

Kongres Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Paryżu – najnowsze wytyczne i wyniki najciekawszych badań klinicznych



lek. med. Piotr Niewiński,
prof. dr hab. med.
Waldemar Banasiak
Klinika Kardiologii, Ośrodek
Chorób Serca, 4. Wojskowy
Szpital Kliniczny, Wrocław

O tegorocznym kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC – European Society of Cardiology) w Paryżu można bez wątpienia powiedzieć dwie rzeczy. Po pierwsze, ogłoszono na nim trzy niezwykle ważne, a miejscami rewolucyjne dokumenty stanowiące najnowsze wytyczne ESC. Po drugie, patrząc na wyniki badań klinicznych, należy stwierdzić, że niezaprzeczalnym bohaterem kongresu był doustny lek przeciwzakrzepowy nowej generacji – apiksaban. Po wynikach badania ARISTOTLE (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation) apiksaban przebojem wdarł się na piedestał, na którym jak dotąd królowały dabigatran i rywaroksaban.

Na czym polega rewolucyjny charakter zmian w wytycznych? Mamy tu na myśli przede wszystkim wytyczne dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST, gdzie całkowicie przewartościowano rolę znanych już dobrze oraz dopiero wchodzących do praktyki klinicznej leków antyagregacyjnych, a także istotnie zmodyfikowano zasady szybkiej diagnostyki bólu w klatce piersiowej oraz stratyfikacji ryzyka powikłań krwotocznych.

Przybliżyliśmy również wyniki innych interesujących, także z socjoekonomicznego punktu widzenia badań. Być może uda się odpowiedzieć na pytanie, czy w skali całego globu jesteśmy dzisiaj w stanie prowadzić skuteczną farmakoterapię chorób układu krążenia. Podczas kongresu zaprezentowano re-analizy znanych już badań, takich jak SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial), EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) czy ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm). Wszystkie dostarczają nowych dowodów na korzystne działanie badanych leków (iwabradyny, eplerenonu oraz atorwastatyny) biorąc pod uwagę zarówno czas obserwacji, podgrupy pacjentów wysokiego ryzyka oraz wskaźniki jakości życia. Utwierdza to w przekonaniu o skuteczności tych sposobów leczenia oraz o staranności wykonywanych uprzednio badań.

Wytyczne dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS)

W wydawanych w ostatnich latach wytycznych ESC dostrzegamy tendencję do zamieszczania coraz większej liczby skal punktowych ułatwiających podejmowanie decyzji klinicznych. W opracowanych niedawno wytycznych dotyczących migotania przedsionków rozbudowano skalę CHADS2 (ocena ryzyka zakrzepowego) i wprowadzono skalę HAS-BLED (ryzyko powikłań krwotocznych). Podobnie w najnowszych wytycznych¹ postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS – *non-ST-elevation acute coronary syndromes*), oprócz znanej już skali GRACE, służącej do oceny ryzyka zgonu (gdzie ryzyko wysokie to >3% lub >140 pkt w odniesieniu do ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego) związanego z zespołem wieńcowym, pojawia się skala CRUSADE służąca do oszacowania ryzyka poważnych powikłań krwotocznych. Wymaga ona zastosowania kalkulatora internetowego znajdującego się na stronie www.crusadebleedingscore.org, a osiągnięcie co najmniej 40 pkt oznacza duże (>10%) ryzyko istotnych klinicznie krwawień. Pod uwagę bierze się: wyjściowy hematokryt, klirens kreatyniny oszacowany na podstawie wzoru Cockcrofta-Gaulta, częstość akcji serca, płęć, objawy niewydolności serca, obecność cukrzycy, obecność miażdżycy zatorostowej kończyn dolnych, przebyte udaru mózgu oraz wysokość skurczowego ciśnienia tętniczego krwi. Podobnie jak dla skali GRACE wytyczne nakazują wykorzystanie skali CRUSADE z siłą zaleceń IB. Stwierdzenie znacznego ryzyka krwawienia może przekładać się na wybór leku antyagregacyjnego, przeciwkrzepliwego czy rodzaju implantowanego stentu, a także ułatwia podjęcie decyzji o zastosowaniu inhibitorów pompy protonowej (innych niż omeprazol, jak podkreślają autorzy wytycznych) oraz nakazuje ściśle monitorowanie pod kątem ryzyka krwawienia.

W zalecanym postępowaniu diagnostycznym u chorego z podejrzeniem NSTEMI-ACS należy zwrócić uwagę na dwa nowe elementy. Pierwszym jest możliwość szybkiej oceny pacjenta z zastosowaniem oznaczenia troponiny o wysokiej czułości (*hsTn – high-sensitivity troponin*). W przypadku ujemnego wyniku takiego oznaczenia wyjściowo i po trzech godzinach u chorych bez nawrotu dolegliwości i z <140 pkt w skali GRACE można wykluczyć rozpoznanie ostrego zespołu wieńcowego i należy poszukiwać innej przyczyny zgłaszanych dolegliwości. Po drugie dopuszcza się, jako rekomendację klasy IIa, o jakości dowodów B, zastosowanie tomografii komputerowej naczyń wieńcowych celem wykluczenia ostrego zespołu wieńcowego u pacjentów, u których ryzyko jego wystąpienia jest niskie do pośredniego, przy prawidłowym zapisie EKG i ujemnym oznaczeniu troponin.

Najważniejsze zmiany dotyczą pozycji poszczególnych leków antyagregacyjnych. Tykagrelor w dawce wysycającej 180 mg, kontynuowany w dawce 2 × 90 mg/24 h powinien być stosowany u wszystkich pacjentów pośredniego i wysokiego ryzyka

(np. z podwyższonym stężeniem troponin), nawet u tych, których początkowo leczono kłopidogrelem. Jest to niewątpliwie zmiana rewolucyjna, dotyczy bowiem ogromnej liczby chorych i ma niebagatelne znaczenie w związku z dostępnością leku oraz jego wysoką ceną. Rekomendacja ta opiera się na wynikach badania PLATO (A Comparison of AZD6140 and Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndrome), w którym tykagrelor wpływał korzystniej niż kłopidogrel zarówno na częstość powikłań niedokrwiennych, jak i krwotocznych. Prazugrel z kolei jest wskazany (w dawce nasycającej 60 mg, a następnie 1×10 mg/24 h) tylko w grupie pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymali innego inhibitora receptorów P2Y₁₂ (jak kłopidogrel czy tykagrelor) i u których wykonano już koronarografię, uwidaczniając zmiany kwalifikujące się do plastyki wieńcowej. Wyjątkiem są chorzy, u których ryzyko powikłań krwotocznych jest wysokie, i pacjenci z innymi przeciwwskazaniami, takimi jak przebyty udar mózgu, przejściowe niedokrwienie mózgu, wiek >75 lat, waga <60 kg. Zgodnie z wynikami badania CURRENT OASIS-7 (Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions) u pacjentów, którzy nie mogą otrzymywać tykagreloru lub prazugrelu, należy przez 7 dni stosować podwojoną podtrzymującą dawkę kłopidogrelu (150 mg/24 h). Dotyczy to tylko chorych leczonych inwazyjnie.

Spośród leków przeciwkrzepliwych na pierwszym miejscu wymieniany jest fondaparinux (w dawce 2,5 mg s.c.). Na uwagę zasługuje tutaj korzystny profil bezpieczeństwa leku w kontekście możliwych powikłań krwotocznych oraz u chorych z przewlekłą chorobą nerek w 3. stadium zaawansowania (GFR 30-60 ml/min). Należy jednak pamiętać, że u pacjentów poddawanych PCI konieczne jest wstrzyknięcie dodatkowo pojedynczej dawki heparyny niefrakcjonowanej podczas zabiegu plastyki. Na drugim miejscu wymienia się enoksaparynę w dawce 1 mg/kg 2×24 h. Dopiero na trzeciej pozycji plasuje się heparyna niefrakcjonowana we wlewie i.v. pod kontrolą APTT. Alternatywą dla heparyny niefrakcjonowanej może być biwalirudyna – szczególnie wskazana w razie podwyższonego ryzyka krwawienia, ale tylko u chorych kierowanych do pilnego bądź wczesnego (<24 h) zabiegu PCI.

Wybór metody terapii (leczenie inwazyjne v. zachowawcze) zależy od ryzyka powikłań niedokrwiennych. Od wykonywania koronarografii można odstąpić na rzecz testu obciążeniowego tylko u chorych bez nawrotów dolegliwości, z prawidłowym zapisem EKG, ujemnym oznaczeniem troponin oraz niskim ryzykiem powikłań niedokrwiennych (tj. bez cukrzycy, bez niewydolności nerek, z frakcją wyrzutową lewej komory (EF) $\geq 40\%$, niskim ryzykiem w skali GRACE oraz bez uprzednio przebytych PCI lub CABG). O tym, jak szybko konieczna jest interwencja wieńcowa, również decyduje stopień ryzyka wystąpienia powikłań niedokrwiennych. Przy niestabilności hemodynamicznej lub elektrycznej wskazane jest wykonanie zabiegu w ciągu 2 h od wystąpienia objawów (strategia pilna), przy >140 pkt w skali

GRACE lub obecności zwiększonego stężenia troponin bądź dynamicznych zmian w EKG zabieg należy wykonać w ciągu 24 h (strategia wczesna). W pozostałych przypadkach koronarografia powinna być przeprowadzona w ciągu 72 h.

Wytyczne dotyczące postępowania w chorobach układu krążenia u kobiet w ciąży

Zalecenia ESC dostarczają szczegółowych instrukcji postępowania w rozmaitych chorobach układu krążenia u kobiet w ciąży, a z drugiej strony definiują szereg chorób, w których ciąża jest przeciwwskazana, bądź zwiększa ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych.²

Do bezwzględnych przeciwwskazań do zajścia w ciążę należą:

- nadciśnienie płucne niezależnie od przyczyny
- ciężka dysfunkcja skurczowa lewej komory (EF <30%, NYHA III, IV)
- przebyte kardiomiopatii połogowej z jakimkolwiek rezydualnym upośledzeniem funkcji skurczowej
- ciężka stenoza mitralna
- ciężka objawowa stenoza aortalna
- zespół Marfana z poszerzeniem średnicy aorty wstępującej >45 mm
- poszerzenie średnicy aorty >50 mm przy podejrzeniu dwupłatkowej zastawki aortalnej
- ciężka koarktacja aorty.

W wytycznych szczegółowo wymieniono również sytuacje związane z mniejszym ryzykiem, jednak zazwyczaj wymagające ścisłej kontroli kardiologicznej w czasie ciąży; w razie wątpliwości klinicznych można się do nich odnieść. Wydaje się jednak, że mają one największe znaczenie dla lekarzy na co dzień zajmujących się pacjentami z wrodzonymi wadami serca. Bardzo uniwersalne są wytyczne mówiące o leczeniu przeciwkrzepliwym u kobiet w ciąży z implantowaną mechaniczną zastawką serca. I tak, w drugim i trzecim trymestrze ciąży aż do 36. tygodnia leczeniem z wyboru są antagoniści witaminy K (VKA – *vitamin K antagonists*). Po 36. tygodniu ciąży VKA powinno się zastąpić heparyną niefrakcjonowaną (UFH – *unfractionated heparin*) pod kontrolą APTT lub heparyną drobnocząsteczkową (LMWH – *low molecular weight heparin*), ale z koniecznością regularnego (raz na tydzień) monitorowania aktywności czynnika anty-Xa (docelowo 0,8-1,2 j.m./ml w 4-6 h po podaniu leku). LMWH powinna być zastąpiona UFH na 36 h przed planowanym rozwiązaniem. Wlew UFH jest kontynuowany do 4-6 h przed porodem i ponownie włączany w 4-6 h po nim. Ma to na celu przede wszystkim zminimalizowanie ryzyka krwawienia śródczaszkowego u dziecka. Co ciekawe wytyczne wskazują na możliwość stosowania VKA również w czasie pierwszego trymestru ciąży, jednak pod warunkiem że zapotrzebowanie dobowe na warfarynę wynosi <5 mg, a na acenokumarol <2 mg, i tylko po uzyskaniu świadomej zgody pacjentki. Wiadomo bowiem, że taka terapia może

zwiększać ryzyko wad wrodzonych u płodu. Gdy te warunki nie są spełnione, alternatywę stanowią UFH lub LMWH s.c. 2 x 24 h. Nie jest jednak błędem zastosowanie heparyny u wszystkich pacjentek w pierwszym trymestrze ciąży, choć siła zaleceń w takim przypadku jest słabsza (rekomendacja klasy IIb, o jakości dowodów C). Każda sytuacja powinna być rozpatrywana indywidualnie, w ścisłym porozumieniu z ciężarną. To bowiem od jej zrozumienia problemu w dużym stopniu zależy powodzenie ciąży i to, czy uda się uniknąć powikłań, tak zakrzepowych, jak i krwotocznych. W przytaczanych wytycznych przesunięcie równowagi na stronę doustnych leków przeciwzakrzepowych u kobiet w początkowym okresie ciąży wynika z większego ryzyka potencjalnie groźnej dla życia ciężarnej (i jednocześnie płodu) zakrzepicy na sztucznej zastawce (9,2% przy stosowaniu UHF w pierwszym trymestrze, 3,9% przy stosowaniu VKA przez całą ciążę; ryzyko zgonu matki odpowiednio 4% i 2%) w porównaniu z możliwością wywołania embriopatii (2,6% przy małej dawce warfaryny i 8% przy dużej dawce).

Warto zwrócić uwagę na problem nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży. U kobiet z nadciśnieniem występującym również przed ciążą bezwzględnie należy stosować leczenie farmakologiczne przy wartościach $>150/95$ mmHg, w innych przypadkach bądź przy objawach uszkodzeń narządowych przy wartościach $>140/90$ mmHg. Kobiety, u których nadciśnienie występowało wcześniej, powinny kontynuować stosowaną farmakoterapię, z wyjątkiem inhibitorów ACE i sartanów oraz bezpośrednich inhibitorów reniny. Leczeniem z wyboru w przypadku obrzęku płuc związanego ze stanem przedrzucawkowym jest zastosowanie nitrogliceryny.

W przypadku arytmii nadkomorowych i komorowych lekami, których stosowanie jest dopuszczalne u ciężarnej, są: adenozyzna, digoksyna, metoprolol, propranolol (β -adrenolityki powinny być stosowane z ostrożnością w I trymestrze ciąży), sotalol, flekainid, werapamil, propafenon i prokainamid. Należy pamiętać, że zabieg kardiowersji elektrycznej jest bezpieczny u ciężarnej i w przypadku np. utrwalonego, stabilnego częstoskurczu komorowego ma zdecydowane pierwszeństwo przed podawaniem leków, a zwłaszcza amiodaronu, który może być stosowany tylko wyjątkowo, w przypadku niestabilnego hemodynamicznie i opornego na inne formy leczenia częstoskurczu komorowego.

Wytyczne podają również użyteczny algorytm oceny ryzyka i profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży. Wszystkie kobiety ciężarne bądź planujące ciążę powinny poddać się takiej ocenie. Profilaktyka polega na stosowaniu LMWH (podczas ciąży i do 6 tygodni po porodzie), pończoch uciskowych, wczesnym uruchamianiu oraz unikaniu odwodnienia.

Wytyczne dotyczące chorób tętnic obwodowych

W wytycznych autorzy szczegółowo opisują wskazania do leczenia operacyjnego i przeszczórnego zwężeń w różnych obsza-

rach naczyniowych. Poniżej przedstawiamy najważniejsze rekomendacje dotyczące terapii istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych oraz nerkowych.³

Wskazania do rewaskularyzacji tętnic nerkowych

– Leczenie wewnątrznaczyniowe można rozważyć przy objawowym zwężeniu miażdżycowym tętnicy nerkowej >60% (rozpoznanie takie sugerują: hipokaliemia, szmer w śródbrzuszu, nagłe pogorszenie kontroli ciśnienia tętniczego, obecność opornego bądź złośliwego nadciśnienia tętniczego, pogorszenie funkcji nerek po włączeniu inhibitora ACE lub sartanu, niewyjaśniona hipotrofia nerki w badaniu obrazowym), zwłaszcza przy współistnieniu:

- upośledzonej funkcji nerek
 - niewyjaśnionych nawracających epizodów obrzęku płuc przy zachowanej funkcji skurczowej lewej komory.
- Leczenie chirurgiczne można rozważyć w razie jednoczesowej operacji na aorcie, przy złożonej anatomii tętnic nerkowych lub po nieudanej próbie plastyki przezskórnej.

Zwraca uwagę słaba siła zaleceń dla wszystkich opisywanych procedur – rekomendacja klasy IIb. Oznacza to ściśle zindywidualizowane podejście do każdego przypadku klinicznego.

Wskazania do rewaskularyzacji tętnic szyjnych

– Bezobjawowe zwężenie tętnicy szyjnej wewnętrznej 60-99%, w doświadczonych ośrodkach pod warunkiem <3% częstości powikłań, jak zgon i udar mózgu, przy spodziewanym czasie przeżycia >5 lat:

- leczenie chirurgiczne (endarterektomia [CEA – *carotid endarterectomy*]) – IIa A
- leczenie przezskórne (angioplastyka z implantacją stentu [CAS – *carotid artery stenting*]) – IIb B.

– Objawowe zwężenie tętnicy szyjnej wewnętrznej 50-99%:

- leczenie chirurgiczne (CEA); zwężenie 70-99% – I A, zwężenie 50-69% – IIa A
- leczenie przezskórne (CAS) – w doświadczonych ośrodkach z częstością powikłań, jak zgon i udar mózgu <6% jako alternatywa dla endarterektomii (IIb B) oraz w przypadkach znacznego ryzyka związanego z CEA – IIa B.

Zwraca uwagę utrzymujący się w zaleceniach prymat CEA względem CAS, którego wykonywanie zostało jednak oficjalnie dopuszczone zarówno w grupie pacjentów objawowych, jak i bezobjawowych. Warto również zauważyć rekomendację nakazującą wykonywanie rewaskularyzacji tętnicy szyjnej jak najszybciej po przebytych udarze mózgu lub przemijającym napadzie niedokrwiennym (TIA – *transient ischemic attack*)?, tj. optymalnie do 14 dni. Decyzja o rewaskularyzacji powinna zostać podjęta przez wielodyscyplinarną grupę specjalistów (*carotid team*), w której skład wchodzi neurolog, chirurg naczyniowy oraz kardiolog interwencyjny.

Badanie ARISTOTLE – czy mamy zwycięzcę wśród nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych?

W badaniu ARISTOTLE apiksaban, nowy doustny inhibitor czynnika Xa, porównywano z tradycyjnym leczeniem przeciwkrzeplowym z zastosowaniem warfaryny.⁴ W badaniu wzięło udział ponad 18 tys. pacjentów z migotaniem przedsionków i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka udaru mózgu, których losowo przydzielono do stosowania apiksabanu w dawce 5 mg 2 × 24 h lub warfaryny (docelowy INR 2-3). Po okresie obserwacji o medianie 1,8 roku stwierdzono redukcję częstości występowania pierwotnego punktu końcowego, na który składał się udar mózgu lub epizod zatorowości obwodowej. Odnotowano również 31% redukcję częstości ciężkich krwawień i, co szczególnie ważne, zmniejszenie o 11% śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny. Należy zauważyć zmniejszenie częstości występowania udarów krwotocznych przy braku wpływu na częstość udarów niedokrwiennych w porównaniu ze stosowaniem warfaryny. Patrząc na wyniki badania w wartościach bezwzględnych, można powiedzieć, że stosując apiksaban u 1000 chorych, uniknie się 4 udarów niedokrwiennych, 15 ciężkich krwawień i 8 zgonów. Jako że apiksaban jest trzecim z nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych, których skuteczność oceniano w dużych badaniach klinicznych z randomizacją, konieczne jest porównanie ich wyników. Dabigatran w badaniu RE-LY (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy [with Dabigatran Etexilate]) stosowany był w dwóch dawkach – 110 mg i 150 mg dwa razy dziennie w populacji chorych z migotaniem przedsionków i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka udaru mózgu (podobnie jak w badaniu ARISTOTLE).⁵ Podawanie większej dawki leku prowadziło do zmniejszenia częstości udarów i zatorów obwodowych (w tym udarów niedokrwiennych, czego nie odnotowano w badaniach z apiksabanem i rywaroksabanem, przy podobnej częstości krwawień, natomiast stosowanie mniejszej dawki wiązało się z redukcją krwawień przy podobnej częstości udarów i zatorów obwodowych. W badaniu ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibitor Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) rywaroksaban w podobnym stopniu jak warfaryna zmniejszała częstość epizodów niedokrwiennych (udar mózgu lub zatorowość obwodowa) zdecydowanie jednak wyprzedzała ją pod względem bezpieczeństwa wyrażonego częstością powikłań krwotocznych – zwłaszcza wewnątrzczaszkowych.⁶ W badaniu ARISTOTLE po raz pierwszy udało się wykazać pozytywny wpływ leku na częstość występowania zarówno epizodów ośrodkowych, jak i powikłań krwotocznych. Po raz pierwszy odnotowano również zmniejszenie śmiertelności całkowitej. Z drugiej strony zwróćmy uwagę, że porównywane populacje z omawianych trzech badań istotnie różniły się pod względem profilu ryzyka (najwyższe w badaniu ROCKET-AF), dawkowania leków (raz lub dwa razy dziennie) i kontroli INR w grupie leczonej warfaryną (najlepsza w badaniu RE-LY).

Bez wątplenia nowe leki zmieniają zasady doustnego leczenia przeciwzakrzepowego. Czy acenokumarol i warfaryna odejdą w zapomnienie? Wydaje się, że u pacjentów, którzy przez wiele lat z dobrym efektem stosowali VKA i u których INR jest stabilny, można kontynuować taką formę terapii. Nowe leki powinny być zarezerwowane dla chorych zaczynających leczenie oraz dla tych, dla których inne formy terapii z różnych powodów są uciążliwe lub wręcz niebezpieczne. Który z nowych leków wybrać? Przy braku badań bezpośrednio porównujących opisane wyżej leki trudno jednoznacznie odpowiedzieć na to pytanie, a zdrowy rozsądek podpowiada odroczenie categorycznych decyzji do czasu uzyskania większej liczby przekonujących danych naukowych.

Badanie PURE – rola czynników socjoekonomicznych w prewencji wtórnej

Badanie PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) stanowi bardzo obszerną, bo dotyczącą 153 tys. pacjentów, analizę farmakoterapii prowadzonej u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub po przebytych udarze mózgu.⁷ Badaniem objęto kraje z całego globu, które według zamożności podzielono na 4 grupy. Do krajów o wysokim dochodzie zaliczono np. Szwecję i Kanadę, o średnio-wysokim – Brazylię, Polskę czy Turcję, średnioniskim – Chiny, Kolumbię, Iran, a niskim – Indie, Pakistan czy Zimbabwe. Nie jest zaskoczeniem, że w krajach uboższych, z niedofinansowanymi systemami ochrony zdrowia, znacząco rzadziej stosowano leki o udowodnionej skuteczności. Dla przykładu 80% pacjentów z krajów o niskim dochodzie nie przyjmowało żadnych leków, a tylko 8% przyjmowało leki antyagregacyjne. Bardziej istotne, bo dotyczące również krajów rozwiniętych, są różnice w częstości stosowania leków pomiędzy rejonami wiejskimi i miejskimi. Dotyczy to wszystkich badanych grup leków, tj. leków antyagregacyjnych, statyn, β -adrenolityków, inhibitorów ACE i sartanów oraz innych leków hipotensyjnych. Oprócz uwarunkowań ekonomicznych, które odpowiadają za ok. 2/3 w zmienności w stosowaniu opisanych leków, istnieją również czynniki osobnicze jak wiek, płeć, wykształcenie, palenie papierosów, masa ciała czy obecność schorzeń współistniejących, które wpływają na częstość przyjmowania leków. Obraz, który wyłania się z badania PURE, jest bardzo niepokojący. Okazuje się, że głównie ze względów ekonomicznych skuteczne leczenie chorych obciążonych szczególnym ryzykiem powikłań nie jest w chwili obecnej możliwe. Jest to o tyle zastanawiające, że dotyczy również powszechnie dostępnych i tanich leków antyagregacyjnych (kwas acetylosalicylowy), a także statyn i leków hipotensyjnych dostępnych w postaci tańszych preparatów generycznych. Wskazuje to na fakt, że oprócz braków finansowych mamy do czynienia z ogromną luką edukacyjną, a także z brakiem zadawalających rozwiązań systemowych. Przynajmniej jeden z tych elementów możemy modyfikować na co dzień w naszej praktyce lekarskiej.

Badanie EMPHASIS-HF – triumfalny marsz eplerenonu

Wyniki badania klinicznego EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Fa-

ilure) zostały ogłoszone podczas kongresu American College of Cardiology/American Heart Association w 2010 r.,⁸ natomiast podczas tegorocznego kongresu ESC opublikowano jego analizę dotyczącą podgrup pacjentów wysokiego ryzyka.⁹ Wiadomo, że w praktyce klinicznej obecność czynników takich jak starszy wiek, niskie ciśnienie tętnicze, brak zabezpieczenia kardiowerterem-defibrylatorem, niewydolność nerek oraz cukrzyca, warunkuje niestosowanie antagonistów aldosteronu. Ocenia się, że tylko około 50% pacjentów, którzy kwalifikują się do takiej formy terapii, rzeczywiście ją otrzymuje. Dlatego tak ważne są wyniki opisywanej analizy zogniskowanej właśnie na subpopulacjach wysokiego ryzyka. W grupach tych niestety mamy do czynienia ze swoistym paradoksem terapeutycznym, który wyraża się mniejszą intensywnością leczenia mimo obecności istotniejszych wskazań.

Okazało się, że eplerenon podawany chorym z EF <30% (lub <35%, jeśli czas trwania zespołu QRS wynosi >130 ms), z niewydolnością serca w klasie czynnościowej NYHA II, skutecznie zmniejszał częstość występowania pierwotnego punktu końcowego i jego poszczególnych składowych, tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu niewydolności krążenia, nie tylko w całej kohorcie badania EMPHASIS-HF, ale również w następujących podgrupach pacjentów:

- pacjenci ≥ 75 . r.ż. – redukcja o 34%
- chorzy na cukrzycę – redukcja o 46%
- pacjenci z szacowanym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/kg – redukcja o 38%
- pacjenci ze skurczowym ciśnieniem tętniczym <123 mmHg – redukcja o 37%.

Jest więc oczywiste, że chorzy ci odniosą korzyść ze stosowania eplerenonu pod warunkiem skrupulatnego monitorowania parametrów nerkowych i stężenia potasu. Wydaje się, że przynajmniej jeśli chodzi o pacjentów z cukrzycą stosowanie eplerenonu jest korzystniejsze niż spironolaktonu, nie tylko ze względu na źle tolerowane efekty hormonalne spironolaktonu, ale również z powodu pogarszania przez ten lek funkcji śródbłonna oraz parametrów wyrównania metabolicznego (wzrost HbA_{1c}).

Badanie dal-VESSEL – w poszukiwaniu świętego Graala w leczeniu dyslipidemii

Poszukiwanie leków zwiększających stężenie cholesterolu HDL w surowicy stanowi we współczesnej kardiologii bardzo atrakcyjny kierunek badań. Jak dotąd badania nad lekami z grupy inhibitorów białka przenoszącego estry cholesterolu (CETP – *cholesterol ester transfer protein*) dawały niejednoznaczne wyniki. Badania nad torcetrapibem wstrzymano z powodu negatywnego wpływu na ciśnienie tętnicze i zaburzenie gospodarki mineralokortykosteroidowej. Z kolei w badaniu DEFINE (Determining the Efficacy and Tolerability of CETP INhibition with AnacEtrapib) anacetrapib skutecznie zwiększał stężenie cholesterolu HDL bez istotnych działań niepożądanych. W badaniu dal-VESSEL oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania

dalcetrapibu (600 mg/24 h) w grupie pacjentów z chorobą wieńcową oraz wyjściowym stężeniem cholesterolu HDL w surowicy <50 mg/dl w okresie 36-miesięcznej obserwacji.¹⁰ Nie stwierdzono istotnego wzrostu ciśnienia tętniczego czy niekorzystnego wpływu terapii na funkcję śródbłonna. Obserwowano wzrost stężenia HDL o 38% bez wpływu na stężenie cholesterolu LDL. Co ciekawe w bliźniaczym badaniu dal-PLAQUE przyjmowanie dalcetrapibu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie mniejszą progresją blaszki miażdżycowej ocenianą metodą rezonansu magnetycznego.

Terapia zogniskowana na frakcji LDL cholesterolu sięga obecnie granic możliwości, wydaje się jednak, że sposoby leczenia związane z modyfikacją innych frakcji lipidowych mogą w istotny sposób dodatkowo zredukować ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Czy tak będzie, pokażą wyniki badania dal-OUTCOMES¹¹ prowadzonego u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi, w którym punktami oceny końcowej będą właśnie zdarzenia naczyniowe.

Podsumowanie

Ogłoszone podczas kongresu ESC wytyczne obfitują w praktyczne informacje, z których bez wątpienia korzystać będziemy na co dzień – zwłaszcza opiekując się pacjentami z zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST. Konieczne stanie się przyswojenie nowych skali oceny ryzyka, natomiast wprowadzenie zmian w zakresie terapii antyagregacyjnej może być utrudnione ze względu na stosunkowo niską dostępność i wysoki koszt leków nowej generacji, jak prazugrel czy tykagrelor. Zmiany dotyczą również diagnostyki, ze szczególnym uwzględnieniem wielorządowej tomografii komputerowej tętnic wieńcowych i zastosowania troponin sercowych wysokiej czułości. Ciekawe, czy w najbliższym czasie znajdą one szerokie zastosowanie na szpitalnych oddziałach ratunkowych. Spośród nowych badań klinicznych na największą uwagę zasługuje apiksaban, który za sprawą korzystnego profilu korzyści i bezpieczeństwa dołączył do dwóch bohaterów poprzednich kongresów kardiologicznych – dabigatranu i rywaroksabanu. Leki te bez wątpienia odmienią losy milionów pacjentów leczonych dotychczas antagonistami witaminy K.

Piśmiennictwo:

1. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. doi:10.1093/eurheartj/ehr236.
2. Regitz-Zagrosek V, BlomstromLundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. doi:10.1093/eurheartj/ehr218.
3. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. doi:10.1093/eurheartj/ehr211.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91.

7. Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* doi:10.1016/S0140-6736(11)61215-4
8. Zannad F, McMurray JJ, Drexler H, et al. Rationale and design of the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Eur J Heart Fail* 2010;12(6):617-22.
9. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364(1):11-21.
10. <http://www.theheart.org/article/1269195.do>
11. Schwartz GG, Olsson AG, Ballantyne CM et al. Rationale and design of the dal-OUTCOMES trial: efficacy and safety of dalcetrapib in patients with recent acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2009;158(6):896-901.