

Kongres ESC w Sztokholmie – jak zmieniły się wytyczne i co nowego w badaniach klinicznych



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

Wstęp

Zasady postępowania w kardiologii nieustannie ewoluują, dlatego regularnie wydawane są nowe i unowocześniane już istniejące wytyczne postępowania w większości chorób sercowo-naczyniowych. Jak wiadomo, wszelkie zmiany opierają się na wynikach dużych badań klinicznych z randomizacją. Wyniki takich badań, a przede wszystkim cztery nowe zbiory wytycznych przedstawiono na dorocznym kongresie European Society of Cardiology (ESC), który odbył się pod koniec sierpnia tego roku w Sztokholmie. Wytyczne dotyczą powszechnych problemów, z którymi spotyka się każdy praktykujący lekarz, jak np. migotanie przedsionków, ale też kwestii bardziej specjalistycznych, np. kwalifikacji do zabiegów implantacji układów do resynchronizacji czy postępowania u dorosłych pacjentów z wrodzonymi wadami serca. Każdy lekarz musi też znać uaktualnione rekomendacje dotyczące rewaskularyzacji wieńcowej. Jeśli chodzi o wyniki prezentowanych badań klinicznych, to zakres podejmowanych przez autorów z całego świata zagadnień jest bardzo szeroki – od zapobiegania zespołowi pokardiotomijnemu po udowadnianie skuteczności i bezpieczeństwa nowych leków przeciwzakrzepowych. Poniżej pokrótce omawiamy wyniki badań, które wydają się szczególnie interesujące i ważne z praktycznego punktu widzenia, oraz najnowsze wy-

tyczne (ich pełną treść zamieszczono na stronie internetowej ESC: www.escardio.org).

Nowe wytyczne ESC

Wytyczne dotyczące migotania przedsionków

W nowych wytycznych ogromną rolę przywiązuje się do prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych.¹ Obok poprzednio stosowanej skali CHADS₂ zaproponowano nowocześniejszą metodę pomocną w podejmowaniu decyzji i wyborze optymalnego leczenia przeciwzakrzepowego – skalę CHA₂DS₂-VASc. Oprócz wieku (≥75 lat), nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, niewydolności serca i przebycia epizodu ośrodkowego (udar lub przejściowe niedokrwienie mózgu) bierze się w niej pod uwagę występowanie choroby naczyniowej definiowanej jako przebycie zawału mięśnia sercowego, współistnienie choroby naczyń obwodowych lub obecność blaszek miażdżycowych w aorcie, płuć oraz wiek, ale w przedziale 65-74 lata (tab. 1).

Uzyskanie ≥2 pkt w tej skali stanowi wskazanie do leczenia przeciwzakrzepowego (warfaryną lub acenokumarolem), 1 pkt – to możliwość wyboru między lekiem przeciwzakrzepowym a kwasem acetylosalicylowym (w dawce 75-325 mg/24h) ze wskazaniem na terapię antagonistą witaminy K, a w przypadku 0 pkt postępowanie zakłada stosowanie kwasu acetylosalicylowego lub niewdrożenie leczenia (ze wskazaniem na drugą z tych możliwości z powodu ryzyka krwawień). W nowych wytycznych podkreślono rolę dabigatranu [lek jest już dostępny w Polsce, jednak bez wskazań kardiologicznych – przyp. red.], wskazując, że już wkrótce może się stać ważnym elementem postępowania. Dawkowanie tego bezpośredniego inhibitora trombiny (150 lub 110 mg dwa razy dziennie) uzależnia się od ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych. Skuteczność dabigatranu w migotaniu przedsionków wykazano w badaniu RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy),² choć prawdopodobnie znajdzie on zastosowanie również w innych chorobach sercowo-naczyniowych, np. w żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej, na co wskazują wyniki badania RE-COVER.³ Skalę CHADS₂ powinno się stosować jako wstępny element postępowania przy po-

Tabela 1. Skala CHA₂DS₂VASc określająca ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków

Litera	Czynnik ryzyka	Liczba punktów
C (<i>congestive heart failure/LV dysfunction</i>)	Niewydolność serca/dysfunkcja lewej komory	1
H (<i>hypertension</i>)	Nadciśnienie tętnicze	1
A (<i>aged ≥75 years</i>)	Wiek ≥75 lat	2
D (<i>diabetes mellitus</i>)	Cukrzyca	1
S (<i>stroke/TIA/TE</i>)	Przebyte udar mózgu/TIA [†] /epizod zakrzepowo-zatorowy	2
V (<i>vascular disease</i>)	Choroba naczyniowa*	1
A (<i>aged 65-74 years</i>)	Wiek 65-74 lata	1
S (<i>sex category – female</i>)	Płeć żeńska	1

[†] TIA (*transient ischemic attack*) – przemijający atak niedokrwienny

* Definiowana jako: przebyte zawał mięśnia sercowego, obecność choroby naczyń obwodowych lub blaszek miażdżycowych w aorcie.

dejmowaniu decyzji o kwalifikacji pacjenta do leczenia przeciwzakrzepowego. Jeżeli pacjent uzyska 0-1 pkt, wówczas w celu podjęcia ostatecznej decyzji o włączeniu antagonistów witaminy K należy zastosować bardziej szczegółową skalę CHA₂DS₂VASc.

Wprowadzono też nową skalę oceny nasilenia objawów związanych z migotaniem przedsionków – EHRA (European Heart Rhythm Association) (tab. 2). W przypadku objawów o nasileniu w skali EHRA ≥II, obecnych mimo kontroli częstości rytmu komór, należy rozważyć możliwość przywrócenia rytmu zatokowego. Wśród postaci migotania przedsionków oprócz istniejących już napadowej, przetrwałej i utrwalonej wyodrębniono „migotanie przetrwałe o długim czasie trwania” (>1 roku) – ma to znaczenie, jeśli po 12 miesiącach trwania arytmii przyjmuje się strategię kontroli rytmu serca.

Kolejna skala – HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly (>65), Drugs/alcohol concomitantly) – pozwala oszacować ryzyko krwawienia. Obejmuje ona: nadciśnienie tętnicze (definiowane jako ciśnienie skurczowe >160 mmHg), nieprawidłową czynność nerek (dializa, przebyte przeszczepienie nerki lub stężenie kreatyniny ≥2,3 mg/dl) lub wątroby (przewlekła choroba wątroby, stężenie bilirubiny ponaddwukrotnie przekraczające górną granicę normy, aktywność AspAT, ALAT, fosfatazy zasadowej ponadtrzykrotnie przewyższające górną granicę normy), przebyte udaru mózgu lub istotnego krwawienia (oraz obecność skazy krwotocznej czy niedokrwistości), labilne wartości INR, wiek >65. r.ż., nadużywanie alkoholu i stosowanie leków antyagregacyjnych lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tab. 3). Przy ≥3 pkt w skali HAS-BLED (co oznacza wysokie ryzyko krwawienia) konieczna jest częsta i regularna kontrola lekarska połączona z oznaczaniem wskaźnika INR. Wynik w tej skali ma niebagatelne znaczenie w wyborze postępowania u pacjentów z migotaniem przedsionków wymagających przewlekłego leczenia lekami przeciwzakrzepowymi, którzy poddawani są plastyce tętnic wieńcowych z implantacją stentów z uwagi na różny zalecany czas dodatkowego leczenia antyagregacyjnego.

Jeśli chodzi o leczenie przeciwarytmiczne, w omawianych wytycznych zwraca się uwagę na dronedaron. Ten pozbawiony cząsteczek jodu (odpowiadających za wiele działań niepożądanych amiodaronu) antagonistą kanałów sodowych, potasowych i wapniowych wykazuje też działanie adrenolityczne i jest pierwszym lekiem przeciwarytmicznym, którego skuteczność w redukcji powikłań sercowo-naczyniowych, w tym zgonów, udowodniono w badaniu ATHENA.⁴ W wytycznych dopuszcza się jego stosowanie przy współistnieniu choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego (niezależnie od obecności przerostu lewej komory) oraz u pacjentów bez strukturalnej choroby serca. Ostrożność należy zachować u pacjentów z niewydolnością serca w klasie czynnościowej NYHA I i II, a całkowicie zaniechać stosowania przy klasie NYHA III lub IV. W badaniu DIONYSOS⁵ wykazano, że dronedaron w porównaniu z amiodaronem ma mniejszą skuteczność przeciwarytmiczną.

W przypadku pacjentów bez istotnej strukturalnej choroby serca i z napadowym migotaniem przedsionków ablacja jako leczenie pierwszego rzutu otrzymała klasę wskazań IIB. U pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków oraz u tych z dodatkowymi obciążeniami sercowo-naczyniowymi terapię należy rozpocząć od leczenia przeciwarytmicznego i dopiero przy jego nieskuteczności lub nietolerancji rozważyć zabieg ablacji. Niezależnie od tego, czy podejmujemy starania o przywrócenie rytmu zatokowego, każdy pacjent z migotaniem przedsionków powinien stosować lek zwalniający częstość rytmu komór.

Wytyczne dotyczące rewaskularyzacji wieńcowej

W wytycznych usankcjonowano możliwość wykonywania zabiegu przeszłokornej rewaskularyzacji (PCI – *percutaneous coronary intervention*) w przypadku zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej lub choroby trójnaczyniowej, gdy możliwe jest też przeprowadzenie zabiegu przeszłowania aortalno-wieńcowego (CABG – *coronary artery bypass graft*). Przy wyborze metody postępowania w takim przypadku najważniejsze są: anatomia zwężeń w tętnicach wieńcowych, ryzyko ewentualnego zabiegu kardiochirurgicznego w po-

Tabela 2. Skala EHRA (European Heart Rhythm Association) określająca nasilenie objawów migotania przedsionków

Klasa EHRA	Definicja
EHRA I	Bez objawów
EHRA II	Łagodne objawy niewpływające na podejmowanie codziennych zajęć
EHRA III	Ciężkie objawy utrudniające podejmowanie codziennych zajęć
EHRA IV	Objawy całkowicie uniemożliwiające podejmowanie codziennych zajęć

równaniu z zabiegiem PCI oraz punktacja uzyskana w skali SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery),⁶ którą zaprojektowano do badania o tym samym akronimie. Pozwala ona ocenić ryzyko wystąpienia powikłań w razie wykonania zabiegu PCI. Bierze się w niej pod uwagę liczbę zwężeń, ich lokalizację i stopień złożoności. Wysoka punktacja uzyskana w skali SYNTAX wiąże się z większą częstością powikłań przy wykonywaniu PCI. W takiej sytuacji lepszym rozwiązaniem jest skierowanie chorego na zabieg CABG. Za punkt odcięcia dla choroby trójnaczyńowej przyjęto 22 pkt, a dla zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej w połączeniu z chorobą dwu- lub trójnaczyńową – 32 pkt. Co ważne, nawet przy niskiej liczbie punktów w skali SYNTAX w każdym z tych przypadków klasa zaleceń dla CABG jest wyższa niż dla zabiegu PCI.

W wytycznych podano rekomendacje dotyczące wykonywania wielorządowej tomografii komputerowej (angioTK) naczyń wieńcowych. Nie ma ona żadnego znaczenia jako badanie przesiewowe u osób bez objawów choroby niedokrwiennej serca, natomiast u pacjentów z objawami największą rolę odgrywa w grupie pośredniego i niskiego ryzyka występowania istotnych zwężeń tętnic wieńcowych (określonego na podstawie charakteru objawów, płci i obecności czynników ryzyka). W przypadku tego badania podkreśla się większą wartość prognostyczną wyniku negatywnego niż pozytywnego. Wydaje się więc, że angioTK tętnic wieńcowych należy stosować głównie u pacjentów z nietypowymi objawami, u których nie spodziewamy się obecności zaawansowanych zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych.

W dokumencie zwrócono też uwagę na nowe leki antyagregacyjne – prasugrel i tykagrelor. Można je stosować w ostrych zespółach wieńcowych z uniesieniem i bez uniesienia odcinka ST (STEMI i NSTEMI). Dodatkowo w odróżnieniu od kłopidogrelu na ich metabolizm nie wpływają niefunkcjonalne allele genów CYP2C19 i ABCB1. W grupie pacjentów z NSTEMI i dławicą niestabilną wysoką klasę zaleceń – IB – otrzymał też podawany pozajelitowo inhibitor czynnika Xa – fondaparynuks. Jest on szczególnie użyteczny ze względu na mniejsze w porównaniu z heparyną ryzyko występowania powikłań krwotocznych.

W wytycznych wyraźnie nakazuje się podjęcie wczesnej (<24 h) strategii inwazyjnej w grupie pacjentów z NSTEMI, należących do grupy wysokiego ryzyka. O kwalifikacji do tej grupy ryzyka decyduje wynik >140 pkt w skali GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events; <http://www.outcomes-umassmed.org>) i obecność dodatkowych czynników złego rokowania, tj. utrzymywanie się lub nawrót dławicy, dynamiczne zmiany odcinka ST, głębokie

deniwelacje ST w odprowadzeniach V2-V4, niestabilność hemodynamiczna, poważna arytmia komorowa. W najcięższych przypadkach interwencja powinna być wykonana w czasie nawet do 2 godzin od pierwszego kontaktu medycznego.

Szczególnie przydatne są zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów kierowanych na CABG, u których stwierdzono zwężenia w tętnicach szyjnych. To, od którego z obszarów naczyniowych należy rozpocząć leczenie inwazyjne, zależy od nasilenia objawów klinicznych związanych z każdym z nich. Rewaskularyzację naczyń szyjnych należy wykonać u pacjentów po przebyłym przejściowym niedokrwieniu mózgu lub udarze mózgu przy zwężeniu 70-99% oraz u mężczyzn po niedawno przebyłym epizodzie mózgowym przy zwężeniu 50-69%, natomiast w grupie bez powikłań neurologicznych w wywiadzie rewaskularyzację należy przeprowadzić wyłącznie u mężczyzn w przypadku obustronnego zwężenia 70-99% lub zwężenia 70-99% z towarzyszącym zamknięciem naczynia po stronie przeciwnej. W tej grupie zabiegu nie należy wykonywać, jeśli spodziewany czas przeżycia jest krótszy niż 5 lat. Dopuszcza się zarówno wykonywanie zabiegu chirurgicznej endarterektomii, jak i plastyki przezskórnej tętnic szyjnych.

Wytyczne dotyczące postępowania we wrodzonych wadach serca u dorosłych

W przypadku każdej z opisywanych wad wrodzonych, a także w odniesieniu do pacjentów po przebytych korekcyjnych zabiegach kardiologicznych i z powikłaniami wad serca, jak zespół Eisenmengera czy tętnicze nadciśnienie płucne, autorzy podają szczegółowe wytyczne dotyczące: diagnostyki, wskazań do ewentualnej interwencji zabiegowej oraz zasad dalszej obserwacji. Jest to wiedza wysoce specjalistyczna, ważna głównie dla lekarzy pracujących w ośrodkach o najwyższej referencyjności.⁷

Z uwagi na coraz częstsze stosowanie przezskórnych metod zamknięcia ubytków w przegrodzie międzyprzedsionkowej (ASD – atrial septal defect) warto przedstawić zalecenia dotyczące tej wady. W razie stwierdzenia ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej należy wykonać zabieg, gdy potwierdza się istotny przeciek. Najlepszym wskaźnikiem istotności przecieku jest stopień przeciążenia objętościowego prawej komory i opór płucny <5 j. Wooda niezależnie od objawów klinicznych. W przypadku najczęściej spotykanego ASD typu II metodę z wyboru, jeśli jest to anatomicznie możliwe, stanowi zamknięcie za pomocą okłudera implantowanego drogą przezskórną. Rozważenie interwencji jest też wskazane przy podejrzeniu zatorowości paradoksalnej, po wykluczeniu innych przyczyn, niezależnie od wielkości ASD. Zabieg

Tabela 3. Skala HAS-BLED określająca ryzyko krwawienia przy leczeniu przeciwzakrzepowym pacjentów z migotaniem przedsionków

Litera	Czynnik ryzyka	Liczba punktów
H (<i>hypertension</i>)	Nadciśnienie tętnicze [†]	1
A (<i>abnormal renal/liver function</i>)	Zaburzenie czynności nerek* lub wątroby [‡] (1 pkt za każde z nich)	1 lub 2
S (<i>stroke</i>)	Przebyty udar mózgu	1
B (<i>bleeding history or predisposition</i>)	Przebyte krwawienie [§]	1
L (<i>labile INR</i>)	Labilne wartości INR [§]	1
E (<i>elderly >65 years</i>)	Wiek >65 lat	1
D (<i>drugs/alcohol concomitantly</i>)	Nadużywanie alkoholu lub stosowanie leków antyagregacyjnych/NLPZ (1 pkt za każde z nich)	1 lub 2

[†] Skurczowe ciśnienie tętnicze >160 mmHg

* Dializa, przebyty przeszczep nerki lub stężenie kreatyniny $\geq 2,3$ mg/dl

[‡] Przewlekła choroba wątroby (np. marskość), stężenie bilirubiny $> 2 \times$ górna granica normy, stężenie AspAT, ALAT, fosfatazy zasadowej $> 3 \times$ górna granica normy

[§] Również obecność skazy krwotocznej czy niedokrwistości

[§] Niestabilne/wysokie wskaźniki INR lub $< 60\%$ z oznaczeń INR w zakresie terapeutycznym

zamknięcia można wziąć pod uwagę (klasa zaleceń IIB) przy oporze płucnym ≥ 5 j. Wooda, ale $< 2/3$ oporu systemowego lub ciśnieniu skurczowym w tętnicy płucnej $< 2/3$ systemowego skurczowego ciśnienia tętniczego (również po zastosowaniu wazodilatatora) przy stosunku przepływu płucnego do systemowego Qp/Qs $> 1,5$. Zabiegu nie można wykonać w razie rozwoju zespołu Eisenmenger. Częstość istotnych powikłań przy zabiegach przezskórnych jest znikoma i wynosi $\leq 1\%$. Po wszczęciu okludera niezbędne jest leczenie antyagregacyjne kwasem acetylosalicylowym w dawce co najmniej 100 mg/24h przez minimum 6 miesięcy.

Uaktualnienie wytycznych dotyczących terapii resynchronizującej u chorych z niewydolnością serca

Przełomowym wydarzeniem jest aktualizacja wytycznych dotyczących terapii resynchronizującej w niewydolności serca. Dotychczas była ona wskazana u pacjentów z objawami niewydolności serca w klasie czynnościowej NYHA III lub IV, z frakcją wyrzutową (EF – *ejection fraction*) $\leq 35\%$ i czasem trwania zespołu QRS ≥ 120 ms. Na podstawie wyników badania MADIT CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy)⁸ i REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction)⁹ wskazania te rozszerzono na pacjentów w klasie NYHA II, z EF $\leq 35\%$, ale z czasem trwania zespołu QRS ≥ 150 ms. Warto przypomnieć, że w badaniu MADIT CRT brało udział 1820 pacjentów z niewydolnością serca w klasie NYHA I (15%) i NYHA II (84%) o różnej etiologii, z EF $\leq 30\%$ i czasem trwania QRS ≥ 130 ms. Przydzielono ich losowo wg schematu 2:3 do implantacji samego ICD (*implantable cardioverter-defibrillator* – kardiowertera-defibrylatora) lub CRT-D (*cardiac resynchronization therapy with defibrillation* – układu do resynchronizacji z funkcją kardiowertera-defibrylatora). Po średnio 2,4 roku obserwacji względne ryzyko wystąpienia pierwotnego punktu oceny końcowej (zgon i niezakończony zgonem powikłania niewydolności serca) zmniejszyło się o 34% w grupie, w której zastosowano CRT-D. W związku z uzyskaniem bardzo dobrego wyniku badanie zakończono

przed czasem. Analiza badań MADIT CRT i REVERSE ujawniła, że największą korzyść odnoszą pacjenci z QRS trwającym ≥ 150 ms. Z tego powodu oraz z uwagi na znaczne obciążenie ekonomiczne dla systemów ochrony zdrowia przy tak powszechnym zastosowaniu CRT to właśnie kryterium odcięcia dla czasu trwania zespołu QRS przyjęto w wytycznych. Wszystkie powyższe uwagi dotyczą pacjentów z rytmem zatokowym. W przypadku utrwalonego migotania przedsionków dopuszcza się również implantację układu CRT-D (klasa zaleceń IIA) u chorych w klasie NYHA III lub IV, z EF $\leq 35\%$, czasem trwania QRS ≥ 130 ms i albo z wolną częstością rytmu komór (umożliwiającą stymulację w $\geq 95\%$), albo po ablacji węzła przedsionkowo-komorowego.

W przypadku pacjentów z niewydolnością serca i EF $\leq 35\%$ mających wskazania klasy I do implantacji stymulatora serca układ CRT należy wszczepić nie tylko przy klasycznych wskazaniach do resynchronizacji (NYHA III/IV, QRS ≥ 120 ms), lecz także przy stwierdzeniu klasy NYHA III/IV i czasu trwania zespołu QRS ≤ 120 ms oraz w klasie czynnościowej NYHA II, nawet przy QRS < 120 ms. Zalecenia te wynikają z przeświadczenia o wyjątkowo niekorzystnym wpływie izolowanej stymulacji prawokomorowej na postęp niewydolności serca.

W warunkach polskich poza znacznymi kosztami opisywanych interwencji pewien niepokój budzi niedostatek specjalistów przeszkolonych w tej metodzie leczenia, którzy implantowaliby systemy do resynchronizacji. Wykonywanie tych zabiegów wiąże się też z odpowiedzialnością za okresową kontrolę urządzeń, ich optymalizację i leczenie ewentualnych powikłań.

Istotne badania kliniczne

Badanie SHIFT – iwabradyna – nowy lek w niewydolności serca?

W badaniu SHIFT (Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine Trial) wzięło udział > 6500 chorych z 37 krajów z niewydolnością serca w klasie czynnościowej NYHA II-IV, z EF $\leq 35\%$, spoczynkową częstością rytmu serca > 70 /min,

rytmem zatokowym i po przebytej w czasie 12 miesięcy przed włączeniem do badania hospitalizacji z powodu niewydolności serca.¹⁰ Losowo przydzielono ich do grupy stosującej placebo lub leczonej iwabradyną w początkowej dawce 5 mg dwa razy dziennie. Celem było osiągnięcie częstości rytmu serca w spoczynku w zakresie 50-60/min. Wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie farmakologiczne zgodnie z obowiązującymi standardami ESC, włącznie z β -adrenolitykiem. Po średnim czasie obserwacji wynoszącym 23 miesiące stwierdzono istotną, 18% redukcję występowania pierwotnego złożonego punktu oceny końcowej obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizację z powodu niewydolności serca. W analizie podgrup skuteczność leczenia wykazano u pacjentów z częstością rytmu serca ≥ 77 /min. Iwabradyna poprzez wybiórcze hamowanie prądu If, kluczowego w funkcjonowaniu węzła zatokowego, ma wyłącznie działanie chronotropowe bez negatywnego wpływu na inne parametry hemodynamiczne. Lek ten był bardzo dobrze tolerowany mimo jednoczesnego stosowania β -adrenolityku. Pewne wątpliwości może budzić to, że tylko 49% uczestników badania przyjmowało co najmniej połowę docelowej dobowej dawki β -adrenolityku. W związku z tym rodzi się pytanie, czy wyniki badania byłyby równie dobre, gdyby dawka β -adrenolityku była optymalna? Autorzy badania odpowiadają jednak, że dawki opisane w badaniu SHIFT są bardzo zbliżone do tych stosowanych w codziennej praktyce klinicznej, gdzie z różnych powodów nie jest możliwe ich zwiększenie. Co więcej, jak udowodniono w metaanalizie 23 badań obejmującej >19 000 pacjentów, korzyść pod postacią redukcji umieralności wynika nie z dawki β -adrenolityku, ale ze stopnia zwolnienia częstości rytmu serca.¹¹ Poza tym obserwowano (również w badaniu SHIFT), że zwiększanie dawki β -adrenolityku nie zawsze prowadzi do dalszej redukcji częstości rytmu. Wobec powyższego wydaje się, że iwabradyna będzie odgrywać istotną rolę w terapii niewydolności serca. Nie jest to lek dla wszystkich, lecz dla chorych z rytmem zatokowym, którzy nie osiągają zadowalająco wolnej częstości rytmu serca mimo przyjmowania dużych dawek β -adrenolityku lub gdy z różnych przyczyn nie można stosować takich dawek. Co ważne, redukcja częstości występowania pierwotnego punktu oceny końcowej w badaniu SHIFT wynosiła aż 3% przy zwolnieniu częstości rytmu serca tylko o jedno uderzenie na minutę.

Badanie ART – czy lepsze jest wrogiem dobrego?

Od ponad 20 lat CABG z zastosowaniem przeszła tętniczego jest skuteczniejsze od wszczęcia wyłącznie przeszła żylnych. Dotychczas nie było jednak jasne, czy istnieje różnica w występowaniu powikłań sercowo-naczyniowych, jeśli porównać zabieg z zastosowaniem jednej i dwóch tętnic piersiowych wewnętrznych. Na to pytanie miało odpowiedzieć badanie ART (Arterial Revascularization Trial). Do grup, w których zastosowano jedno i dwa przeszła tętnicze, przydzielono losowo 3102 chorych poddawanych CABG w 7 krajach. Podczas Kongresu ESC w Sztokholmie przedstawiono wyniki po 12 miesiącach obserwacji.¹² Nie stwierdzono istotnych różnic, jeśli chodzi o częstość występowania zgonów ogółem, zgonów z przyczyn sercowych, udarów mózgu, zawałów mięśnia sercowego czy ko-

nieczności ponownej rewaskularyzacji wieńcowej. Prześlowanie z użyciem dwóch tętnic wiązało się jednak z nieznacznie dłuższym czasem zabiegu, pobytu w szpitalu, wentylacji mechanicznej i powrotu do zdrowia. Były to jednak różnice nieistotne statystycznie. Warto zaznaczyć, że 16% pacjentów przydzielonych do wszczęcia dwóch przeszła miało z przyczyn technicznych wykonany tylko jeden pomost tętniczy. Dodatkowo obserwowano nieco zwiększone (1,9 v. 1,3%) ryzyko konieczności rekonstrukcji mostka związane z zastosowaniem dwóch przeszła tętnicznych. W związku z powyższym można przyjąć, że operowanie z użyciem dwóch tętnic piersiowych wewnętrznych wydaje się bezpieczne (choć nie zawsze możliwe do wykonania z przyczyn technicznych), ale nie lepsze od standardowego sposobu postępowania. Ostateczne wyniki badania ART będą znane najwcześniej dopiero w 2015 r.

Badanie ATOLL – czy heparyna niefrakcjonowana jest niezastąpiona w STEMI?

W zawałe mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) leczonym przeskórnym najczęściej stosowanym lekiem przeciwzakrzepowym (oczywiście obok podwójnej terapii antyagregacyjnej) jest podawana dożylnie heparyna niefrakcjonowana. Wytyczne dopuszczają również stosowanie bivalirudyny i antagonistów receptorów glikoproteinowych IIb/IIIa. W odróżnieniu od zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST brak w standardach postępowania heparyn drobnocząsteczkowych (dotyczy to zespołów wieńcowych leczonych interwencyjnie). Sytuacja ta może się zmienić po opublikowaniu wyników badania ATOLL (STEMI Treated With Primary Angioplasty and Intravenous Lovenox or Unfractionated Heparin). Włączono do niego ok. 900 pacjentów, których poddano zabiegowi PCI z powodu STEMI.¹³ Losowo przydzielono ich do grupy, w której podawano heparynę niefrakcjonowaną lub enoksaparynę dożylnie (0,5 mg/kg w bolusie). Po 30 dniach nie obserwowano znamiennych różnic, jeśli chodzi o występowanie pierwotnego złożonego punktu oceny końcowej (zgon, zatrzymanie krążenia, kolejny zespół wieńcowy, pilna rewaskularyzacja, udar mózgu, zatorowość płucna lub obwodowa, niepowodzenie zabiegu PCI, istotne krwawienie). W przypadku większości drugorzędowych punktów oceny końcowej, na które składały się różne kombinacje poważnych powikłań sercowo-naczyniowych, enoksaparyna była skuteczniejsza od heparyny niefrakcjonowanej. Dla przykładu, ryzyko zgonu i zatrzymania krążenia niezakończonych zgonem w grupie leczonej enoksaparyną było o 42% niższe. Lek ten stanowi więc bardzo ciekawą alternatywę dla heparyny niefrakcjonowanej w leczonym inwazyjnie STEMI. Do jego zalet można zaliczyć: łatwość podawania (bolus zamiast ciągłego wlewu), brak konieczności monitorowania APTT (*activated partial thromboplastin time* – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji) oraz niewielki (zwłaszcza w porównaniu z bivalirudyną) koszt leczenia.

Badanie AVERROES – czy jest miejsce dla kolejnego leku przeciwzakrzepowego w migotaniu przedsionków?

Odpowiedź na to pytanie może przynieść kolejne opublikowane podczas Kongresu w Sztokholmie badanie AVERROES (Apixa-

ban versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes). Włączono do niego 5600 pacjentów z różnymi typami migotania przedsionków i o różnym ryzyku zakrzepowo-zatorowym (36% otrzymało 0-1 pkt w skali CHADS₂, 37% 2 pkt i 27% ≥3pkt), którzy z różnych powodów nie przyjmowali warfaryny. Pacjentom podawano albo doustny inhibitor czynnika Xa – apiksaban (5 mg dwa razy dziennie), albo kwas acetylosalicylowy.¹⁴ Leczenie apiksabanem było na tyle skuteczne, że badanie AVERROES zakończono wcześniej, niż planowano. Okazało się, że w grupie stosującej ten lek osiągnięto aż 54% redukcję występowania udaru mózgu lub systemowych powikłań zatorowych. Towarzyszyło temu nieistotne klinicznie zwiększenie częstości powikłań krwotocznych. Małe w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym ryzyko krwawień może wynikać ze znacznej selektywności leku będącego inhibitorem tylko jednego czynnika krzepnięcia, a nie kilku z nich jak w przypadku warfaryny. Apiksaban może więc być niezwykle użyteczny u pacjentów z migotaniem przedsionków o niskim ryzyku, którzy otrzymaliby kwas acetylosalicylowy, a także u pacjentów z grupy wyższego ryzyka, którzy z powodu np. trudności w uzyskaniu terapeutycznych wskaźników INR zaprzestali przyjmowania tradycyjnego doustnego antykoagulantu. Wciąż jednak brak kluczowego dla klinicystów bezpośredniego porównania apiksabanu z warfaryną. Wyniki takiego badania (ARISTOTLE – Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects with Atrial Fibrillation) mają być opublikowane w 2011 r.

Podczas Kongresu ESC ukazała się kolejna analiza badania RE-LY podkreślająca korzyści ze stosowania dabigatranu w porównaniu z warfaryną.¹⁵ Nawet gdy w grupie leczonej warfaryną kontrola INR była odpowiednia, dabigatran stosowany w mniejszej dawce (110 mg) nie był mniej skuteczny od warfaryny, a przyjmowany w dawce większej (150 mg) zdecydowanie od niej skuteczniejszy, jeśli chodzi o zapobieganie udarowi mózgu lub zatorowości obwodowej (pierwotny punkt oceny końcowej badania RE-LY). Podobnie wygląda kwestia powikłań krwotocznych – niezależnie od dawki dabigatranu i skuteczności leczenia przeciwzakrzepowego w grupie kontrolnej częstość istotnych krwawień w grupie leczonej dabigatranem była podobna lub nawet mniejsza niż przy przyjmowaniu warfaryny. Dabigatran jest niewątpliwie jednym z najbardziej oczekiwanych przez kardiologów i pacjentów lekiem.

Badanie COPPS – czy można zapobiegać zespołowi pokardiotomijnemu?

Zespół pokardiotomijny jest chorobą gorączkową wtórną do reakcji zapalnej ze strony osierdzia i opłucnej występującą po zabiegu kardiologicznym. Często towarzyszy mu obecność płynu w jamach osierdzia i opłucnej, ból w klatce piersiowej oraz ogólne osłabienie.

Rozwija się najczęściej w czasie 1-6 tygodni od operacji u 10-40% chorych. Jego przyczyna nie jest jednoznaczna – podejrzewa się tło autoimmunologiczne. Najgroźniejszym powikłaniem zespołu jest rozwój tamponady serca. W badaniu COPPS (Colchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome) 360 chorych poddawanych zabiegowi kardiologicznemu przydzielono losowo do leczenia kolchicyną (1 mg dwa razy dziennie pierwszego dnia, a następnie 0,5 mg dwa razy dziennie przez miesiąc) lub stosowania placebo.¹⁶ Pierwotnym punktem oceny końcowej w badaniu było wystąpienie zespołu pokardiotomijnego w czasie 12 miesięcy od randomizacji. W tym zakresie uzyskano spektakularną redukcję ryzyka względnego o 58%. Lek wystarczyło stosować u jednego na ośmiu pacjentów, by uniknąć jednego przypadku zespołu pokardiotomijnego. Częstość występowania działań niepożądanych (głównie o charakterze żołądkowo-jelitowym) była podobna w obu badanych grupach. Należy podkreślić, że podawana była stosunkowo niska dawka leku. Kolchicina może więc poza leczeniem zapalenia osierdzia znaleźć już wkrótce nowe zastosowanie, zwłaszcza na oddziałach zajmujących się terapią i rehabilitacją chorych po zabiegach kardiologicznych.

Podsumowanie

Kongres ESC w Sztokholmie to przede wszystkim cztery znakomite zbiory wytycznych ułatwiających lekarzom z całej Europy poruszanie się w meandrach współczesnej kardiologii. Uwagę zwraca częste wykorzystywanie w nich rozmaitych skal ryzyka, co niewątpliwie upraszcza podejmowanie decyzji klinicznych. Nie zwalniają jednak one od krytycznego i indywidualnego spojrzenia na każdego pacjenta. W wytycznych pojawiają się nowe leki o udowodnionej w dużych badaniach klinicznych skuteczności: dabigatran, prasugrel, tykagrelor, bivalirudyna czy dronedaron. Ciekawe wnioski płyną również z ogłoszonych podczas kongresu badań prospektywnych. Kolejne dowody na rolę częstości rytmu serca w patofizjologii chorób sercowo-naczyniowych przyniosło badanie SHIFT. Na pewno spostrzeżenia te będą wzięte pod uwagę przy publikacji kolejnych standardów ESC.

Na zakończenie nie sposób nie wspomnieć o udziale polskich kardiologów. W sumie Polacy zaprezentowali 199 prac i współprzewodniczyli 20 sesjom. Na szczególne wyróżnienie zasłużyli prof. Adam Torbicki (wiceprezydent ESC), prof. Michał Tendera (poprzedni prezydent ESC), prof. Krzysztof Narkiewicz (prezydent European Society of Hypertension [ESH]), prof. Piotr Ponikowski (prezydent Asocjacji Niewydolności Serca ESC) i doc. Dariusz Dudek. Należy mieć nadzieję, że w trakcie przyszłego Kongresu ESC, który odbędzie się w Paryżu, polscy kardiolodzy będą nie mniej aktywni.

Piśmiennictwo:

1. Camm J, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehq278.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
3. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
4. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668-78.
5. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, et al. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:597-605.
6. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularisation. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehq277.
7. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehq249.

ciąg dalszy na str. 30