczonej za pomocą PCI (17,8 vs 12,4%;  $p=0,002$ ), przede wszystkim z uwagi na wzrost częstości powtórnej rewaskularyzacji (13,5 vs 5,9%,  $p < 0,001$ ). Po 12 miesiącach obserwacji częstość wystąpienia zgonu oraz zawału mięśnia sercowego nie różniła się istotnie w obu grupach. U leczonych za pomocą CABG częściej dochodziło jednak do udaru mózgu (2,2 vs 0,6%;  $p=0,003$ ).

Omawiane badanie nie udowodniło, że leczenie PCI z implantacją stentów DES u pacjentów z chorobą wieńcową trójnaczyńową lub istotnym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej jest tak samo skuteczne jak zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego. Wydaje się zatem, że postępowanie chirurgiczne pozostaje złotym standardem w tej grupie pacjentów. Autorzy badania podkreślają jednak, że potrzebna jest próba z dłuższym okresem obserwacji w celu weryfikacji dotychczasowych wyników.

*N Engl J Med* 2009; 306: 961-72

## Rosuwastatyna nie poprawia rokowania osób przewlekle dializowanych – wyniki badania AURORA

W pierwszym kwietniowym numerze *New England Journal of Medicine* ukazał się artykuł przedstawiający wyniki bardzo ciekawego wieloośrodkowego randomizowanego badania AURORA (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subject on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events), mającego na celu ocenę wpływu stosowania statyn u pacjentów przewlekle dializowanych. Dotychczas jedynym dużym badaniem dotyczącym tego zagadnienia wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i cukrzycą była niemiecka próba kliniczna 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie), która nie wykazała poprawy rokowania w grupie leczonej atorwastatyną.

Do omawianego badania włączono blisko 2800 pacjentów w wieku 50-80 lat ze schyłkową niewydolnością nerek, leczonych hemodializami lub ultrafiltracją od co najmniej 3 miesięcy. Głównymi kryteriami wykluczającymi było leczenie statynami w czasie ostatnich 6 miesięcy, oczekiwany czas przeszczepienia nerki poniżej roku, poważne choroby hematologiczne, rozrostowe, układu pokarmowego, zakaźne, metaboliczne (z wyjątkiem cukrzycy), z powodu których szacowany czas przeżycia wynosił mniej niż rok. Z badania wykluczono ponadto osoby z wywiadem nowotworu złośliwego, aktywną chorobą wątroby (stężenie AlAT 3-krotnie przekraczające granicę normy), niewyrównaną niedoczynnością tarczycy oraz podwyższonym stężeniem CK (3-krotnie powyżej górnej granicy normy) o nieznanym przyczynie. Pacjenci włączeni do badania randomizowani byli do grupy leczonoj statyną (10 mg rosuwastatyny dziennie) lub placebo.

Po 3 miesiącach obserwacji średnie stężenie cholesterolu LDL w grupie leczonoj aktywnie obniżyło się o 43% (ze średniego poziomu wyjściowego 100 mg/dl). Istotnej redukcji, w stosunku do grupy placebo, uległy również stężenia triglicerydów, cholesterolu całkowitego oraz białka hsCRP. W grupie przyjmującej statynę stężenie cholesterolu HDL wzrosło istotnie. Mediana czasu obserwacji wyniosła 3,8 roku (maksymalnie 5,6 roku) – w tym czasie pierwszorzędowy złożony punkt końcowy badania (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem) wystąpił u podobnej liczby pacjentów leczonych aktywnie oraz stosujących placebo (odpowiednio 396 vs 408 pacjentów; HR 0,96; 95% CI 0,84-1,11;  $p=0,59$ ). Nie odnotowano również istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych składowych pierwszorzędowego punktu końcowego. Zastosowanie statyny nie miało również istotnego wpływu na śmiertelność całkowitą (636 zgonów w grupie rosuwastatyny vs 660 zgonów w grupie placebo; HR 0,96; 95% CI 0,86-1,07;  $p=0,51$ ). Nie udowodniono również korzyści ze stosowania statyny w przeprowadzonej przez autorów analizie podgrup chorych na cukrzycę, osób z rozpoznaną przed badaniem chorobą układu sercowo-naczyniowego, nad-

ciśnieniem tętniczym, wysokim wyjściowym stężeniem LDL lub hsCRP.

W badaniu AURORA zastosowanie statyny u osób przewlekle dializowanych nie poprawiało rokowania pomimo korzystnego wpływu na profil lipidowy. Ograniczeniem badania, omawianym w dyskusji, było niepełne stosowanie się chorych do zaleceń – średni czas rzeczywistego stosowania rosuwastatyny wyniósł 2,4 roku.

*N Engl J Med* 2009; 360: 1395-407

## Dodanie klopidogrelu do terapii kwasem acetylosalicylowym zmniejsza liczbę niepożądanych zdarzeń wśród osób z migotaniem przedsionków, u których leczenie antagonistami witaminy K jest niewskazane – wyniki badania ACTIVE A

Ważnym wydarzeniem na kongresie American College of Cardiology w Orlando w Stanach Zjednoczonych było ogłoszenie wyników badania ACTIVE A, które bez zwłoki opublikowane zostały w *New England Journal of Medicine*. Wyniki omawianego badania wskazują na możliwość poprawy rokowania osób z migotaniem przedsionków, u których leczenie antagonistami witaminy K jest niewskazane.

Do badania włączono około 7500 chorych z migotaniem przedsionków (utrwalonym w 64%, przetrwałym w 14%, napadowym w 22%) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru mózgu, do których należą: wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, przebyty udar mózgu, TIA lub epizod zatorowości obwodowej, frakcja wyrzutowa lewej komory  $< 45\%$ , obwodowa choroba naczyń, wiek 55-74 lata, współistniejąca cukrzyca lub choroba wieńcowa. Pacjentów wykluczano z udziału w badaniu, jeśli wymagali leczenia antagonistą witaminy K lub klopidogrelem oraz jeśli występował u nich którykolwiek z poniższych czynników ryzyka krwawienia: udokumentowana w ostatnich 6 miesiącach choroba wrzodowa, wywiad krwawienia wewnątrzczaszkowego, istotna trombocytopenia, aktywna choroba alkoholowa. Pacjentów randomizowano do przyjmowania terapii skojarzonej kwasem acetylosalicylowym i klopidogrelem (grupa ASA + klopidogrel) lub kwasem acetylosalicylowym i placebo (grupa ASA + placebo). Oceniano wystąpienie pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (udar mózgu, zawału mięśnia sercowego, epizodów zatorowości obwodowej, zgonu z przyczyn naczyniowych).

Po czasie obserwacji, którego mediana wyniosła 3,6 roku, pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił istotnie rzadziej u osób leczonych podwójną terapią przeciwpłytkową (832 vs 924 pacjentów; RR 0,89; 95% CI 0,81-0,98;  $p=0,01$ ). Miało to związek przede wszystkim ze zmniejszeniem liczby wszystkich udarów mózgu w grupie leczonoj ASA i klopidogrelem (296 vs 408; RR 0,72, 95% CI 0,62-0,83;  $p < 0,001$ ). Odnotowano również istotnie

mniejszą liczbę udarów niedokrwiennych mózgu u osób leczonych ASA i klopidogrelem (1,9% na rok *vs* 2,8% na rok;  $p < 0,001$ ), przy nieistotnym statystycznie wzroście częstości występowania udarów krwotocznych (z 0,17% do 0,23% na rok). Dodanie klopidogrelu do ASA związane było ponadto ze wzrostem częstości dużych krwawień (krwawienie wymagające przetoczenia 2 j. krwi, zakończone zgonem, związane ze spadkiem hemoglobiny o co najmniej 5 g/dl, hipotonią wymagającą stosowania leków inotropowych, krwawienie wewnątrzgałkowe prowadzące do utraty wzroku lub wymagające zaopatrzenia chirurgicznego) z 1,3% na rok do 2% na rok (RR 1,57; 95% CI 1,29-1,92;  $p < 0,001$ ).

W populacji badania ACTIVE A (chorzy z migotaniem przedsionków, podwyższonym ryzykiem udaru mózgu, u których terapia antagonistami witaminy K jest niewskazana) zastosowanie podwójnego leczenia przeciwplatekowego związane było ze zmniejszeniem ryzyka incydentów naczyniowych, przede wszystkim udaru mózgu, przy jednoczesnym zwiększeniu ryzyka dużych powikłań krwotocznych.

*N Engl J Med* 2009; 360, w druku

## Rosuwastatyna w prewencji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – JOWISZA ciąg dalszy...

Pod koniec marca 2009 r., na stronie internetowej *New England Journal of Medicine* ukazał się artykuł oczekujący na druk we wspomnianym czasopiśmie, będący analizą badania JUPITER pod kątem wystąpienia drugorzędowego punktu końcowego – żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Dla przypomnienia, gdyż była już o tym mowa na łamach *Kardiologii po Dyplomie*, celem omawianej próby klinicznej było udowodnienie skuteczności statyn w prewencji niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie zdrowych osób z prawidłowym stężeniem cholesterolu LDL, a podwyższonym stężeniem białka CRP.

Do badania JUPITER – międzynarodowej wielośrodkowej randomizowanej próby klinicznej z podwójnie ślepą próbą – włączono blisko 18 000 dotychczas zdrowych osób (kobiety  $\geq 60$  r.ż.; mężczyźni  $\geq 50$  r.ż.) ze stężeniem cholesterolu LDL  $< 130$  mg/dl, stężeniem białka CRP oznaczanego metodą wysokoczułą  $> 2$  mg/l oraz stężeniem triglicerydów  $< 500$  mg/dl. Kryteriami wykluczającymi z badania było przyjmowanie leków obniżających stężenie cholesterolu w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej, wywiad w kierunku choroby nowotworowej  $< 5$  lat przed włączeniem do badania oraz cukrzyca i źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze. Uczestników badania randomizowano w stosunku 1:1 do grupy leczonej 20 mg rosuwastatyny dziennie oraz do grupy placebo. Punktem końcowym badania (drugorzędowym punktem końcowym badania JUPITER) było wystąpienie pierwszego objawowego epizodu zatorowości płucnej lub zakrzepicy żył głębokich.

W czasie trwania obserwacji, której mediana wyniosła 1,9 roku (maksymalnie 5 lat), objawowa choroba zakrzepowo-zatorowa wystąpiła istotnie rzadziej w grupie leczonej aktywnie (0,18 *vs* 0,32 epizodu na 100 osobolat obserwacji; HR 0,57; 95% CI 0,37-0,86;  $p = 0,007$ ). Częstość wystąpienia objawowej zatorowości płucnej nie różniła się istotnie pomiędzy grupami (0,09 *vs* 0,12 epizodu na 100 osobolat obserwacji; HR 0,77; 95% CI 0,41-1,45;  $p = 0,42$ ), jednak liczba epizodów zakrzepicy żył głębokich w grupie leczonej rosuwastatyną istotnie zmniejszyła się (0,09 *vs* 0,2 epizodu na 100 osobolat obserwacji; HR 0,45; 95% CI 0,25-0,79;  $p = 0,004$ ). Powyższa obserwacja utrzymywała się również po wykonaniu analizy podgrup badania.

Na podstawie powyższego badania można wysnuć wniosek, że w badanej opisanej powyżej populacji zastosowanie rosuwastatyny zmniejsza ryzyko wystąpienia objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

*N Engl J Med* 2009; 360, w druku

## Szyć czy nie szyć? – wyniki badania STICH Hypothesis 2

Szerokim echem na kongresie American College of Cardiology odbiło się ogłoszenie wyników badania STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure), które zostały równolegle opublikowane w *New England Journal of Medicine*. Celem omawianej wielośrodkowej randomizowanej próby klinicznej miało być wykazanie korzystnego wpływu chirurgicznej plastyki lewej komory u pacjentów z istotnie upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory.

Do badania włączono 1000 osób z chorobą wieńcową wymagającą wykonania pomostowania aortalno-wieńcowego przy współistnieniu frakcji wyrzutowej  $\leq 35\%$  oraz z zaburzeniami kurczliwości (akineza, dyskineza) przede wszystkim w obrębie ściany przedniej lewej komory. Z badania wykluczeni byli pacjenci, u których świeżo dokonał się zawał mięśnia sercowego oraz u których istniała konieczność wymiany zastawki aortalnej lub wykonania zabiegu angioplastyki wieńcowej, a także ci, u których szacowany czas przeżycia z powodu choroby pozasercowej, wynosił poniżej 3 lat. Uczestników badania randomizowano do grupy leczonej wyłącznie za pomocą pomostowania aortalno-wieńcowego oraz do grupy leczonej dodatkowo chirurgiczną rekonstrukcją lewej komory. W gestii kardiochirurga pozostawiano wykonanie jednoczesnego zabiegu na zastawce mitralnej. Mediana czasu obserwacji wyniosła 48 miesięcy.

Wśród osób, u których wykonano równocześnie zabieg CABG oraz rekonstrukcję komory, doszło do istotnie większej redukcji objętości końcowoskurczowej w przeliczeniu na  $m^2$  powierzchni ciała (o 16 ml *vs* 5 ml;  $p < 0,001$ ). W obu grupach zaobserwowano taką samą poprawę w tolerancji wysiłku (poprawa średnio o jedną klasę wg NYHA) oraz występowaniu objawów dławicowych (poprawa średnio o 1,7 klasy CCS). Nie zaobserwowano jednak istotnych różnic w częstości występowania pierw-

sorzędownego złożonego punktu końcowego badania, jakim był zgon z jakiegokolwiek przyczyny i hospitalizacja z przyczyn kardiologicznych. Powyższe zdarzenia kliniczne miały miejsce u 59% pacjentów leczonych CABG oraz u 58% osób poddanych jednocześnie CABG oraz rekonstrukcji chirurgicznej lewej komory (HR 0,99; 95% CI 0,84-1,17;  $p=0,90$ ).

Badanie STICH wydaje się bardzo ważne z punktu widzenia praktycznego postępowania z pacjentami z poza-walowym uszkodzeniem mięśnia sercowego. Okazuje się, że w populacji omawianego badania rozszerzenie operacji kardiologicznej o rekonstrukcję lewej komory nie poprawia rokowania ani nie wpływa istotnie na poprawę jakości życia.

*N Engl J Med* 2009; 360, w druku

## Polycap – korzyści dotyczące czynników ryzyka oraz dobra tolerancja preparatu złożonego – wyniki badania TIPS

Na kongresie American College of Cardiology ogłoszono wyniki bardzo ciekawego badania, przeprowadzonego w Indiach, którego wyniki równolegle opublikowano na łamach pisma *The Lancet*. W próbie klinicznej TIPS (The Indian Polycap Study), zaprojektowanej oraz objętej merytorycznym patronatem przez profesora Salima Yusufa z McMaster University w Kanadzie, badano bezpieczeństwo podawania złożonego preparatu o nazwie Polycap oraz jego skuteczność w zmniejszaniu czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u zdrowych osób w średnim wieku.

Badanie TIPS przeprowadzono w 50 ośrodkach na terenie Indii. Włączono nieznacznie powyżej 2000 uczestników, osób w wieku 45-80 lat, z jednym z poniższych czynników ryzyka: cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze (wartość poniżej 160/100 mm Hg), palenie tytoniu, podwyższony wskaźnik talia-biodra, stężenie cholesterolu LDL > 3,1 mmol/l lub HDL < 1,04 mmol/l. Kryteria wykluczające z badania były następujące: wcześniejsze przyjmowanie badanych leków, przyjmowanie dwóch lub więcej leków hipotensyjnych, stężenie cholesterolu LDL > 4,5 mmol/l, stężenie kreatyniny wyższe niż 2 mg/dl oraz potasu > 5,5 mmol/l, uszkodzenie wątroby, astma, ciąża lub okres karmienia piersią. Czteryście dwanaście osób włączonych do badania randomizowano do grupy, która przyjmowała kapsułki zawierające 12,5 mg hydrochlorotiazidu, 50 mg atenololu, 5 mg ramiprilu, 20 mg simwastatyny i 100 mg kwasu acetylosalicylowego (ASA) (kapsułka Polycap). Pozostali uczestnicy badania w liczbie po około 200 osób w sposób losowy przydzielani byli do grup otrzymujących następujące połączenia leków w dawkach jak w Polycap: wyłącznie kwas acetylosalicylowy lub simwastatynę lub hydrochlorotiazyd oraz trzy kombinacje zawierające dwa leki hipotensyjne, trzy leki hipotensyjne, trzy leki hipotensyjne z dodatkiem ASA. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi była ocena

stężenia LDL, ciśnienia tętniczego, czynności serca, stężenia 11-dehydrotromboksanu B2 w moczu (ocena działania ASA) oraz ocena tolerancji leków w poszczególnych grupach.

Czas obserwacji wyniósł 12 tygodni. Stwierdzono, że w stosunku do grup nieotrzymujących leków hipotensyjnych, kapsułka Polycap obniżała ciśnienie tętnicze skurczowe o 7,4 mm Hg (95% CI 6,1-8,1) i rozkurczowe o 5,6 mm Hg (95% CI 4,7-6,4). Redukcja ciśnienia tętniczego była taka sama w przypadku przyjmowania trzech oddzielnych leków hipotensyjnych z lub bez ASA. Redukcja ciśnienia tętniczego zwiększała się wraz z liczbą przyjmowanych leków hipotensyjnych. Wśród przyjmujących kapsułek Polycap stężenie cholesterolu LDL obniżyło się o 0,7 mmol/l (95% CI 0,62-0,78). Była to istotnie mniejsza wartość niż wśród pacjentów przyjmujących jedynie simwastatynę (0,83 mmol/l, 0,72-0,93;  $p=0,04$ ). W obu grupach jednak wpływ na stężenie cholesterolu LDL był większy niż w grupach nieleczonych statyną ( $p < 0,0001$ ). Redukcja częstości rytmu serca (HR) w grupie Polycap oraz w pozostałych grupach przyjmujących atenolol nie różniła się istotnie (7 uderzeń na minutę) i była większa niż u pozostałych osób nie przyjmujących beta-adrenolityku ( $p < 0,0001$ ). Wpływ na stężenie 11-dehydrotromboksanu B2 w moczu (jako wykładnika działania ASA) był taki sam w grupie Polycap oraz w pozostałych grupach przyjmujących ASA (wyłącznie ASA, trzy leki hipotensyjne + ASA). Tolerancja preparatu złożonego Polycap była podobna jak w przypadku pozostałych leków stosowanych łącznie lub osobno. Nie zaobserwowano zjawiska zmniejszania tolerancji preparatów wraz ze wzrostem liczby aktywnych składników.

Autorzy badania stwierdzają, że kapsułka Polycap, ze względu na udowodnione działanie (brak istotnych interakcji pomiędzy składnikami preparatu obniżających ich skuteczność w niemożliwy do zaakceptowania sposób) oraz dobrą tolerancję, może być z powodzeniem zastosowana w celu redukcji wielu czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Następnym krokiem do wprowadzenia kapsułki Polycap do powszechnego stosowania będzie zapewne zaprojektowanie i przeprowadzenie wieloośrodkowych badań klinicznych mających na celu udowodnienie skuteczności tego preparatu w redukcji niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Autorzy badania szacują, że zastosowanie omawianego preparatu może zmniejszyć częstość występowania choroby wieńcowej o 62%, a udarów mózgu o 48%.

*The Lancet*, w druku

Dodatkowo, na kongresie ACC w Orlando ogłoszono m.in. wyniki trzech bardzo ciekawych badań, które do tej pory nie doczekały się pełnej publikacji – dostępne są jedynie w postaci doniesień zjazdowych. Pierwsze z nich to badanie **REVERSE** (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction), w którym zadano sobie pytanie, czy zastosowanie terapii resynchronizującej u pacjentów z upośledzoną frakcją wyrzutową, poszerzonym zespołem QRS, ale w I i II klasie

wydolności wg NYHA I i II, przyniesie istotne kliniczne korzyści. Wyniki badania wskazały na istotną poprawę w zakresie nie tylko objętości skurczowej, rozkurczowej lewej komory i frakcji wyrzutowej, ale również na zmniejszenie ryzyka zgonu lub hospitalizacji w grupie osób z włączonym układem resynchronizującym w obserwacji 2-letniej. Drugim istotnym doniesieniem zjazdowym, które omówione było podczas kongresu Akademii po Dyplomie było badanie **IRIS** (Immediate Risk Stratification Improves Survival). Celem autorów badania było udowodnienie skuteczności wczesnego wszczepiania kardiowerterów-defibrylatorów (ICD) w zmniejszaniu śmiertelności u pacjentów po zawale mięśnia sercowego. Wynik badania wskazał na brak celowości takiego postępowania. Do analizy włączono 900 osób w pierwszym miesiącu po zawale mięśnia sercowego z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory ( $EF \leq 40\%$ ) i jednocześnie  $HR > 90/min$  oraz osoby z nsVT zarejestrowanym w badaniu holterowskim. Pacjentów randomizowano do wszczepienia ICD w połączeniu ze standardową tera-

pią farmakologiczną lub wyłącznie do leczenia farmakologicznego. Liczba zgonów wśród pacjentów po wszczepieniu ICD z powodu groźnych dla życia komorowych zaburzeń rytmu była mniejsza, jednak zaobserwowano wzrost ryzyka innych niż nagłe zgonów sercowych w tej grupie. Ostatecznie śmiertelność całkowita nie różniła się istotnie pomiędzy grupami. Kolejnym doniesieniem, które zostało wyróżnione omówieniem podczas kongresu Akademii po Dyplomie był wynik badania **OMEGA**. W tym badaniu zadano sobie pytanie o skuteczność podawania omega-3 kwasów tłuszczowych osobom po świeżym zawale mięśnia sercowego. Pacjentów w kilka dni po ostrym zespole wieńcowym randomizowano do przyjmowania 1 g kwasów omega-3 lub placebo (1 g oliwy z oliwek). W obserwacji rocznej nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości zgonów, ponownych zawałów mięśnia sercowego, udarów mózgu ani zdarzeń arytmicznych pomiędzy grupami. Oczekujemy na pełne publikacje wymienionych doniesień zjazdowych w postaci artykułów.

Ciąg dalszy odpowiedzi ze str. 95

### 5. Prawidłowa odpowiedź: c

Za uszkodzenie kardiomiocytów odpowiedzialne jest nie tylko ich niedokrwienie, ale także (paradoksalnie) następcza reperfuzja (IRI, ischemia-reperfusion injury – uszkodzenie niedokrwienno-reperfuzyjne). W czasie reperfuzji dochodzi do dalszego powiększania się obszaru martwicy: z badań eksperymentalnych wynika, że letalne uszkodzenie reperfuzyjne może odpowiadać nawet za 50% ostatecznej wielkości zawału. Uszkodzenie reperfuzyjne objawia się także ogłuszeniem miokardium, czyli brakiem kurczliwości żywych kardiomiocytów, mimo prawidłowego przepływu wieńcowego; ponadto już w pierwszych sekundach reperfuzji bardzo często obserwuje się groźne dla życia komorowe zaburzenia rytmu serca.

Krytyczne są pierwsze sekundy i minuty po przywróceniu przepływu krwi do wcześniej niedokrwionego obszaru. W tym czasie indukcji ulega szereg procesów prowadzących do degradacji i dysfunkcji miocytów; jednym z nich jest tzw. przykurcz reperfuzyjny.

Przykurcz reperfuzyjny jest wynikiem niekontrolowanej aktywacji miofibrilli. Może prowadzić do trwałej deformacji i rozrywania nie tylko elementów kurczliwych komórki, ale także do mechanicznego uszkodzenia błon mitochondrialnych i komórkowych, również komórek sąsiadujących – poprzez ich pociąganie, co ostatecznie powoduje charakterystyczną martwicę z węzłami skurczu (contraction band necrosis).

Istnieją dwa niezależne mechanizmy przykurczu reperfuzyjnego: jeden związany z przeładowaniem kardiomiocytów jonami  $Ca^{2+}$ , drugi – określane jako przykurcz stężeniowy (rigor-type hypercontracture). Pierwszy z nich ma miejsce w sytuacji, gdy podczas niedokrwienia nie doszło do uszkodzenia mitochondriów – w tym przypadku reperfuzja prowadzi do nagłego wzrostu stężenia ATP, co przy obecności dużego stężenia jonów  $Ca^{2+}$  w cytoplazmie (a w czasie niedokrwienia jony te gromadzą się w komórce) – powoduje aktywację filamentów aktyny i miozyny i niekontrolowany skurcz miofibrilli.

Drugi rodzaj przykurczu reperfuzyjnego – przykurcz stężeniowy, występuje w czasie powolnej reperfuzji lub po długim okresie niedokrwienia, gdy doszło do uszkodzenia struktury mitochondriów i nie są one w stanie w krótkim czasie zresyntetyzować całej puli ATP. Mimo obecności  $O_2$ , stężenie ATP w komórce rośnie bardzo powoli, przez co przez długi okres pozostaje krytycznie niskie. Ponieważ wiadomo, że do wystąpienia rozkurczu, czyli do inaktywacji mostków poprzecznych powstających pomiędzy główkami miozyny a filamentami aktyny, potrzebna jest obecność cząsteczek ATP, przy skrajnie niskim stężeniu tego związku rozrywanie połączeń nie jest możliwe i nie dochodzi do rozkurczu.

W ekstremalnych warunkach przykurcz reperfuzyjny doprowadza do, znanego zwłaszcza kardiochirurgom, obrazu kamiennego serca (stone heart).