



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

Podwójna dawka klopidogrelu w leczeniu pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym – wyniki badania CURRENT-OASIS 7

Na łamach *New England Journal of Medicine* oraz *Lancet* jednocześnie ukazały się długo oczekiwane wyniki badania CURRENT-OASIS 7, dotyczącego skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania podwójnej dawki klopidogrelu oraz dużej dawki kwasu acetylosalicylowego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym kierowanych do leczenia inwazyjnego (*NEJM*) oraz leczonych za pomocą angioplastyki wieńcowej (*Lancet*).

Do badania włączono ponad 25 000 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym kierowanych do leczenia inwazyjnego (blisko 600 ośrodków w 39 krajach). Uczestników badania losowo przydzielano do grupy otrzymującej podwójną dawkę klopidogrelu (dawka nasycająca 600 mg, 150 mg przez 7 kolejnych dni, a następnie 75 mg na dobę) lub dawkę standardową (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg na dobę). Następnie pacjentów przydzielano do grupy leczonej małą (75-100 mg) lub dużą dawką (300-325 mg) kwasu acetylosalicylowego (ASA). Pierwszorzędownym złożonym punktem końcowym był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu w ciągu 30 dni od randomizacji. Z badania wykluczono pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawienia, aktywnie krwawiących oraz osoby z alergią na klopidogrel lub ASA.

Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania pierwszorzędownego punktu końcowego badania między grupami stosującymi porównywane dawki klopidogrelu (4,2 vs 4,4%, HR 0,94, $p=0,30$) oraz ASA (4,2 vs 4,4%, HR 0,97, $p=0,61$). Wśród osób leczonych podwójną dawką klopidogrelu, poddanych angioplastyce wieńcowej (17 263 osoby), zaobserwowano zmniejszenie ryzyka wystąpienia zakrzepicy w stencie (1,6 vs 2,3%, HR 0,68, $p=0,001$). Odnotowano niewielki, ale istotny wzrost ryzyka dużego krwawienia w grupie leczonej podwójną dawką klopidogrelu (2,5 vs 2%, HR 1,24, $p=0,01$), bez wzrostu ryzyka tego powikłania wśród osób leczonych dużą dawką ASA (2,3 vs 2,3%, HR 0,99, $p=0,9$). Wzrost ryzyka dużych krwawień związany był przede wszystkim z częstszą koniecznością przetaczania krwi, a nie ze wzrostem krwawień zakończonych zgonem, krwawień wewnątrzczaszkowych czy krwawień związanych z operacją pomostowania aortalno-wieńcowego.

Artykuł opublikowany jednocześnie na łamach *Lancet* jest analizą podgrupy, w której wykonywano angioplastykę wieńcową (17 263 pacjentów). Wśród tych osób zastosowanie podwójnej dawki klopidogrelu związane było z obniżeniem ryzyka pierwszorzędownego punktu końcowego (3,9 vs 4,5%, HR 0,86, $p=0,039$) oraz ryzyka wystąpienia zakrzepicy w stencie (0,7 vs 1,3%, HR 0,54, $p=0,0001$). Podobnie jak w wynikach opublikowanych w *NEJM*, w omawianej podgrupie duże krwawienia występowały nieznacznie częściej u osób leczonych podwójną dawką klopidogrelu (1,6 vs 1,1%, HR 1,41, $p=0,009$), bez istotnego wpływu dawki ASA na to powikłanie.

N Engl J Med 2010; 363: 930-942

Lancet 2010; 376 (9748): 1233-1243

Dobre wyniki przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej – badanie PARTNER

Na łamach renomowanego *New England Journal of Medicine* w październiku 2010 roku ukazał się bardzo ciekawy artykuł przedstawiający pomyślne wyniki leczenia za pomocą przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej (TAVI) u pacjentów wysokiego ryzyka zabiegu chirurgicznego. Artykuł jest wynikiem zakończenia 12-miesięcznej obserwacji pacjentów włączonych do badania PARTNER (The Placement of Aortic Transcatheter Valves Trial).

Analizą objęto 358 osób z ciasną stenozą zastawki aortalnej (AVA <0,8 cm², średni gradient ≥40 mm Hg lub prędkość maksymalna ≥4 m/s), którzy ze względu na wysokie ryzyko zgonu lub trwałego uszkodzenia zdrowia nie mogli być poddani klasycznej ope-

racji kardiochirurgicznej. Z badania wykluczono osoby z zastawką dwupłatkową, bez zwapnień w obrębie zastawki aortalnej, ze świeżym zawałem serca, pacjentów wymagających rewaskularyzacji wieńcowej, z frakcją wyrzutową lewej komory <20%, z pierścieniem aortalnym <18 lub >25 mm, z ciężką niedomykalnością zastawki mitralnej lub aortalnej, z TIA lub udarem mózgu w ciągu 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania w wywiadzie oraz pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. Uczestników badania losowo przydzielano do zabiegu TAVI lub terapii standardowej (aortalna walwuloplastyka balonowa).

Po roku obserwacji pierwszorzędowy punkt końcowy badania (śmiertelność całkowita) wystąpił istotnie rzadziej wśród osób poddanych TAVI (30,7 vs 50,7%, HR 0,55, 95% CI 0,4-0,74, $p < 0,001$). Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych również była istotnie mniejsza w grupie po TAVI (20,5 vs 44,6%, HR 0,39, 95% CI 0,27-0,56, $p < 0,001$). Wykonanie TAVI zmniejszało także częstość złożonego punktu końcowego (zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, konieczności ponownej hospitalizacji – 42,5 vs 71,6%, HR 0,46, 95% CI 0,35-0,59, $p < 0,001$) oraz wpłynęło korzystnie na objawy kliniczne pacjentów, którzy przeżyli (osoby w III lub IV klasie wg NYHA – 25,2 vs 58%, $p < 0,001$). Zabieg przezskórnej implantacji zastawki aortalnej związany był jednak z podwyższonym ryzykiem udaru mózgu (deficyt neurologiczny ≥ 2 punktów w sześciostopniowej skali Rankina – 5 vs 1,1%) oraz dużych powikłań naczyniowych (16,2 vs 1,1%) w obserwacji 30-dniowej. W ocenie echokardiograficznej po roku nie stwierdzono pogorszenia funkcji wszczepionych zastawek aortalnych.

Pomyślne wiatry dla TAVI!

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1008232>

Prawidłowa praca zastawki po TAVI – obserwacja długoterminowa

W *Circulation* ukazał się artykuł, na podstawie którego możemy wnioskować o prawidłowej pracy zastawek wszczepionych przezcewnikowo w pozycję aortalną. Omawiane wyniki są podsumowaniem doświadczenia kanadyjskiego ośrodka, który jako jeden z pierwszych rozpoczął wykonywanie zabiegów TAVI. Autorzy opisują funkcjonowanie zastawek wszczepionych 70 pacjentom (55 zabiegów przez tętnicę udową, 15 zabiegów przezkoniuszkowo), którzy przeżyli >30 dni po zabiegu, a zabieg wykonano ze względu na ciasną stenozę aortalną oraz bardzo wysokie ryzyko klasycznej operacji kardiochirurgicznej. Do właściwej analizy nie włączono 11 pacjentów, którzy zmarli w ciągu 30 dni po TAVI, oraz tych, u których zabieg się nie powiódł. Średni wiek pacjentów wyniósł $84,7 \pm 7,6$ roku, a minimalny czas obserwacji – 3 lata (mediana 3,7 roku).

Do zakończenia obserwacji przeżycie wyniosło 57%, a po roku oraz 2 i 3 latach odpowiednio 81, 74 i 61%. Pacjenci nie wymagali reoperacji z wyjątkiem jednej

osoby reoperowanej z powodu zapalenia wsierdza. W obserwacji klinicznej, echokardiograficznej oraz tomograficznej nie stwierdzono strukturalnych uszkodzeń ani deformacji płatków, nie zaobserwowano pęknięć w obrębie stenów ani przemieszczenia zastawki. Gradient przezaortalny wzrósł z 10 mm Hg tuż po zabiegu do 12,1 mm Hg ($p=0,03$), a pole powierzchni zastawki nieznacznie zmniejszyło się, z $1,7 \pm 0,4 \text{ cm}^2$ do $1,4 \pm 0,3 \text{ cm}^2$ ($p < 0,01$) po 3 latach obserwacji. Niedomykalność zastawki aortalnej była śladowa lub mała u 84% pacjentów, a 3 lata po zabiegu zmniejszała się lub pozostawała bez zmian.

Na podstawie przedstawionego materiału autorzy wnioskują, że zastawka wszczepiana podczas zabiegu TAVI pełni swoją funkcję w obserwacji 3-letniej.

Circulation 2010; 122: 1319-1327

Podwójna terapia przeciwplatekowa oraz omeprazol – bezpieczne połączenie – wyniki badania COGENT

Ogłoszono oczekiwane wyniki badania COGENT (Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial). Autorzy wieloośrodkowej międzynarodowej randomizowanej próby klinicznej poznali odpowiedź na pytanie, czy istnieje istotna klinicznie interakcja między klopidogrelem a omeprazolem oraz czy stosowanie tego połączenia chroni pacjentów przed powikłaniami ze strony przewodu pokarmowego.

Analizą objęto dane 3761 pacjentów stosujących przewlekle podwójną terapię przeciwplatekową (ASA w dawce 75-325 mg oraz klopidogrel w dawce 75 mg na dobę). Uczestników badania, po uwzględnieniu wyników serologicznych zakażenia *Helicobacter pylori* oraz przewlekłego stosowania innych niż ASA niesteroidowych leków przeciwzapalnych, losowo przydzielano do leczenia omeprazolem w dawce 20 mg na dobę lub do grupy placebo. Badanie zakończono przedwcześnie ze względu na wstrzymanie finansowania przez sponsora. Mediana czasu obserwacji wyniosła 106 dni.

Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy badania odnoszący się do układu pokarmowego (jawne lub utajone krwawienie z przewodu pokarmowego, objawowa choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, perforacja przewodu pokarmowego) wystąpił istotnie rzadziej wśród osób leczonych inhibitorem pompy protonowej (1,1 vs 2,9%, HR 0,34, 95% CI 0,18-0,63, $p < 0,001$). Stosowanie omeprazolu związane było również z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia jawnego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (0,2 vs 1,2%, HR 0,13, 95% CI 0,03-0,56, $p=0,001$). Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy odnoszący się do układu krążenia (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, konieczność rewaskularyzacji, udar mózgu) wystąpił ze zbliżoną częstością w obu porównywanych grupach (4,9% w grupie omeprazolu vs 5,7% w grupie placebo, $p=0,96$). Wśród osób leczonych inhi-

bitorem pompy protonowej nieznacznie, ale istotnie częściej obserwowano biegunki (3 vs 1,8%, $p=0,01$).

Wyniki badania COGENT wskazują na brak interakcji między klopidogrelem a omeprazolem w zakresie leczenia kardiologicznego. Zastosowanie inhibitora pompy protonowej u osób przyjmujących dwa leki przeciwplatekcyjne chroni przed wystąpieniem krwawienia z przewodu pokarmowego.

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1007964>

Implantacja kardiowertera-defibrylatora w prewencji pierwotnej przynosi korzyści w obserwacji długoterminowej – analiza populacji badania MADIT II

W opublikowanym w 2002 roku w *New England Journal of Medicine* badaniu MADIT II wykazano istotne 31% zmniejszenie ryzyka zgonu po wszczepieniu kardiowertera-defibrylatora (ICD) w prewencji pierwotnej w grupie 1232 pacjentów po przebytym zawale serca z frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 30\%$. Wówczas mediana czasu obserwacji wyniosła 1,5 roku.

W opublikowanym na stronach *Circulation* artykule autorzy wskazują na utrzymujący się korzystny wpływ wszczepienia ICD w populacji wspomnianej próby klinicznej w obserwacji długoterminowej – w tym przypadku 8-letniej (mediana 7,6 roku). Analiza regresji wieloczynnikowej wskazała na utrzymującą się 34% redukcję ryzyka zgonu w grupie z wszczepionym ICD (HR 0,66, 95% CI 0,56-0,78, $p < 0,001$). Korzystny wpływ był nieznacznie silniejszy w pierwszych 4 latach obserwacji (HR 0,61, 95% CI 0,5-0,76, $p < 0,001$), jednak w latach kolejnych pozostawał istotny (HR 0,74, 95% CI 0,57-0,96, $p=0,02$).

Powyższe dane potwierdzają zasadność wszczepiania kardiowerterów-defibrylatorów w prewencji pierwotnej u pacjentów z pozawałowym uszkodzeniem miokardium.

Circulation 2010; 122: 1265-1271

Tikagrelor bezpieczny i skuteczny u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i upośledzoną funkcją nerek – subanaliza badania PLATO

W październikowym numerze *Circulation* ukazał się bardzo ciekawy z punktu widzenia klinicysty artykuł dotyczący bezpieczeństwa i skuteczności leczenia tikagrelorem pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i upośledzoną funkcją nerek. Autorzy przeprowadzili analizę subpopulacji badania PLATO, do której włączono 3237 osób z klirensem kreatyniny < 60 ml/min. Początkowo z badania PLATO dowiedzieliśmy się, że tikagrelor (dawka nasycająca 180 mg, następnie 90 mg podawane 2 razy na dobę)

w porównaniu z leczeniem klopidogrelem (dawka nasycająca 300 mg, następnie 75 mg na dobę lub kontynuacja 75 mg na dobę bez dawki nasycającej u osób przyjmujących ten lek wcześniej) zmniejsza częstość występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego badania (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu po 12 miesiącach) przy takim samym ryzyku dużych krwawień.

W podgrupie osób z przewlekłą chorobą nerek tikagrelor w porównaniu z klopidogrelem istotnie obniżył ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego badania PLATO z 22 do 17,3% (HR 0,77, 95% CI 0,65-0,9). Zmniejszenie ryzyka było wyraźniejsze niż wśród pacjentów z prawidłową funkcją nerek. Ponadto w omawianej grupie zastosowanie tikagreloru związane było ze zmniejszeniem śmiertelności całkowitej (HR 0,72, 95% CI 0,58-0,89). Nie zanotowano większej częstości dużych krwawień, krwawień zakończonych zgonem oraz krwawień niezwiązanych z zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego. W grupie leczonej tikagrelorem stwierdzono trend w kierunku wzrostu częstości krwawień niezwiązanych z zabiegiem.

Circulation 2010; 122: 1056-1067

Zamieszania wokół sibutraminy ciąg dalszy...

Wyniki badania SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome) doczekały się publikacji w *New England Journal of Medicine*. Wstępne doniesienia na temat niekorzystnego wpływu leku na układ krążenia zdecydowały o zawieszeniu pozwolenia na obrót na rynku Unii Europejskiej wszystkich preparatów zawierających sibutraminę.

Autorzy badania, do którego włączono blisko 10 000 otyłych pacjentów lub osób z nadwagą, w wieku ≥ 55 lat, z chorobą układu krążenia lub cukrzycą typu 2, postanowili uzyskać odpowiedź na pytanie o wpływ sibutraminy na układ krążenia u pacjentów wysokiego ryzyka w obserwacji długoterminowej. Wszyscy uczestnicy przez pierwsze 6 tygodni brali udział w programie wspomaganego utraty masy ciała z równoczesną farmakoterapią lekiem badanym. Następnie losowo przydzielano ich do grupy kontynuującej leczenie sibutraminą lub do grupy placebo. Średni czas leczenia wyniósł 3,4 roku.

Pierwszorzędnym złożonym punktem końcowym – czas od randomizacji do zdarzenia sercowo-naczyniowego (zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, resuscytacja po zatrzymaniu krążenia, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) – wystąpił istotnie częściej wśród osób leczonych aktywnie (11,4 vs 10%, HR 1,16, 95% CI 1,03-1,31, $p=0,02$). Spowodowane było to przede wszystkim wzrostem ryzyka wystąpienia zawału serca niezakończony zgonem (4,1 vs 3,2%) oraz udaru mózgu niezakończony zgonem (2,6 vs 1,9%), bez istotnego wpływu na śmiertelność całkowitą oraz sercowo-naczyniową.

Inhibitor zwrotnego wychwytu noradrenaliny oraz serotonininy, sibutramina, nie jest lekiem bezpiecznym w populacji osób wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

N Engl J Med 2010; 363: 905-17

Badanie CALISTO – fondaparinux skuteczny w leczeniu ostrej zakrzepicy żył powierzchownych kończyn dolnych

Na łamach *New England Journal of Medicine* opublikowano wyniki ważnego z praktycznego punktu widzenia międzynarodowego wieloośrodkowego badania CALISTO (Comparison of Arixtra in Lower Limb Superficial Vein Thrombosis with Placebo). Do omawianej randomizowanej próby klinicznej włączono 3002 pacjentów z udokumentowaną ultrasonograficznie ostrą zakrzepicą żył powierzchownych kończyn dolnych (na odcinku dłuższym niż 5 cm) bez współistniejącej zakrzepicy żył głębokich lub objawowej zatorowości płucnej. Z badania wykluczono ponadto osoby z objawami trwającymi >3 tygodni, leczone z powodu choroby nowotworowej w ciągu 6 miesięcy poprzedzających randomizację, z zakrzepicą związaną z wkłuciem naczyniowym, leczonych przeciwkrzepliwie (z wyjątkiem kwasu acetylosalicylowego), poddanych dużemu zabiegowi chirurgicznemu w ostatnich 3 miesiącach oraz pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawienia. Uczestników badania losowo przydzielano do leczenia fondaparinuxem w dawce 2,5 mg na dobę (wkłucia podskórne) lub grupy placebo. Leczenie kontynuowano przez 45 dni, czas obserwacji wyniósł 77 dni. Pierwszorzędownym złożonym punktem końcowym badania był zgon z jakiegokolwiek przyczyny, objawowa zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych, szerzenie się lub nawrót objawów zakrzepicy powierzchownej.

Przedstawiony powyżej punkt końcowy wystąpił istotnie rzadziej w grupie leczonej fondaparinuxem (0,9 vs 5,9%, RRR 85%, 95% CI 74-92, $p < 0,001$). Ponadto każda składowa pierwszorzędownego punktu końcowego, z wyjątkiem śmiertelności całkowitej (0,1% w obu grupach), była istotnie rzadsza wśród osób aktywnie leczonych. Wśród osób leczonych fondaparinuxem istotnie rzadziej dochodziło do epizodów objawowej zatorowości płucnej lub zakrzepicy żył głębokich (0,2 vs 1,3%, 95% CI 50-95, $p < 0,001$). A co najważniejsze, nie odnotowano wzrostu ryzyka krwawienia w grupie leczonej aktywnie.

Przedstawione badanie jest pierwszą próbą kliniczną, w której udowodniono korzystny wpływ farmakoterapii w grupie pacjentów z ostrą zakrzepicą powierzchownych żył kończyn dolnych. Leczenie fondaparinuxem populacji takiej jak w badaniu CALISTO powinno wejść do praktyki klinicznej.

N Engl J Med 2010; 363: 1222-1232.