



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

Genetyczny polimorfizm istotnie wpływa na rokowanie osób z zawałem mięśnia sercowego leczonych klopidogrelem

Ostatnio pojawiły się jednocześnie trzy prace dotyczące szeroko omawianego w ostatnich latach związku między polimorfizmami genetycznymi a odpowiedzią na leczenie klopidogrelem.

W badaniu opublikowanym w *New England Journal of Medicine* badano zależność między polimorfizmami genów kodujących enzymy układu cytochromu P450. Analizę genetyczną przeprowadzono wśród uczestników badania TRITON TIMI-38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction) leczonych klopidogrelem ($n=1477$). Częścią pracy była również ocena genetyczna zdrowej grupy kontrolnej ($n=162$), przyjmującej klopidogrel, w której wykonywano również oznaczenia stężenia aktywnej formy leku. Przeprowadzono analizę genów dla kilku enzymów układu cytochromu P450, które biorą udział w metabolizmie proleku, jakim jest klopidogrel, do jego aktywnej formy. Wyniki genotypowania porównano z rokowaniem pacjentów z badania TRITON.

W grupie kontrolnej osoby z co najmniej jednym allelem powodującym zmniejszenie aktywności enzymu CYP2C19 miały stężenie aktywnej formy klopidogrelu we krwi o około 1/3 mniejsze niż osoby nie posiadające w swoim genotypie takiego allelu. Zaobserwowano, że pacjenci z badania TRITON z niekorzystnym allelem mieli znacznie gorsze rokowanie niż pozostali. Złożony punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu) wystąpił u 12,1% osób z niekorzystnym genotypem oraz u 8,0% pacjentów, którzy nie mieli allelu upośledzającego funkcję CYP2C19. Oznacza to 53% więcej zdarzeń w grupie z niekorzystnym genotypem (RR=1,53; 95% CI 1,07-2,19; $p=0,01$). W grupie tej wykazano również istotnie większą liczbę każdego ze zdarzeń wchodzącego w skład złożonego punktu końcowego: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (2,0 vs 0,4%), zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem (10,1 vs 7,5%) i udaru mózgu niezakończony zgonem (0,88 vs 0,24%). U pacjentów z genotypem powodującym upośledzenie funkcji CYP2C19 i tym samym z mniejszymi osoczowymi stężeniami aktywnego metabolitu klopidogrelu częściej dochodziło do zakrzepicy w stencie (2,6 vs 0,8%). Nie zaobserwowano wpływu polimorfizmu żadnego innego badanego genu na rokowanie pacjentów.

Bardzo podobnych wniosków dostarcza również praca opublikowana w *Lancet*. Autorzy z Francji objęli badaniem 259 młodych pacjentów (w wieku <45 lat), którzy przeżyli pierwszy w życiu zawał mięśnia sercowego i byli leczeni klopidogrelem przez co najmniej miesiąc. Uczestników włączano do badania przez 12 lat (od 1 kwietnia 1996 roku do 1 kwietnia 2008 roku), a leczenie klopidogrelem rozpoczęto w lutym 1999 roku. Pierwszorządowy złożony punkt końcowy obejmował zgon, zawał mięśnia sercowego i konieczność pilnej rewaskularyzacji w trakcie terapii klopidogrelem. Wyliczona na podstawie obserwacji częstość zdarzeń na 100 osobolat wynosiła 2,89 w grupie pacjentów bez allelu zmniejszającego aktywność CYP2C19 oraz 10,9 wśród pacjentów z chociaż jednym takim allelem (heterozygoty lub homozygoty) (HR 3,69; 95% CI 1,69-8,05; $p < 0,0001$). Również zakrzepica w stencie występowała częściej w tej grupie chorych.

Szerzej temat wpływu genotypu na rokowanie u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego leczonych klopidogrelem potraktowali autorzy z innych ośrodków francuskich. Analizowali nie tylko polimorfizmy genów kodujących enzymy układu P450, ale także innych genów mogących mieć wpływ na działanie klopidogrelu (genów odpowiedzialnych za wchłanianie leku oraz kodujących receptory płytkowe). Genotypowanie oraz ocenę wpływu na rokowanie przeprowadzono u 2208 osób z zawałem mięśnia sercowego przyjmujących klopidogrel. Pierwszorządowy złożony punkt końcowy obejmował zgon, zawał mięśnia sercowego lub udar niezakończony zgonem w ciągu roku od przyjęcia pacjenta do szpitala. U chorych z co najmniej dwoma allelami upośledzającymi funkcję CYP2C19 (analizowano kilka różnych alleli) częstość występowania złożonego punktu końcowego była istotnie wyższa w niż u osób bez żadnego takiego allelu (21,5 vs 13,3%; HR 1,98; 95% CI 1,10-3,58). Istotny okazał się również w całej grupie wpływ po-

limorfizmu genu *ABCB1* (zwanego również multidrug resistance gene-1) na rokowanie, ale w analizie ograniczonej do pacjentów leczonych angioplastyką wieńcową jedynie polimorfizm *CYP2C19* zachował istotność statystyczną. Żaden z innych analizowanych genów nie miał wpływu na rokowanie w badanej grupie.

Prezentowane prace wskazują, że częsty polimorfizm genu cytochromu P450 istotnie wpływa na rokowanie pacjentów z zawałem mięśnia sercowego leczonych klopidogrelem.

N Engl J Med 2009, 10.1056/NEJMoa0809171, w druku
Lancet 2009, 10.1016/S0140-6736 (08) 61845-0, w druku
N Engl J Med 2009, 10.1056/NEJMoa0808227, w druku

Długoterminowa analiza wyników badania BASKET – gorsze rokowanie u pacjentów z większą średnicą stentów DES

Na łamach jednego z ostatnich numerów *European Heart Journal* ukazała się kolejna analiza wyników badania BASKET (BAsel Stent Kosten-Effektivitäts Trial). Tym razem autorzy postanowili ocenić długoterminowe rokowanie w zależności od rozmiaru wszczepionych stentów uwalniających lek (DES) w porównaniu do stentów metalowych (BMS). Całą grupę ($n=826$) podzielono w zależności od średnicy wszczepionego stentu na grupę z małymi stentami ($<3,0$ mm średnicy w tętnicach natywnych i $<4,0$ mm w pomostach aortalno-wieńcowych; $n=268$) oraz grupę z dużymi stentami ($\geq 3,0$ mm; $n=558$). Czas obserwacji wynosił 3 lata.

Różnica w odniesieniu do konieczności ponownej rewaskularyzacji tej samej zmiany w trakcie obserwacji była na granicy istotności statystycznej (9,9% dla DES i 13,9% dla BMS; $p=0,07$), przy czym wykazano istotną różnicę w przypadku małych stentów (10,7% dla DES vs 19,8% dla BMS; $p=0,03$) i brak korzyści w przypadku stentów większych (odpowiednio 9,5 vs 11,5%; $p=0,44$). Częstość występowania złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowych, zawał mięśnia sercowego) w całym okresie obserwacji nie różniła się między grupami osób, którym wszczepiano DES i BMS (12,7 vs 10,0%; $p=0,31$), ale porównując grupy pacjentów ze stentami o dużej średnicy wykazano istotnie więcej zdarzeń w grupie DES (13,4 vs 6,5%; $p=0,02$). Nie zanotowano takiej różnicy między stentami o małej średnicy. Po przeanalizowaniu wszystkich głównych zdarzeń sercowo-naczyniowych okazało się, że pacjenci z DES o małej średnicy charakteryzowali się istotnie lepszym rokowaniem niż pacjenci z BMS o małej średnicy (częstość zdarzeń odpowiednio 21,4 vs 37,0%; $p=0,01$); porównując grupy z dużymi DES i dużymi BMS nie obserwowano istotnej różnicy (20,9 vs 17,0%; $p=0,27$). W przypadku analizy wyłączającej pierwsze 6 miesięcy po wszczępieniu stentu (uwzględniano jedynie zdarzenia, które wystąpiły pół roku po implantacji stentu) zaobserwowano wyższą częstość zdarzeń u pacjentów z DES (9,1 vs 3,8%; $p=0,009$). Róż-

nica ta spowodowana była głównie większym odsetkiem zdarzeń w grupie ze stentem DES o dużej średnicy (9,7% dla dużych DES vs 3,1% dla dużych BMS; $p=0,006$).

European Heart Journal 2009, 30:16-24

Ramipril zapobiega nawrotom arytmii u pacjentów z izolowanym migotaniem przedsionków

Autorzy z ośrodka w Mediolanie postanowili sprawdzić, czy ramipril wpływa na częstość nawrotów migotania przedsionków u osób z izolowaną postacią tej arytmii. W badaniu uczestniczyło 62 chorych z pierwszym epizodem napadu izolowanego migotania przedsionków. Z badania wyłączono pacjentów z frakcją wyrzutową $<55\%$, z powiększoną jamą lewej komory, z wadami zastawkowymi, z przerostem lewej komory (grubość ściany lub przegrody międzykomorowej >10 mm), z większą niż śladowa niedomykalnością mitralną. Rytm zatokowy przywracano metodą kardiowersji farmakologicznej za pomocą propafenonu. Następnie uczestników randomizowano do dwóch grup: pierwsza otrzymywała ramipril w dawce 5 mg/24 h ($n=31$), druga placebo ($n=31$). W pierwszym roku obserwacji co 3 miesiące wykonywano 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera oraz dokonywano oceny klinicznej. Następnie ocenę przeprowadzano raz na pół roku.

W ciągu 3-letniego okresu obserwacji nawrót migotania przedsionków wystąpił u 3 pacjentów otrzymujących ramipril i u 10 pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,03$). U nikogo w żadnej z grup nie doszło do rozwoju nadciśnienia tętniczego lub innych kardiologicznych i pozakardiologicznych zdarzeń, które mogłyby się przyczynić do wystąpienia migotania przedsionków.

J Am Coll Cardiol 2009, 53:24-9

Brak korzyści z intensywnego leczenia cukrzycy typu 2

Na łamach *New England Journal of Medicine* ukazała się kolejna ważna publikacja dotycząca porównania intensywnego i standardowego leczenia cukrzycy. W badaniu Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) uczestniczyło 1791 osób (weteranów wojskowych) z niewłaściwie kontrolowaną cukrzycą typu 2. Średni czas od rozpoznania cukrzycy wynosił w badanej grupie 11,5 roku, u ponad 40% w momencie rozpoczęcia badania stwierdzano już zdarzenie sercowo-naczyniowe w wywiadzie. Pacjenci randomizowani byli do dwóch grup: intensywnego leczenia cukrzycy (grupa 1) i leczenia standardowego (grupa 2). Celem leczenia intensywnego było osiągnięcie stężenia hemoglobiny glikowanej mniejszego o 1,5% w porównaniu do osób leczonych standardowo. Za pierwszorzędkowy punkt końcowy badania uznano czas od rozpoczęcia badania do wystąpienia pierwszego dużego

zdarzenia sercowo-naczyniowego (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zastoinowej niewydolności serca, operacji naczyniowej, rozpoznanie nieoperacyjnej choroby wieńcowej i amputacja z powodu niedokrwienia). Mediana czasu obserwacji wynosiła 5,6 roku.

Średnie stężenie hemoglobiny glikowanej po leczeniu wynosiło 8,4% u leczonych standardowo i 6,9% w grupie leczonej intensywnie. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy wystąpił u 264 osób leczonych standardowo i u 235 chorych leczonych intensywnie ($p=0,14$). Badane grupy nie różniły się również pod względem częstości występowania żadnego z poszczególnych zdarzeń wchodzących w skład złożonego punktu końcowego. Nie zaobserwowano także różnic w śmiertelności całkowitej pomiędzy badanymi grupami ($p=0,62$) ani w odniesieniu do powikłań o charakterze mikroangiopatii. Częstość występowania działań niepożądanych (głównie hipoglikemii) była istotnie wyższa u pacjentów leczonych intensywnie (24,1 vs 17,6%; $p=0,001$).

N Engl J Med 2009, 360:129-139

Duża częstość pracy serca – czynnik ryzyka czy wskaźnik ryzyka?

W jednym z ostatnich numerów *European Heart Journal* opublikowano badanie dotyczące szeroko diskutowanego tematu związku częstości pracy serca ze śmiertelnością.

Badacze z Norwegii przeanalizowali dane z prospektywnej obserwacji prawie 380 000 osób (ponad 180 000 mężczyzn i prawie 200 000 kobiet). Badaniem objęto osoby w wieku 45-50 lat ze wszystkich rejonów Norwegii z wyłączeniem Oslo. Nie uwzględniano osób z chorobą układu sercowo-naczyniowego lub cukrzycą. W sumie przeanalizowano ponad 4 800 000 osobolat obserwacji. Średnia długość obserwacji wynosiła 12,6 roku.

Zaobserwowano istotny wzrost śmiertelności całkowitej wraz ze wzrostem spoczynkowej częstości pracy serca. Porównując mężczyzn z częstością pracy serca ≥ 95 /min vs < 65 /min ryzyko zgonu u mężczyzn było ponad 3-krotnie większe (HR 3,14; 95% CI 2,83-3,48), a w przypadku kobiet ponad 2-krotnie (HR 2,14; 95% CI 1,88-2,45). Zależność taką wykazano również w stosunku do zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgonów z powodu cho-

roby niedokrwiennej serca i udarów mózgu. Po uwzględnieniu innych czynników ryzyka (wieku, całkowitego stężenia cholesterolu, stężenia triglicerydów, rozkurczowego ciśnienia tętniczego, palenia tytoniu, aktywności fizycznej i wywiadu rodzinnego) zależność ta okazała się jednak dużo słabsza zarówno w przypadku śmiertelności całkowitej (dla mężczyzn HR 1,85; 95% CI 1,62-2,04; dla kobiet HR 1,37 95% CI 1,19-1,59), jak i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (dla mężczyzn HR 1,51; 95% CI 1,21-1,81; dla kobiet HR 0,78; 95% CI 0,53-1,15).

Jak wskazują we wnioskach autorzy, duża częstość pracy serca może być zatem wykładnikiem wysokiego ryzyka, a niekoniecznie niezależnym czynnikiem ryzyka.

Eur Heart J 2008, 29:2772-2781

Esomeprazol i pantoprazol nie wpływają na zmniejszenie aktywności przeciwplatek kłopidogrelu

W oporności na kłopidogrel, oprócz polimorfizmów genetycznych, istotne znaczenie mogą odgrywać interakcje między lekami, zwłaszcza metabolizowanymi przez cytochrom CYP2C19. Donoszono już (także na łamach *Kardiologii po Dyplomie*) o możliwym niekorzystnym wpływie omeprazolu na przeciwplatekowe działanie kłopidogrelu. Inhibitory pompy protonowej są w różnym stopniu metabolizowane przez CYP2C19. Autorzy z Wiednia postanowili sprawdzić, czy esomeprazol i pantoprazol wpływają na odpowiedź przeciwplatekową na kłopidogrel. Analizę czynności płytek przeprowadzono dwiema metodami: za pomocą cytometrii przepływową oraz urządzenia typu point-of-care.

Badaniem objęto łącznie 300 osób z chorobą wieńcową, u których wykonywano angioplastykę wieńcową. Spośród nich 152 otrzymywało pantoprazol, 74 esomeprazol, a kolejnych 74 chorych nie otrzymywało żadnego inhibitora pompy protonowej. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami leczonymi inhibitorami pompy protonowej (analizowanymi łącznie oraz osobno) a pacjentami nieotrzymującymi takiego leczenia. Leczenie esomeprazolem i pantoprazolem nie wpływało istotnie na mierzoną biochemicznie odpowiedź na kłopidogrel.

Am Heart J 2009, 157:148.e1-5