FOLIA CARDIOLOGICA

PISMO SEKCJI POLSKIEGO TOWARZYSTWA KARDIOLOGICZNEGO: CHORÓB SERCA U KOBIET, ECHOKARDIOGRAFII, ELEKTROKARDIOLOGII NIEINWAZYJNEJ I TELEMEDYCYNY, KARDIOLOGII DZIECIĘCEJ, KARDIOLOGII EKSPERYMENTALNEJ, INTERWENCJI SERCOWO-NACZYNIOWYCH, NIEWYDOLNOŚCI SERCA, REHABILITACJI KARDIOLOGICZNEJ I FIZJOLOGII WYSIŁKU, INTENSYWNEJ TERAPII KARDIOLOGICZNEJ I RESUSCYTACJI, RYTMU SERCA, WAD ZASTAWKOWYCH SERCA, FARMAKOTERAPII SERCOWO-NACZYNIOWEJ

nr **5**/tom **14**/**2019**

ISSN 2353–7752

PRACE ORYGINALNE

Right ventricular apical pacing vs. right ventricular septal pacing
Porównanie stymulacji koniuszkowej i przegrodowej prawej komory
Santosh Kumar Sinha et al.
str. 429

Pacemaker and transurethral procedures
Rozrusznik serca a zabiegi przezcewkowe
Elżbieta Borowiecka et al.
str. 439

PRACE POGLĄDOWE

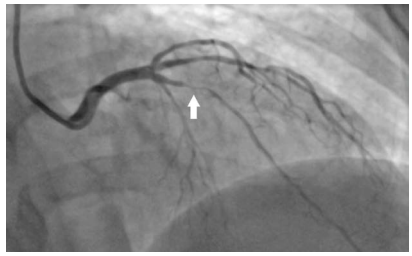
Arytmie w zajęciu prawej komory serca
Arrhythmias in right ventricle involvement
Monika Lisicka i wsp.
str. 445

Kwas acetylosalicylowy AD 2019
Acetylsalicylic acid in 2019
Filip Pawliczak, Jarosław D. Kasprzak
str. 467

ISAR-REACT 5 — czy to badanie powinno zmienić praktykę kliniczną?
ISAR-REACT 5: should this trial change clinical practice?
Małgorzata Ostrowska i wsp.
str. 483

PRACE KAZUISTYCZNE

TAP-stenting as bail-out strategy
Stentowanie techniką TAP jako metoda ratunkowa
Santosh Kumar Sinha et al.
str. 493



Embolisation of a covered stent
Migracja stentu powlekanego
Santosh Kumar Sinha et al.
str. 498

Angioplasty of venous Y-bypass-graft
Angioplastyka Y-pomostu żylnego
Piotr Szolc et al.
str. 504

KARDIOLOGIA W OBRAZACH

Anomalous coronary artery and angina pectoris
Anomalia tętnic wieńcowych a dławica piersiowa
Paweł Gać et al.
str. 509

VIA MEDICA

www.journals.viamedica.pl/folia_cardiologica

V Konferencja czasopisma FOLIA CARDIOLOGICA

Warszawa, 17–18 kwietnia 2020 roku

Przewodnicząca Komitetów Naukowego i Organizacyjnego
prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon
Redaktor Naczelna czasopisma „Folia Cardiologica"

CZASOPISMU „FOLIA CARDIOLOGICA" PATRONUJĄ SEKCJE POLSKIEGO TOWARZYSTWA KARDIOLOGICZNEGO:

CHORÓB SERCA U KOBIET, ECHOKARDIOGRAFII, ELEKTROKARDIOLOGII NIEINWAZYJNEJ I TELEMEDYCYNY, KARDIOLOGII DZIECIĘCEJ, KARDIOLOGII EKSPERYMENTALNEJ, INTERWENCJI SERCOWO-NACZYNIOWYCH, NIEWYDOLNOŚCI SERCA, REHABILITACJI KARDIOLOGICZNEJ I FIZJOLOGII WYSIŁKU, INTENSYWNEJ TERAPII KARDIOLOGICZNEJ I RESUSCYTACJI, RYTMU SERCA, WAD ZASTAWKOWYCH SERCA ORAZ FARMAKOTERAPII SERCOWO-NACZYNIOWEJ

Rejestracja oraz szczegółowe informacje na stronie internetowej:

www.cardiologica.viamedica.pl

Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej · PTK · Sekcja

ORGANIZATOR
VIA MEDICA

PATRONAT MEDIALNY
tvmed

PARTNER
ikamed.pl internetowa księgarnia medyczna

19-0298.001.011

Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.)

FOLIA CARDIOLOGICA

REDAKTOR NACZELNA/*Editor-in-Chief*
Beata Wożakowska-Kapłon (Kielce)

ZASTĘPCA REDAKTOR NACZELNEJ/*Deputy Editor*
Jacek Kubica (Bydgoszcz)

SEKRETARZ REDAKCJI/*Secretary*
Iwona Gorczyca (Kielce)

DZIAŁ „KARDIOLOGIA W OBRAZACH"/
/Section "Images in Cardiology"
Jarosław D. Kasprzak (Łódź)

DZIAŁ „NIEWYDOLNOŚĆ SERCA"/*Section "Heart Failure"*
Małgorzata Lelonek (Łódź)

DZIAŁ „KARDIOCHIRURGIA"/*Section "Cardiac Surgery"*
Ireneusz Haponiuk (Gdańsk)

DZIAŁ „ELEKTROTERAPIA"/*Section "Electrotherapy"*
Jacek Gajek (Wrocław)

DZIAŁ „DIAGNOSTYKA KARDIOLOGICZNA"/
/Section "Cardiology Investigations"
Andrzej Cacko (Warszawa)

DZIAŁ „KARDIOLOGIA I PRAWO"/
/Section "Cardiology and low"
Kamila Kocanda (Kielce)

REDAKTOR PROWADZĄCA/*Managing Editor*
Joanna Gajkowska (Gdańsk)

RADA REDAKCYJNA/*Editorial Board*
Dániel Aradi (Budapeszt, Węgry)
Iwona Cygankiewicz (Łódź, Polska)
Krzysztof J. Filipiak (Warszawa, Polska)
Stefano De Servi (Pavia, Włochy)
Sergio Dubner (Buenos Aires, Argentyna)
Mariusz Gąsior (Zabrze, Polska)
Zbigniew Gąsior (Katowice, Polska)
Piotr Hoffman (Warszawa, Polska)
Claudio Hadid (Buenos Aires, Argentyna)
Violeta Iric-Cupic (Kragujevac, Serbia i Czarnogóra)
Young-Hoon Jeong (Jinju, Korea Południowa)
Jarosław Kaźmierczak (Szczecin, Polska)
Ewa Lewicka (Gdańsk, Polska)
Gregory Lip (Birmingham, Zjednoczone Królestwo)
Grzegorz Opolski (Warszawa, Polska)
Siniša Pavlović (Belgrad, Serbia i Czarnogóra)
Lech Poloński (Zabrze, Polska)
Piotr Pruszczyk (Warszawa, Polska)
Jolanta Siller-Matula (Wiedeń, Austria)
Ilke Sipahi (Cleveland, Stany Zjednoczone)
Jerzy K. Wranicz (Łódź, Polska)
Giuseppe Specchia (Pavia, Włochy)
Waldemar Wysokiński (Rochester, Stany Zjednoczone)
Wojciech Zaręba (Rochester, Stany Zjednoczone)

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami redakcji.

„Folia Cardiologica" jest oficjalnym pismem Sekcji Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego: Chorób Serca u Kobiet, Echokardiografii, Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny, Kardiologii Dziecięcej, Kardiologii Eksperymentalnej, Interwencji Sercowo-Naczyniowych, Niewydolności Serca, Rehabilitacji Kardiologicznej i Fizjologii Wysiłku, Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Resuscytacji, Rytmu Serca, Wad Zastawkowych Serca, Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej

Folia Cardiologica, ISSN 2353–7752 (pod wcześniejszym tytułem *Folia Cardiologica Excerpta*, ISSN 1896–2475) jest czasopismem wydawanym 6 razy w roku przez wydawnictwo VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk, tel. 58 320 94 94, faks 58 320 94 60, www.journals.viamedica.pl/folia_cardiologica

Adres Redakcji: I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, ul. Grunwaldzka 45 25–736 Kielce, tel. 41 36 71 510, faks 41 36 71 396

Czasopismo (pod wcześniejszym tytułem *Folia Cardiologica Excerpta*) jest indeksowane w bazach *Crossref*, DOAJ (*Directory of Open Access Journals*), *Google Scholar, Index Copernicus* (86,40 pkt.), Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (2019 r., 20 pkt.), Polskiej Bibliografii Lekarskiej, ROAD i *Ulrich's Periodicals Directory*.

Za prenumeratę czasopisma „Folia Cardiologica" przysługuje 5 pkt. edukacyjnych*

(*na podstawie rozporządzenia ministra zdrowia z 6 października 2004 r. w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentystów; Dz.U. nr 231, poz. 2326 z 22 października 2004 r.)

Prenumerata: cena prenumeraty papierowej dla osób indywidualnych wynosi 160 zł, a dla instytucji 320 zł. Prenumerata elektroniczna jest bezpłatna. Zamówienia drogą elektroniczną: www.journals.viamedica.pl/folia_cardiologica; e-mail: prenumerata@viamedica.pl

Reklamy: Należy się kontaktować z wydawnictwem VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

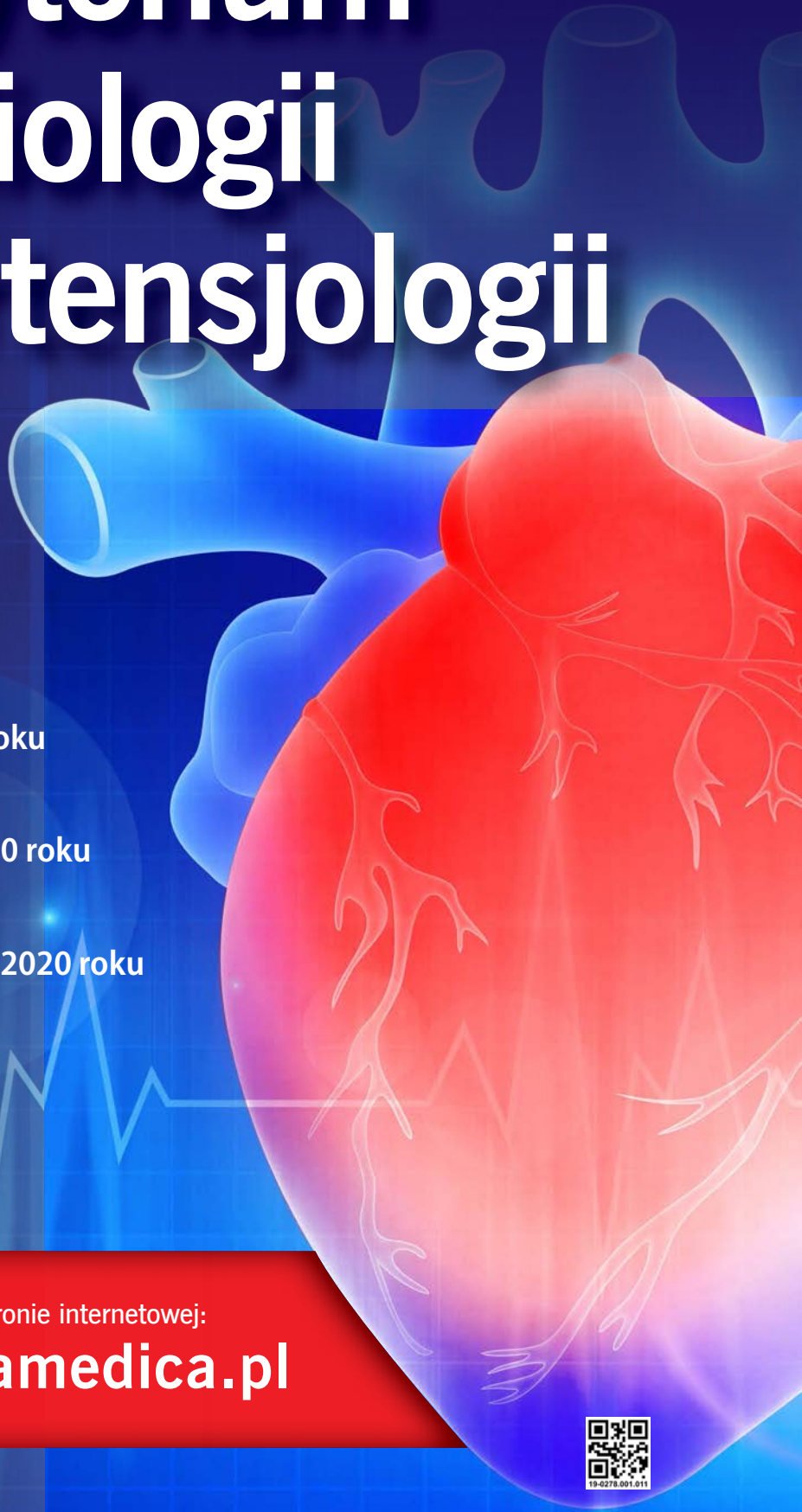
Dział Reklam: ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk, tel. 58 320 94 94, e-mail: dsku1@viamedica.pl
Za treść reklam redakcja nie ponosi odpowiedzialności.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiejkolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiejkolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie — w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane na drodze karnej.

Nota prawna: http://journals.viamedica.pl/folia_cardiologica/about/legalNote

Zasady edycji i informacje dla autorów: wszelkie informacje dotyczące zakresu tematycznego pisma, zasad deponowania prac, przebiegu procesu recenzji i publikacji tekstów zamieszczono na stronie internetowej: www.journals.viamedica.pl/folia_cardiologica

Repetytorium z Kardiologii i Hipertensjologii 2020



- **WIOSENNE**
  Warszawa, 1 marca 2020 roku
- **LETNIE**
  Sopot, 20–21 czerwca 2020 roku
- **JESIENNE**
  Warszawa, 3 października 2020 roku

Więcej informacji i rejestracja na stronie internetowej:

www.kardio.viamedica.pl

19-0278.001.011

Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.)

ORGANIZATOR

VIA MEDICA

FOLIA CARDIOLOGICA

2019, tom 14, nr 5

Spis treści/*Table of Contents*

PRACE ORYGINALNE/*ORIGINAL PAPERS*

Right ventricular apical pacing vs. right ventricular septal pacing: short- and intermediate-term effects on echocardiographic indices, left ventricular function, and clinical outcomes
Porównanie stymulacji koniuszkowej i przegrodowej prawej komory: wpływ na wskaźniki echokardiograficzne, czynność lewej komory i efekty kliniczne w obserwacji krótko- i średniookresowej
Santosh Kumar Sinha, Nasar Abdaali, Mukesh Jitendra Jha, Vikas Mishra, Mohammad Asif, Mahmodullah Razi, Ramesh Thakur, Chandra Mohan Varma, Umeshwar Pandey, Vinay Krishna 429

Pacemaker and transurethral procedures of prostate and bladder tumours: experiences at the Department of Urology, Medical University of Warsaw
Rozrusznik serca a zabiegi przezcewkowe. Doświadczenia Kliniki Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Elżbieta Borowiecka, Lidia Jureczko, Tomasz Borkowski, Piotr Kuzaka, Bolesław Kuzaka, Piotr Radziszewski 439

PRACE POGLĄDOWE/*REVIEW PAPERS*

Zaburzenia rytmu i funkcji układu autonomicznego w przebiegu ostrych i przewlekłych chorób z zajęciem prawej komory serca
Monika Lisicka, Joanna Radochońska, Piotr Bienias 445

Arrhythmias and autonomic nervous system dysfunction in acute and chronic diseases with right ventricle involvement
Monika Lisicka, Joanna Radochońska, Piotr Bienias 456

Kwas acetylosalicylowy AD 2019 — znane zalety, nowe wyzwania
Filip Pawliczak, Jarosław D. Kasprzak 467

Acetylsalicylic acid in 2019: known benefits, new challenges
Filip Pawliczak, Jarosław D. Kasprzak 475

ISAR-REACT 5 — czy to badanie powinno zmienić praktykę kliniczną?
Małgorzata Ostrowska, Piotr Adamski, Jacek Kubica 483

ISAR-REACT 5: should this trial change clinical practice?
Małgorzata Ostrowska, Piotr Adamski, Jacek Kubica 488

PRACE KAZUISTYCZNE/*CASE REPORTS*

TAP-stenting as bail-out strategy for iatrogenic dissection of left main bifurcation
Stentowanie techniką TAP jako metoda ratunkowa w jatrogennym rozwarstwieniu lewej tętnicy wieńcowej w miejscu jej rozwidlenia
Santosh Kumar Sinha, Kumar Himanshu, Sunil Tripathi, Puneet Aggarwal, Mahmodullah Razi 493

Embolisation of a covered stent during bailout of a coronary perforation — a case of double jeopardy
Migracja stentu powlekanego w czasie naprawy perforacji tętnicy wieńcowej — przypadek podwójnego zagrożenia
Santosh Kumar Sinha, Vinay Krishna, Mahmodullah Razi, Siddarth Samrat 498

Percutaneous angioplasty of venous Y-bypass-graft in patient with unstable angina: Y-bypass graft bifurcation lesions remain a challenge
Przezskórna angioplastyka Y-pomostu żylnego u pacjenta z niestabilną dławicą piersiową
Czy zwężenie bifurkacji Y-pomostu żylnego jest nadal wyzwaniem?
Piotr Szolc, Łukasz Niewiara, Elżbieta Ostrowska-Kaim, Krzysztof Żmudka, Jacek Legutko, Bartłomiej Guzik 504

KARDIOLOGIA W OBRAZACH/*IMAGES IN CARDIOLOGY*

Anomalous coronary artery as a rare cause of angina pectoris
Anomalia tętnic wieńcowych jako rzadka przyczyna dławicy piersiowej
Paweł Gać, Bartłomiej Kędzierski, Martyna Głośna, Łukasz Hajac, Rafał Poręba 509

NIEWYDOLNOŚĆ SERCA/*HEART FAILURE*

Sakubitril/walsartan dla pacjenta z ostrą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory w okresie przedwypisowym — im wcześniej, tym lepiej
Małgorzata Lelonek 510

Sacubitril/valsartan predischarge for patient in acute heart failure with reduced ejection fraction of left ventricle — the earlier, the better
Małgorzata Lelonek 516

ELEKTROTERAPIA/*ELECTROTHERAPY*

Metody zapobiegania stymulacji nerwu przeponowego u chorych z wszczepionym układem resynchronizującym
Tomasz Wcisło, Jarosław D. Kasprzak 522

Methods of preventing phrenic nerve stimulation in patients with cardiac resynchronisation therapy
Tomasz Wcisło, Jarosław D. Kasprzak 527

SPRAWOZDANIE/*REPORT*

Co nowego na Kongresie *American College of Cardiology* 2019? Nowy Orlean, 16 marca 2019 roku
Maria A. Sobczak-Kaleta, Jarosław D. Kasprzak 532

What's new at the American College of Cardiology Congress 2019? New Orleans, March 16, 2019
Maria A. Sobczak-Kaleta, Jarosław D. Kasprzak 537

KARDIOLOGIA I PRAWO/*CARDIOLOGY AND LOW*

How up-to-date does medical knowledge have to be?
Jak aktualna jest wiedza medyczna?
Kamila Kocańda 542

Folia Cardiologica 2019
tom 14, nr 5
DOI: 10.5603/FC.2019.0108
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2353–7752

Od Redaktora

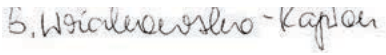
Szanowni Czytelnicy,
Drodzy Czytelnicy,

przedstawiamy Państwu przedostatni w tym roku kalendarzowym numer *Folia Cardiologica*. Dział prac oryginalnych w tym numerze wypełniają prace poświęcone elektroterapii. O tym, że stymulacja z koniuszka prawej komory jest najmniej fizjologicznym i korzystnym sposobem stymulacji oraz że stymulacja z drogi odpływu prawej komory bądź okolic przegrody wykazuje przewagę nad stymulacją z okolic koniuszka, wiadomo od dawna. Są to w dużej mierze obserwacje kliniczne. Prospektywne badania dostarczają dowodów na potwierdzenie tej tezy i praca zatytułowana „Right ventricular apical pacing vs. right ventricular septal pacing: short- and intermediate-term effects on echocardiographic indices, left ventricular function, and clinical outcomes" indyjskich Autorów z Instytutu Kardiologii w Kanpur jest jednym z takich badań. Profesor Sinha i wsp. ze wspomnianego ośrodka przydzielili losowo 467 pacjentów bez choroby strukturalnej serca, ze wskazaniami do implantacji rozrusznika serca, do dwóch grup — stymulacji jednojamowej z okolic koniuszka oraz z okolic przegrody międzykomorowej. Jakie były wyniki porównania parametrów echokardiograficznych lewej komory, efektów klinicznych, hemodynamicznych i laboratoryjnych w obu grupach można się dowiedzieć z tej pracy. W kolejnym artykule oryginalnym pod tytułem „Pacemaker and transurethral procedures of prostate and bladder tumours: experiences at the Department of Urology, Medical University of Warsaw" dr Borowiecka i wsp. dokonali analizy przebiegu terapii u 146 pacjentów ze stymulatorami serca, którzy przebyli operacje przezcewkowe resekcji gruczołu krokowego i resekcji guzów pęcherza moczowego. Zabiegi nie wiązały się z wystąpieniem powikłań pracy stymulatora.

Lekturze polecamy również prace poglądowe, między innymi opracowanie na temat roli kwasu acetylosalicylowego we współczesnej farmakoterapii kardiologicznej oraz komentarz do budzącego emocje badania ISAR-REACT 5, którego wyniki ogłoszone podczas ostatniego kongresu kardiologicznego w Paryżu ukazały się jednocześnie w prestiżowym czasopiśmie medycznym *New England Journal of Medicine*. Zapewne dyskusja dopiero się rozpoczyna, więc w przyszłości będziemy świadkami kolejnej wymiany poglądów i opinii. Opisy kazuistyczne w niniejszym numerze powstały głównie w nawiązaniu do badania hemodynamicznego, co zapewnia interesującą i różnorodną lekturę. Nie wszyscy mogliśmy uczestniczyć w obradach Kongresu *American College of Cardiology*, który w tym roku w marcu odbywał się w Nowym Orleanie i właśnie z myślą o tych Czytelnikach dr. Sobczak-Kaleta i prof. Kasprzak przygotowali sprawozdanie z tego wydarzenia, omawiając najcenniejsze doniesienia i najważniejsze sesje kongresowe. Z kolei w dziale „Kardiologia i prawo" dr Kamila Kocańda doprecyzowała obowiązki lekarza wynikające z ustawy o zawodach lekarza i dentysty w ramach świadczenia usług mających spełniać wymagania aktualnej wiedzy medycznej.

Życzę miłej lektury.

Redaktor Naczelna



prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon

XVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego

Gdańsk, 15–17 października 2020 roku

Polska Filharmonia Bałtycka im. Fryderyka Chopina
ul. Ołowianka 1

www.zjazd.ptnt.pl

17zjazdptnt@viamedica.pl

58 320 94 94

ORGANIZATOR

VIA MEDICA

Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firmfarmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowanetylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktamileczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne(Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.)

19-0290.001.011

Folia Cardiologica 2019
tom 14, nr 5, strony 429–438
DOI: 10.5603/FC.a2019.0046
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2353–7752

Right ventricular apical pacing vs. right ventricular septal pacing: short- and intermediate-term effects on echocardiographic indices, left ventricular function, and clinical outcomes

Porównanie stymulacji koniuszkowej i przegrodowej prawej komory: wpływ na wskaźniki echokardiograficzne, czynność lewej komory i efekty kliniczne w obserwacji krótko- i średniookresowej

Santosh Kumar Sinha, Nasar Abdaali, Mukesh Jitendra Jha, Vikas Mishra, Mohammad Asif, Mahmodullah Razi, Ramesh Thakur, Chandra Mohan Varma, Umeshwar Pandey, Vinay Krishna

Department of Cardiology, LPS Institute of Cardiology, G.S.V.M. Medical College, Kanpur, India

Abstract

Introduction. Right ventricular apical pacing (RVAP) has a greater 'desynchronizing effect' than pacing from the interventricular septum (RVSP) and may translate into worse outcomes in the long run. The aim of the present study was to examine the short- and intermediate-term effects of RVAP versus RVSP on echocardiographic features, left ventricular function, and clinical outcome.

Materials and methods. 467 patients between August 2014 and March 2018 without structural heart disease were prospectively randomised to RVAP (N = 226) or RVSP (N = 241) and were studied at baseline, six months, and 12 months by echocardiography, biochemically [N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP)], and clinically [six-minute walk test (6MWT)]. Left ventricular 2D strain and tissue velocity images were analysed to measure 18-segment time-to-peak longitudinal systolic strain and 12-segment time-to-peak systolic tissue velocity. **Intra**ventricular dyssynchrony was calculated using tissue Doppler velocity data by comparing the time to systolic peak velocity between segments in multiple apical views by their respective standard deviations. **Inter**ventricular dyssynchrony was measured as the temporal difference of left ventricular pre-ejection period and right ventricular pre-ejection period by pulse-wave Doppler images. All the analysis was carried out using statistical package for social service version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results. The commonest indication for pacemaker implantation was atrioventricular block (N = 311, 66.6%), followed by sinus node dysfunction (N = 138, 29.5%) and chronic bifascicular and trifascicular block (N = 18, 3.9%), with all patients receiving a single chamber pacemaker (VVI: n = 107, 22.9% and VVIR: n = 360,77.1%). There were significant differences in NT-proBNP level (410 ± 254 pg/mL vs. 370 ± 168 pg/mL, p = 0.02), 6MWT (442 ± 19 m vs. 482 ± 21 m, p = 0.01), mean QRS duration (164 ± 8.3 ms vs. 148 ± 10.6 ms, p = 0.02), intraventricular dyssynchrony (septal to lateral wall delay: 88.6 ± 24.2 ms vs. 43.7 ± 11.2 ms, p = 0.04), interventricular dyssynchrony (31.2 ± 22.8 vs. 19.4 ± ± 11.2, 0 = 0.03), end diastolic volume (78.4 ± 15.6 mL vs. 72.8 ± 14.2 mL, p = 0.04), and end-systolic volume (30.2 ± ± 13.1 mL vs. 25.6 ± 11.7 mL, p = 0.05) at the end of 12 months between RVAP and RVSP respectively, though not significantly different at six months, favouring the RVS-paced group. However, no significant difference in ejection fraction (59 ± 5% vs. 61.5 ± 3.2%, p = 0.39) and New York Heart Association class (1.29 ± 0.3 vs. 1.28 ± 0.4, p = 0.3) at six and 12 months follow up were noted.

Address for correspondence: Santosh Kumar Sinha MD, FAESC, Asst. Professor, Department of Cardiology, LPS Institute of Cardiology, G.S.V.M. Medical College, G.T. Road, Kanpur, Uttar Pradesh 208002, India, fax +91 0512 255 61 99/255 65 21, e-mail: fionasan@rediffmail.com

Conclusion. Right ventricular septal pacing was associated with a better outcome in terms of echocardiographic indices, left ventricular function, and clinical outcome compared to patients with apical pacing over an intermediate-term follow up.

Key words: right ventricular apical pacing, right ventricular septal pacing, NT-proBNP, 6-minute walk test, intraventricular dyssynchrony, interventricular dyssynchrony

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 429–438

Introduction

Since the advent of cardiac pacemakers in 1959 when Furman described the use of the transvenous route for pacemaker implantation, the right ventricular (RV) apex has been the elective site for placing endocardial pacing leads [1]. It causes electro-mechanical dyssynchrony mainly by an abnormal late activation of the lateral wall of the left ventricle (LV), thereby increasing myocardial work, myocardial oxygen consumption and subsequently heart failure, atrial fibrillation (AF), thromboembolic events and premature deaths [2–6]. In order to minimise right ventricular pacing, prolonged atrioventricular (AV) delay and minimal right ventricular pacing algorithms have been used, but this may not be possible in patients with AV conduction abnormalities or following AV node ablation. Therefore, there has been an ongoing quest to explore alternative sites to pace the right ventricle in order to minimise both **intra**ventricular and **inter**ventricular dyssynchrony. These sites have included the RV septum, His bundle (HB), para-hisian tissues, free wall, inflow tract and right ventricle outflow tract (RVOT). Of these, the RV septum has been the most explored one [7–14]. Furthermore, with the advent of screwing leads, preshaped stylets for lead positioning and Mond's modification of stylets, RV septum (RVS) is becoming the preferred site of pacing. However, trials assessing acute and medium-term haemodynamic changes with selective site pacing (SSP) have provided conflicting results, although similar in terms of long term safety and lead performance [15–17].

Material and methods

Design

This was a prospective, single-centre study conducted in the Department of Cardiology, LPS Institute of Cardiology, GSVM Medical College, Kanpur, India, from August 2014 to March 2018. 467 consecutive patients with an indication of permanent cardiac pacing with (a) sinus node dysfunction, (b) AV block, symptomatic congenital AV block, acquired symptomatic AV block, acquired asymptomatic complete heart block, symptomatic second-degree AV block regardless of its type, or (c) chronic bifascicular and trifascicular block with intermittent third-degree AV block, Type II second degree AV block and alternating bundle branch block were enrolled, in whom a pacemaker with VVVI/VVIR was implanted.

Exclusion criteria were: (a) indications of cardiac resynchronisation therapy (CRT) or implantable cardioverter-defibrillator (ICD) device; (b) those who were unable to perform a six-minute walk test (6MWT) due to musculoskeletal abnormalities, co-morbid conditions or respiratory diseases; and (c) patients with underlying left ventricular dysfunction. Enrolled patients underwent a comprehensive clinical examination and investigations including electrocardiography, cardiac enzymes, viral markers, serum electrolytes, and 2D-transthoracic echocardiography. Those patients who were finally eligible for the study were randomised blindly into two groups: either right ventricular apical pacing (the RVAP group) or right ventricular septal pacing (the RVSP group). These two groups were matched with respect to age, sex, ejection fraction, QRS duration, baseline New York Heart Association (NYHA) class, presence of arrhythmias, and mode of pacing, cardiovascular risk factors and baseline medications.

This study was undertaken with the objective of comparing QRS duration, echocardiographic features (ejection fraction, left ventricular volumes and dyssynchrony parameters), NYHA functional class, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) level and six-minute walk test (6 MWT) at baseline, and after six months and 12 months.

Permanent pacemaker implantation

All the pacemakers were implanted using either cephalic cut down or subclavian puncture and bipolar; a steroid-eluting electrode was used. For septal positioning, either a preshaped stylet (Mond stylet, St. Jude) or preshaping the stylet with primary and secondary curve was used, similar to the design suggested by Vlay [13]. In cases when we could not reach the septum directly, then the withdrawal technique was applied i.e. the stylet-lead assembly was advanced into the pulmonary artery/ RVOT and withdrawn into the RV septum. The pacing site in the ventricular septum was determined by fluoroscopy. A posteroanterior (PA) view was used to position the lead into the septum (Figure 1). A 40° right anterior oblique (RAO)/left anterior

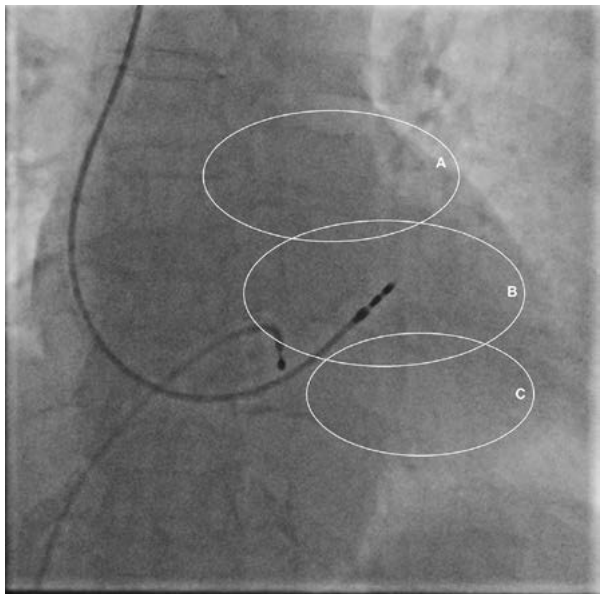


Figure 1. Typical position of lead into septum in posteroanterior view (B), right ventricle outflow tract (RVOT) (A), and apex (C)

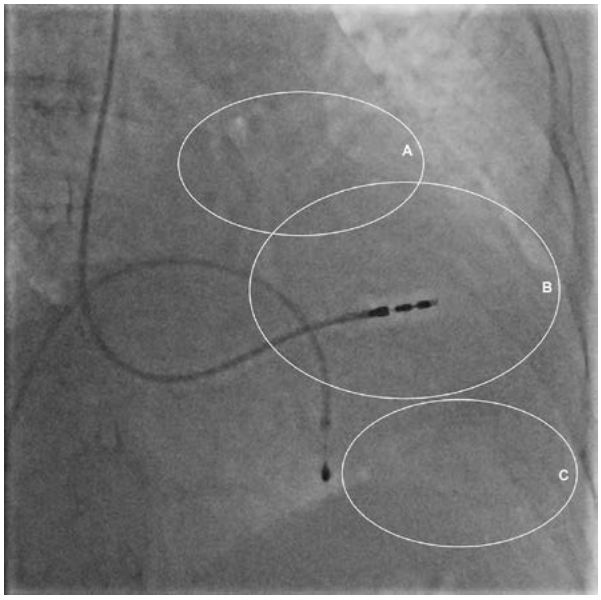


Figure 3. Typical position of lead into septum in right anterior oblique 40° view (B), right ventricle outflow tract (RVOT) (A) and apex (C)

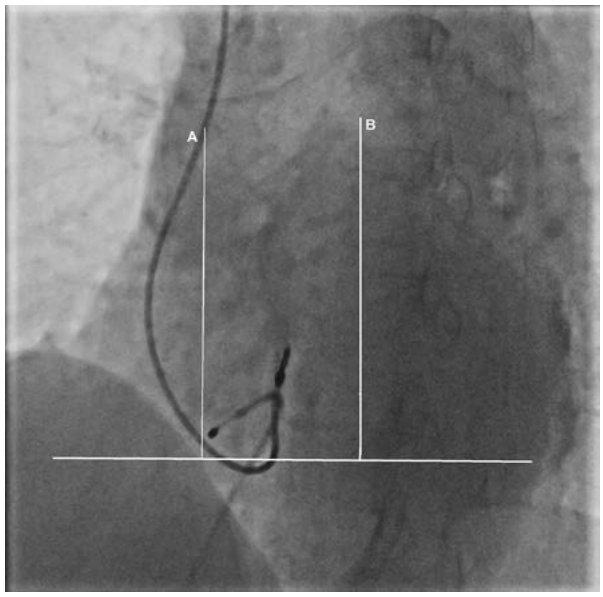


Figure 2. Typical position of lead left anterior oblique (LAO) 40° view (line A and B indicates free-wall and into septum respectively)

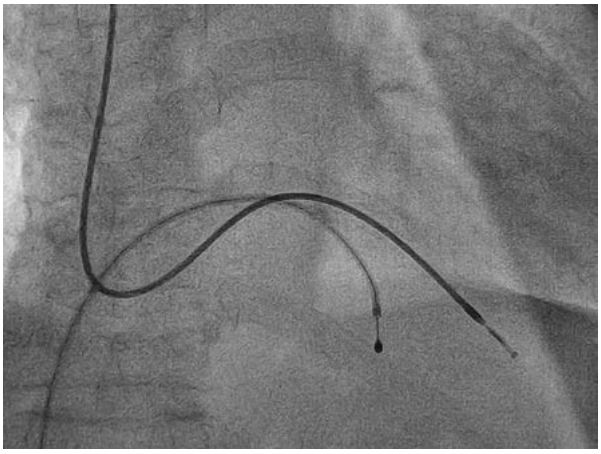


Figure 4. Posteroanterior view showing position of the passive fixation electrodes into the right ventricular apex

oblique (LAO) projection was used to prevent inadvertent positioning in the coronary sinus and great cardiac vein. Septal and free-wall sites were determined by a leftward orientation of the lead tip in the LAO 40° view as proposed by Mond (Figure 2) [18]. The septal positioning was confirmed by three fluoroscopic views: PA, LAO 40° and RAO 30° (Figure 3). In the RVAP group, the passive fixation electrodes were positioned toward the right ventricular apex which was confirmed in antero-posterior view (Figure 4). Active fixation lead was screwed into the septum under fluoroscopic guidance for septal pacing. Pacing parameters, including pacing threshold, sensitivity, lead impedance, and percentage of ventricular pacing were assessed after implantation regularly on an out-patient basis.

Echocardiographic assessment

Images were obtained by the same single investigator using an iE33 model (Philips Medical Systems,

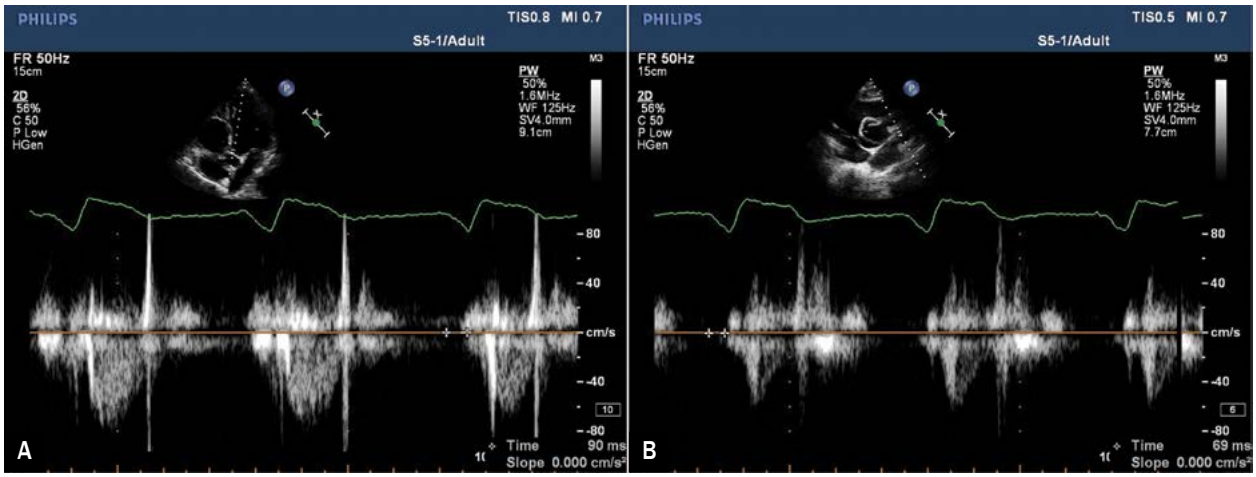


Figure 5. Calculation of pre-ejection period as time interval from onset of QRS complex to the onset of pulse-Doppler velocity curve: **A.** Left ventricular pre-ejection periods (LVPEP); **B.** Right ventricular pre-ejection periods (RVPEP)

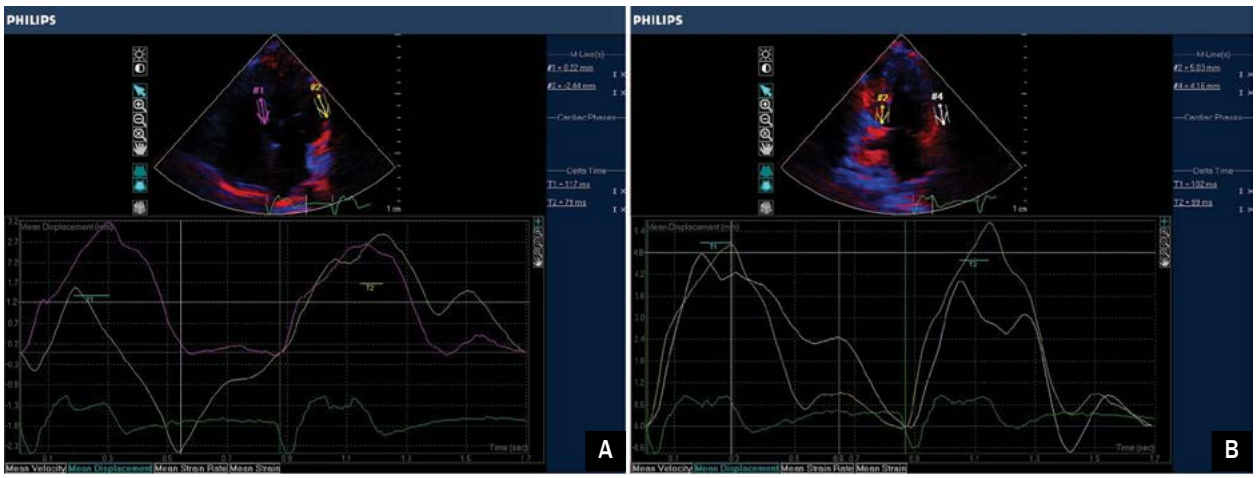


Figure 6. Intraventricular dyssynchrony among patients with right ventricular apical pacing (RVAP) by strain imaging using speckle tracking method: **A.** Septal to lateral wall delay of 117 ms in apical four-chamber view; **B.** Anterior to inferior wall delay of 102 ms in apical two--chamber view

Netherlands) with a 3.5-MHz transducer in parasternal long axis (PLAX), short-axis (PSAX) ,and apical (2-, 3-, and 4-chamber) views. Left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), end-systolic volume (LVESV) and ejection fraction (EF) were calculated using the biplane Simpson's rule. **Inter**ventricular dyssynchrony, the discordance between the times of RV and LV contraction, was assessed by measuring the interventricular mechanical delay (IVMD) using pulse-wave Doppler (PWD) images of aortic and pulmonary flow velocities. Time to onset of LV ejection and RV ejection were derived by placing pulsed-Doppler sample volume at the left ventricular outflow tract (LVOT) in apical five--chamber view and by imaging RVOT in PSAX respectively. Therefore, the LV and RV pre-ejection periods (LVPEP/ /RVPEP) were calculated as the time intervals from onset of QRS complex to the onset of pulse-Doppler velocity curve in respective views (Figure 5A, B). **Inter**ventricular dyssynchrony was derived as the difference of LVPEP and RVPEP. **Intra**ventricular dyssynchrony was calculated using tissue Doppler velocity data by comparing the time to systolic peak velocity between segments in multiple apical views (Figures 6, 7).

Analytical technique

Tissue Doppler imaging (TDI) was performed in the apical four-chamber (A4C), two-chamber (A2C) and long-axis views to image the long axis motion of the left ventricle. Myocardial regional velocity curves were constructed from the digitised images offline by using inbuilt software QLAB using the curved M-line sampling method for regional comparison, timing and function. Thus, time to peak systolic velocity was displayed for as many sub-regions

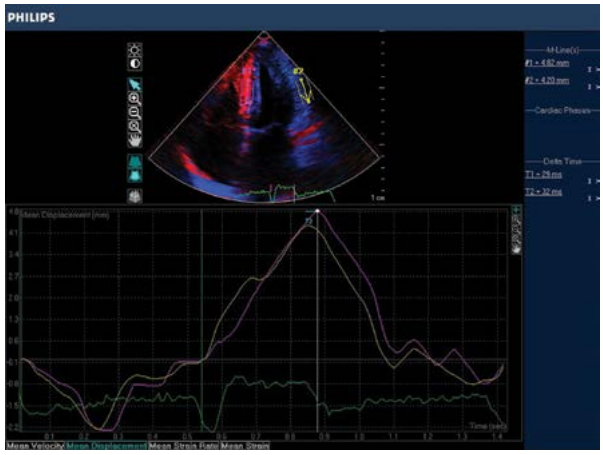


Figure 7. Intraventricular dyssynchrony among patients with RVSP by strain imaging using speckle tracking method showing delay of 32 ms between septal and lateral wall in apical four-chamber view

as required. In this way, dyssynchrony between septal to lateral, septal to posterior and anterior to inferior wall were calculated.

NT-proBNP estimation

Venous blood was withdrawn from an antecubital vein in a vaccutainer containing potassium ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA), centrifuged at 3,000 rpm (15°C for 10 min) and separated plasma was immediately assayed. Plasma natriuretic peptide concentrations were measured with a specific immunoradiometric assay for human NT-proBNP using commercially available, enzyme-linked immunoassay (Biomedica Gruppe, Austria) and reported in pg/mL. It was analysed at baseline, and at six month and 12 month follow ups.

Six-minute walk test

The 6MWT was performed indoors, along a long, flat, straight, enclosed corridor with a hard surface around 100ft in length and was marked every 3 m. The object of this test is to walk as far as possible in six minutes. The patient was instructed to walk back and forth in the corridor and was permitted to slow down, to stop, and to rest as necessary. It was explained that the goal was to walk as far as possible in six minutes and the total distance (6MWT) covered was recorded in metres. 6MWT of patient with both RVAP and RVSP was evaluated at baseline, and again at six month and 12 month follow ups.

Statistical evaluation

The continuous variables were expressed as the mean ± ± standard deviation (SD) or range, while discrete variables were expressed as frequency and percentage. The categorical variables were compared using the χ^2 test and continuous variables using either Student's *t*-test when normally distributed or Wilcoxon rank sum test when non-normally distributed. One-way analysis of variance (ANOVA) was used to compare the repeated measures of continuous variables between groups. The p-value < 0.05 was considered statistically significant. All the analysis was carried out by using statistical package for social service version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Baseline characteristics (Table 1)

A total of 467 patients had single chamber pacemaker implantation (VVI: N = 107, 22.9% and VVIR: N = 360, 77.1%) between August 2014 and March 2018 who were randomised to RVAP and RVSP. At the end of a 12 month period, data was available for 226 and 241 patients respectively, and therefore these subjects were considered enrolled in the study (Figure 8). The commonest indication for pacemaker implantation was atrioventricular block (N = 311, 66.6%), followed by sinus node dysfunction (N = 138, 29.5%) and chronic bifascicular and trifascicular block (N = 18, 3.9%).

Clinical and biochemical parameters of patients with their follow up (Table 2)

There was no significant difference among NYHA class at six months and 12 months in either group, although an insignificant fall was noted in both groups. There were significant differences in NT-proBNP level (410 ± 254 pg/mL vs. 370 ± 168 pg/mL, p = 0.02) and 6MWT (442 ± 19 m vs. 482 ± 21 m, p = 0.01) at the end of 12 months between RVAP and RVSP respectively, though there were no significant differences at six months.

Echocardiographic parameters with their follow up (Table 3)

The mean QRS duration at baseline of patients with RVAP and RVSP was 136 ± 12.8 and 126 ± 13.7 ms respectively, becoming 160 ± 8.3 ms and 146 ± 10.6 ms respectively, significantly higher (p = 0.02) among the RVAP group at the end of 12 months, although there was no significant difference either at the baseline or at the end of six months. Similarly, there were no differences among the echocardiographic parameters at baseline and six months, but there were significant differences at 12 months except for LVEDD, LVESD and EF. Thus the results were favourable towards RVSP.

Discussion

Natural activation through the His-Purkinje system is the ideal way to depolarise the ventricular mass under any circumstances irrespective of underlying conduction or contractile disturbances. The physiological rationale behind pacing the septum rather than the apex is based on

Table 1. Baseline characteristics of patients (N = 467)

Variables	RVAP (N, %) (N = 226)	RVSP (N, %) (N = 241)	p-value
Age	65.4 ± 11.2	64.7 ± 9.6	0.32
Sex (M; F)	145 (64)/81 (36)	149 (62)/92 (38)	0.5
NYHA class	1.3 ± 0.9	1.2 ± 0.8	0.42
Ejection fraction (%)	63.6 ± 5	64.3 ± 6	0.35
HTN	42 (18.5)	47 (19.5)	0.6
Type 2 DM	27 (11.9)	29 (12.3)	0.19
Hypercholesterolemia	18 (7.9)	17 (7.5)	0.28
AF	19 (8.4)	21 (8.7)	0.4
Pacing indication:			
• sinus node dysfunction (SND)	66 (29.2)	72 (29.8)	0.18
• atrioventricular (AV) block	154(68.1)	157 (65.2)	0.16
• chronic BFB and TFB	06 (2.7)	12(5)	0.2
Pacing mode:			
• VVI	49 (21.7)	58 (24.1)	0.3
• bVVIR	177(78.3)	183 (75.1)	0.23
Procedural complications:			
• lead dislodgement	3 (1.3)	1 (0.4)	0.04
• tamponade	0 (0)	0 (0)	–
• pneumothorax	1 (0.4)	1 (0.4)	0.35
• local site complications	2 (0.8)	2 (0.8)	0.4

RVAP – right ventricular apical pacing; RVSP – right ventricular septal pacing; NYHA – New York Heart Association; HTN – hypertension; DM – diabetes mellitus; AF – atrial fibrillation; BFB – bifascicular block; TFB – trifascicular block

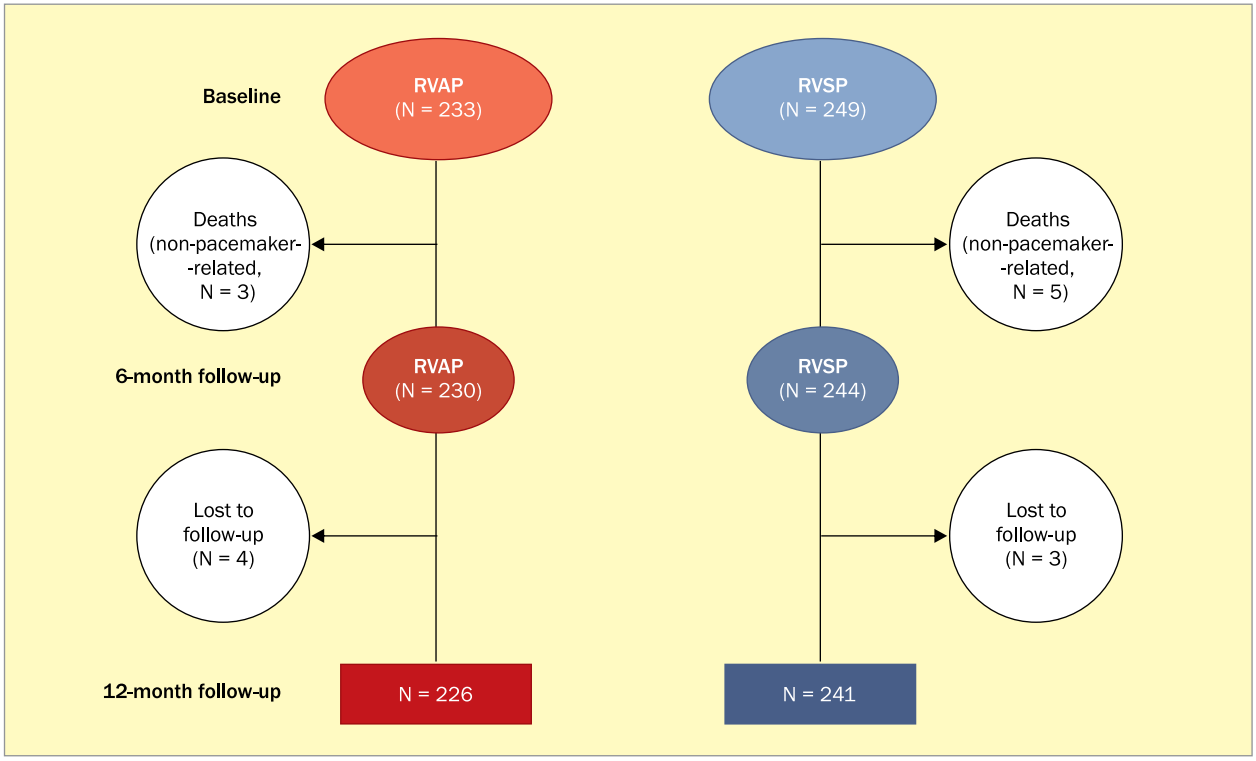


Figure 8. Flow chart of patients enrolled in the study and their follow up (N = 467); RVAP – right ventricular apical pacing; RVSP – right ventricular septal pacing

Table 2. Clinical and biochemical parameters of patients with right ventricular apical pacing (RVAP) and right ventricular septal pacing (RVSP) at baseline and on follow up (n = 467)

Variables	Baseline			Follow-up					
				6 month			12 month		
	RVAP (N = 226)	RVSP (N = 241)	p value	RVAP (N = 226)	RVSP (N = 241)	p value	RVAP (N = 226)	RVSP (N = 241)	p value
NT-proBNP [pg/mL]	574 ± 278	563 ± 236	0.6	496 ± 301	410 ± 241	0.19	410 ± 254	370 ± 168	0.02
6MWT [m]	423 ± 14	429 ± 22	0.35	435 ± 16	465 ± 17	0.4	442 ± 19	482 ± 21	0.01
NYHA class	1.34 ± 0.9	1.32 ± 0.2	0.42	1.32 ± 0.7	1.29 ± 0.7	0.5	1.29 ± 0.3	1.28 ± 0.4	0.3

NT-proBNP — N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; 6MWT — six-minute walk test; NYHA — New York Heart Association

Table 3. Echocardiographic indices of patients with right ventricular apical pacing (RVAP) and right ventricular septal pacing (RVSP) at their follow-up (n = 467)

Variables	Baseline			Follow-up					
				6 months			12 months		
	RVAP	RVSP	p value	RVAP	RVSP	p value	RVAP	RVSP	p value
QRS interval [ms]	136 ± 12.8	129 ± 13.7	0.34	148 ± 9.6	134 ± 8.4	0.4	160 ± 8.3	146 ± 10.6	0.02
LVEDV [mL]	85.2 ± 17.6	82.5 ± 13.8	0.42	83 ± 14.4	81.2 ± 11.5	0.15	78.4 ± 15.6	72.8 ± 14.2	0.04
LVESV [mL]	33.4 ± 11.4	32.3 ± 12.6	0.45	31.5 ± 9.8	31.7 ± 10.4	0.15	30.2 ± 13.1	25.6 ± 11.7	0.05
LVEF [%]	63.6 ± 4.4	64.3 ± 2.1	0.5	60.4 ± 6.8	62.6 ± 4.7	0.19	59 ± 5.3	61.5 ± 3.2	0.39
Interventricular delay[ms]	25.6 ± 17.1	17.8 ± 11.3	0.39	27.7 ± 21.2	18.1 ± 13.7	0.29	31.2 ± 22.8	19.4 ± 11.2	0.03
Septal-LWD [ms]	46.7 ± 29.8	45.2 ± 28.2	0.49	49.1 ± 31.2	44.7 ± 18.2	0.37	88.6 ± 24.2	43.7 ± 11.2	0.04
Septal-PWD [ms]	42.4 ± 31.8	47.8 ± 32.4	0.28	43.4 ± 31.8	47.8 ± 32.4	0.36	76.2 ± 33.6	48.2 ± 16.4	0.03
Anterior-IWD [ms]	40.4 ± 24.8	44.2 ± 18.7	0.26	46.6 ± 22.8	48.7 ± 14.2	0.43	72.6 ± 22.7	42.8 ± 11.4	0.02

LVEDV — left ventricular end diastolic volume; LVESV — left ventricular end systolic volume; LVEF — left ventricular ejection fraction; LWD — lateral wall delay; PWD — posterior wall delay; IWD — inferior wall delay

initiating the ventricular depolarisation in the RV septal wall, across the base of the mitral septal papillary muscle, where the first activation vector normally is shorter than that with pacing from the apex, and the ventricular contraction, in theory, will be physiological. Therefore, pacing from the apex has a greater 'desynchronizing effect' than pacing from the interventricular septum, and if the patient is pacemaker-dependent, more stimulation might translate into worse outcomes [3, 4, 19–22].

Our study revealed that the QRS duration post pacemaker implantation at the end of 12 months was significantly shorter in the RVS-pacing group than in the right ventricular apical (RVA) pacing group, which probably indicates that RVS-pacing was associated with reduced electrical dyssynchrony. This is a finding similarly reported by Cano et al. [23], Leong et al. [24], Tse et al. [25], and Zhang et al. [26]. Furthermore, pacing parameters (R-wave sensing, amplitude and impedance) remain stable over time in the RVS-pacing group with a similar rate of lead dislodgement to that of RVA-pacing, proving its safety and efficacy over an intermediate term follow up.

In our study, mean QRS duration increased in both the groups, but the difference was more pronounced in RVAP at the end of 12 months, meaning it induced more electrical dyssynchrony. Electrical dyssynchrony is a harbinger of mechanical dyssynchrony. Nonetheless, there was no left ventricular dysfunction in either group as it remained within the normal range. But as our study had an intermediate follow up, therefore it failed to draw a firm conclusion. As RVSP is physiologically more similar to normal intrinsic conduction, therefore it induces less mechanical dyssynchrony as the difference in ejection fraction was not significant, but still higher, in patients with septal pacing. A similar finding has also been drawn by Zhang et al. [26] in elderly patients with normal LV function where they considered QRS widening from baseline among patients with RVAP and right ventricular outflow tract pacing. In our study, baseline **inter** and **intra**ventricular dyssynchrony was noted

in patients with RVAP and RVSP, although a little higher in the former group. This may be possibly due to some degree of acute electrical stunning associated with both underlying atrioventricular block and the temporary right ventricular apical pacing used preimplantation, which may have disappeared over time in patients with RVSP but may have persisted in patients with RVAP.

Our findings also correspond to the study by Flevari et al. [11] conducted among 36 patients with atrioventricular block who were randomised to receive either apical pacing or lower septal pacing. They noted increases in LV volume and EF at 12 months follow up among the septal pacing group, and assigned these late changes to changes in LV dyssynchrony imposed by pacing. Although we did not demonstrate any improvement in ejection fraction, nonetheless it was better preserved in the septal pacing group. In contrast to our study, Ng et al. [27] in their study of 55 subjects demonstrated septal pacing to be associated with more impaired circumferential strain and worse LV dyssynchrony than apical pacing and a control group. This was mainly attributed to a heterogeneous group of different pacing sites as septal pacing sites and a different duration of follow up period.

A meta-analysis by Shimony et al. [28] found that baseline LV function was an important predictor of the effect of pacing on LVEF. They found that patients with non-apical pacing (RVNA) with a ≤ 40–45% lower ejection fraction at baseline had improved EF after follow up > 12 months, although those who had normal EF at baseline had no difference at the end of follow up but still fared better than those with RVAP. However, Tse et al. [25] among 24 patients randomised to receive apical pacing and outflow tract pacing having normal LV function at baseline, noted worsening of LV functions, in the form of fixed perfusion defect and regional wall motion defect, in an apical pacing group at the end of 18 months of follow up.

In our study, NT-proBNP levels were lower and six-minute walk test results were better in the RVS-pacing group than in the RVA-pacing group, similar to the study by Fang et al. [29]. The mechanical disarray in the former group leading to asynchronous cardiac contraction may be responsible for this. The NT-proBNP levels had a significant reduction from baseline to 12 months in the RVSP group. Although it was also noted in the RVAP group, it did not reach statistical significance. Similarly, there was a significant fall at the end of 12 months between both the groups in our study. The echocardiographic evaluation revealed that patients in the RVAP group had more **inter**ventricular and **intra**ventricular dyssynchrony than the RVSP and control groups, without differences in LV systolic function.

Considering the six-minute walk test, there was an increment in both the groups, and a significant difference at the end of 12 months suggested a better outcome among the septal pacing group. Our finding is similar to that reported by Tse et al. [25], Roshdy et al. [30], and Occhetta et al. [31]. This change has also been noted among those who have had an upgrade of pacemaker from RV apical pacing to septal pacing, and that improvement continued 18 months after the upgrade, although there was no upgrade in our study. In our study, no serious complications related to the implantation were detected.

Conclusion

We have shown that after a 12 month follow-up in persistently pacemaker-dependent patients with normal LV function, septal pacing is superior to apical pacing. We observed significant improvements in clinical (6MWT), echocardiographic, and biochemical parameters (NT-proBNP).

Limitation of study

This was a single centre study with an intermediate follow up of only 12 months. A larger study with more subjects, a longer follow up and encompassing different sites is required.

Conflict(s) of interest

The authors declare no conflict of interest.

Streszczenie

Wstęp. Stymulacja koniuszkowa prawej komory ma większy „wpływ desynchronizacyjny" niż stymulacja przegrodowa prawej komory (RVSP) i w dłuższej perspektywie może prowadzić do poważniejszych skutków. Przedstawione badanie przeprowadzono w celu porównania krótko- i długookresowego wpływu RVAP i RVSP na parametry echokardiograficzne, czynność lewej komory i efekty kliniczne.

Materiał i metody. Prospektywne badanie prowadzono od sierpnia 2014 roku do marca 2018 roku. Uczestniczyło w nim 467 chorych bez choroby strukturalnej serca, których przydzielono losowo do RVAP (N = 226) lub RVSP (N = 241). W czasie pierwszej wizyty wszystkich uczestników poddano badaniu echokardiograficznemu, badaniu biochemicznemu [stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP)] i ocenie stanu klinicznego [test 6-minutowego marszu (6MWT)]. Badania te powtórzono po 6 i 12 miesiącach. Przeanalizowano lewokomorowe obrazy 2D z badania odkształcenia (*strain*) i prędkości ruchu miokardium (*tissue velocity*), aby zmierzyć czas do maksymalnego skurczowego odkształcenie podłużnego w 18 segmentach i czas do maksymalnej skurczowej prędkości ruchu miokardium w 12 segmentach. Dyssynchronię **śród**komorową obliczano na podstawie danych uzyskanych w badaniu doplera tkankowego, porównując czas do maksymalnej prędkości skurczowej między segmentami w wielu projekcjach koniuszkowych na podstawie ich odchyleń standardowych. Dyssynchronię **między**komorową mierzono jako różnicę w czasie okresu przedwyrzutowego lewej i prawej komory w badaniu doplera fali pulsacyjnej. Wszystkie analizy statystyczne wykonano za pomocą pakietu oprogramowania SPSS, wersja 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Wartości p wynoszące poniżej 0,05 uznano za statystycznie istotne.

Wyniki. Najczęstszym wskazaniem do wszczepienia stymulatora był blok przedsionkowo-komorowy (n = 311; 66,6%), a w następnej kolejności dysfunkcja węzła zatokowego (n = 138; 29,5%) i przewlekły blok dwu- lub trójwiązkowy (n = 18; 3,9%). Wszystkim chorym wszczepiono stymulator jednokomorowy (VVI: n = 107; 22,9% lub VVIR: n = 360;77,1%). Stwierdzono istotne różnice między RVAP i RVSP na korzyść stymulacji RVS w wartościach NT-proBNP (odpowiednio 410 ± 254 pg/ml *vs.* 370 ± 168 pg/ml; p = 0,02), dystansu 6MWT (442 ± 19 m *vs.* 482 ± 21 m; p = 0,01), średniego czasu trwania zespołu QRS (164 ± 8,3 ms *vs.* 148 ± 10,6 ms; p = 0,02), dyssynchronii śródkomorowej (opóźnienie między przegrodą międzykomorową a ścianą boczną: 88,6 ± 24,2 ms *vs.* 43,7 ± 11,2 ms; p = 0,04), dyssynchronii międzykomorowej (31,2 ± 22,8 *vs.* 19,4 ± 11,2; 0 = 0,03) oraz objętości końcoworozkurczowej (78,4 ± 15,6 ml *vs.* 72,8 ± 14,2 ml; p = 0,04) i końcowoskurczowej (30,2 ± 13,1 ml *vs.* 25,6 ± 11,7 ml; p = 0,05) po 12 miesiącach, jednak różnice zaobserwowane po 6 miesiącach. W badaniach przeprowadzonych po 6 i 12 miesiącach nie stwierdzono natomiast istotnych różnic pod względem frakcji wyrzutowej (59 ± 5% *vs.* 61.5 ± 3.2%, p = 0.39) ani klasy według *New York Heart Association* (1,29 ± 0,3 *vs.* 1,28 ± 0,4; p = 0,3).

Wnioski. W obserwacji średnioterminowej stymulacja przegrody prawej komory wiązała się z lepszymi efektami w odniesieniu do wskaźników echokardiograficznych, czynności lewej komory i efektu klinicznego niż stymulacja koniuszkowa.

Słowa kluczowe: stymulacja koniuszkowa prawej komory, stymulacja przegrodowa prawej komory, NT-proBNP, test 6-minutowego marszu, dyssynchronia śródkomorowa, dyssynchronia międzykomorowa

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 429–438

References

1. Furman S, Schwedel JB, Schwedel JB, et al. An intracardiac pacemaker for Stokes-Adams seizures. N Engl J Med. 1959; 261(5): 943–948, doi: 10.1056/NEJM195911052611904, indexed in Pubmed: 13825713.
2. Nahlawi M, Waligora M, Spies SM, et al. Left ventricular function during and after right ventricular pacing. J Am Coll Cardiol. 2004; 44(9): 1883–1888, doi: 10.1016/j.jacc.2004.06.074, indexed in Pubmed: 15519023.
3. Wilkoff BL, Kudenchuk PJ, Buxton AE, et al. DAVID II Investigators, Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. JAMA. 2002; 288(24): 3115–3123, indexed in Pubmed: 12495391.
4. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. MOde Selection Trial Investigators. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. Circulation. 2003; 107(23): 2932–2937, doi: 10.1161/01.CIR.0000072769.17295.B1, indexed in Pubmed: 12782566.
5. Steinberg JS, Fischer A, Wang P, et al. MADIT II Investigators. The clinical implications of cumulative right ventricular pacing in the multicenter automatic defibrillator trial II. J Cardiovasc Electrophysiol. 2005; 16(4): 359–365, doi: 10.1046/j.1540-8167.2005.50038.x, indexed in Pubmed: 15828875.
6. Medi C, Mond HG. Right ventricular outflow tract septal pacing: long-term follow-up of ventricular lead performance. Pacing Clin Electrophysiol. 2009; 32(2): 172–176, doi: 10.1111/j.1540-8159.2008.02199.x, indexed in Pubmed: 19170905.
7. Tops LF, Schalij MJ, Bax JJ. The effects of right ventricular apical pacing on ventricular function and dyssynchrony implications for therapy. J Am Coll Cardiol. 2009; 54(9): 764–776, doi: 10.1016/j.jacc.2009.06.006, indexed in Pubmed: 19695453.

8. Zanon F, Baracca E, Aggio S, et al. A feasible approach for direct his-bundle pacing using a new steerable catheter to facilitate precise lead placement. J Cardiovasc Electrophysiol. 2006; 17(1): 29–33, doi: 10.1111/j.1540-8167.2005.00285.x, indexed in Pubmed: 16426396.
9. Deshmukh P, Casavant DA, Romanyshyn M, et al. Permanent, direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. Circulation. 2000; 101(8): 869–877, indexed in Pubmed: 10694526.
10. Rosso R, Medi C, Teh AW, et al. Right ventricular septal pacing: a comparative study of outflow tract and mid ventricular sites. Pacing Clin Electrophysiol. 2010; 33(10): 1169–1173, doi: 10.1111/j.1540-8159.2010.02836.x, indexed in Pubmed: 20636311.
11. Flevari P, Leftheriotis D, Fountoulaki K, et al. Long-term nonoutflow septal versus apical right ventricular pacing: relation to left ventricular dyssynchrony. Pacing Clin Electrophysiol. 2009; 32(3): 354–362, doi: 10.1111/j.1540-8159.2008.02244.x, indexed in Pubmed: 19272066.
12. Kaye G, Stambler BS, Yee R. Search for the optimal right ventricular pacing site: design and implementation of three randomized multicenter clinical trials. Pacing Clin Electrophysiol. 2009; 32(4): 426–433, doi: 10.1111/j.1540-8159.2009.02301.x, indexed in Pubmed: 19335850.
13. Vlay SC. Right ventricular outflow tract pacing: practical and beneficial. A 9-year experience of 460 consecutive implants. Pacing Clin Electrophysiol. 2006; 29(10): 1055–1062, doi: 10.1111/j.1540-8159.2006.00498.x, indexed in Pubmed: 17038136.
14. Stambler BS, Ellenbogen K, Zhang X, et al. ROVA Investigators. Right ventricular outflow versus apical pacing in pacemaker patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2003; 14(11): 1180–1186, indexed in Pubmed: 14678131.
15. Padeletti L, Lieberman R, Schreuder J, et al. Acute effects of His bundle pacing versus left ventricular and right ventricular pacing on left ventricular function. Am J Cardiol. 2007; 100(10): 1556–1560, doi: 10.1016/j.amjcard.2007.06.055, indexed in Pubmed: 17996519.
16. Giudici MC, Thornburg GA, Buck DL, et al. Comparison of right ventricular outflow tract and apical lead permanent pacing on cardiac output. Am J Cardiol. 1997; 79(2): 209–212, indexed in Pubmed: 9193029.
17. Buckingham TA, Candinas R, Schläpfer J, et al. Acute hemodynamic effects of atrioventricular pacing at differing sites in the right ventricle individually and simultaneously. Pacing Clin Electrophysiol. 1997; 20(4 Pt 1): 909–915, indexed in Pubmed: 9127395.
18. Mond HG. The road to right ventricular septal pacing: techniques and tools. Pacing Clin Electrophysiol. 2010; 33(7): 888–898, doi: 10.1111/j.1540-8159.2010.02777.x, indexed in Pubmed: 20456643.
19. Prinzen FW, Hunter WC, Wyman BT, et al. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging. J Am Coll Cardiol. 1999; 33(6): 1735–1742, indexed in Pubmed: 10334450.
20. Verma AJ, Lemler MS, Zeltser IJ, et al. Relation of right ventricular pacing site to left ventricular mechanical synchrony. Am J Cardiol. 2010; 106(6): 806–809, doi: 10.1016/j.amjcard.2010.05.003, indexed in Pubmed: 20816121.
21. Inoue K, Okayama H, Nishimura K, et al. Right ventricular septal pacing preserves global left ventricular longitudinal function in comparison with apical pacing: analysis of speckle tracking echocardiography. Circ J. 2011; 75(7): 1609–1615, indexed in Pubmed: 21597204.
22. Healey JS, Crystal E, Connolly SJ. Physiologic pacing: where pacing mode selection reflects the indication. Heart. 2004; 90(6): 593–594, doi: 10.1136/hrt.2003.022111, indexed in Pubmed: 15145847.
23. Cano O, Osca J, Sancho-Tello MJ, et al. Comparison of effectiveness of right ventricular septal pacing versus right ventricular apical pacing. Am J Cardiol. 2010; 105(10): 1426–1432, doi: 10.1016/j.amjcard.2010.01.004, indexed in Pubmed: 20451689.
24. Leong DP, Mitchell AM, Salna I, et al. Long-term mechanical consequences of permanent right ventricular pacing: effect of pacing site. J Cardiovasc Electrophysiol. 2010; 21(10): 1120–1126, doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01804.x, indexed in Pubmed: 20487122.
25. Tse HF, Yu C, Wong KK, et al. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: the effect of sites of electrical stimulation. J Am Coll Cardiol. 2002; 40(8): 1451–1458, indexed in Pubmed: 12392836.
26. Zhang HX, Qian J, Hou FaQ, et al. Comparison of right ventricular apex and right ventricular outflow tract septum pacing in the elderly with normal left ventricular ejection fraction: long-term follow-up. Kardiol Pol. 2012; 70(11): 1130–1139, indexed in Pubmed: 23180520.
27. Ng ACT, Allman C, Vidaic J, et al. Long-term impact of right ventricular septal versus apical pacing on left ventricular synchrony and function in patients with second- or third-degree heart block. Am J Cardiol. 2009; 103(8): 1096–1101, doi: 10.1016/j.amjcard.2008.12.029, indexed in Pubmed: 19361596.
28. Shimony A, Eisenberg MJ, Filion KB, et al. Beneficial effects of right ventricular non-apical vs. apical pacing: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. Europace. 2012; 14(1): 81–91, doi: 10.1093/europace/eur240, indexed in Pubmed: 21798880.
29. Fang F, Zhang Q, Chan JYS, et al. Deleterious effect of right ventricular apical pacing on left ventricular diastolic function and the impact of pre-existing diastolic disease. Eur Heart J. 2011; 32(15): 1891–1899, doi: 10.1093/eurheartj/ehr118, indexed in Pubmed: 21531741.
30. Roshdy H, Abdelsamie M, Farag E. Assessment of left ventricular electromechanical activation during right ventricular apical and outflow tract pacing. Egyptian Heart J. 2016; 68(4): 237–244, doi: 10.1016/j.ehj.2016.04.001.
31. Occhetta E, Quirino G, Baduena L, et al. Right ventricular septal pacing: Safety and efficacy in a long term follow up. World J Cardiol. 2015; 7(8): 490–498, doi: 10.4330/wjc.v7.i8.490, indexed in Pubmed: 26322189.

Folia Cardiologica 2019
tom 14, nr 5, strony 439–444
DOI: 10.5603/FC.2019.0100
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2353–7752

Pacemaker and transurethral procedures of prostate and bladder tumours: experiences at the Department of Urology, Medical University of Warsaw

Rozrusznik serca a zabiegi przezcewkowe. Doświadczenia Kliniki Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Elżbieta Borowiecka[1], Lidia Jureczko[2], Tomasz Borkowski[1], Piotr Kuzaka[1], Bolesław Kuzaka[1], Piotr Radziszewski[1]

[1]Department of General, Oncologic and Functional Urology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland
[2]Department of Anaesthesiology and Intensive Therapy, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Abstract

We have analysed the course of surgery in 146 patients with pacemakers who underwent transurethral resection of a prostate or bladder tumour at the Department of Urology in the five years 2014 to 2018 inclusive. In the study group, spinal anaesthesia was performed in 48 patients (32.9%) and general anaesthesia in 98 patients (67.1%). The average time of surgery was 71.8 minutes. Bipolar electroresections were performed in six patients and unipolar in 140 patients. Electrocardiography (ECG) monitoring and pulse oximetry evaluation were used continuously and for up to four hours after the procedure, and resting 12-lead ECG was performed before and immediately after surgery. Pacemaker control was performed before and after the procedure in the pacemaker control office. No case of significant cardiac pacemaker disturbance was observed. Transurethral electroresection of bladder and prostate tumours in patients with implanted pacemakers where guidelines and recommendations were adhered to were not associated with the occurrence of pacemaker complications.

Key words: pacemaker, transurethral procedures, TURP, TURBT

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 439–444

Introduction

Both experimental studies and observations collected during diathermy procedures in patients with pacemakers have suggested that in cases of transurethral prescriptive prostate resection (TURP) and transurethral resection of bladder tumours (TURBT) disturbed pacemaker functioning may occur and is associated with a subsequent slowdown of heart function, arrhythmia, asystole, and even ventricular fibrillation [1–8]. For this reason, patients with pacemakers require adequate preparation before, during and after surgery, as well as adherence to peri-operative procedures to prevent undesirable complications [9, 10].

The aim of this study was to analyse 146 patients with pacemakers undergoing endoscopic procedures who were treated at the Urology Department in 2014–2018 to assess the safety of treatment in this group of patients.

Materials and methods

Between 2014 and 2018, transurethral procedures (TURP and TURBT) were performed in 2,787 patients in the

Address for correspondence: dr n. med. Lidia Jureczko, I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Żwirki i Wigury 61, 02–091 Warszawa, Poland, e-mail: lidia.jureczko@wum.edu.pl

Table 1. Demographics of patients undergoing transurethral surgery

Total transurethral procedures 2014–2018 (five years)	2,787	Percentage (%)
TURP	578	20.7
TURBT	2,209	79.3
Women	652	23.4
Men	2,135	76.6
Patients with pacemakers (total)	146	5.23
Subarachnoid anaesthesia	1,927	69.15
General anaesthesia	860	30.85
Average age of patients (years)	71	

TURP — transurethral prescriptive prostate resection; TURBT — transurethral resection of bladder tumours

Table 2. Demographics of patients with pacemakers undergoing transurethral surgery

Total number of pacemakers	146	Percentage (%)
Women	35	23.97
Men	111	76.03
Subarachnoid anaesthesia	48	32.9
General anaesthesia	98	67.1
Average age of patients (years)	71.42	
Average duration of treatment (minutes)	71.8	

Table 3. Types of cardiac pacing for patients undergoing transurethral procedures

Stimulation type	Percentage of patients (%)
VVI	13.85
AAI	18.46
DDDR	67.69

Urology Department (652 women and 2,135 men). The mean age of patients was 71 years (Table 1).

The 146 TURP and TURBT procedures in patients with implanted cardiac pacemakers were analysed. This represented 5.23% of all transurethral resections performed at the Department during that time (Tables 2, 3).

Anaesthesia used

Regional, subarachnoid anaesthesia is the gold standard anaesthetic management for this type of procedure. If there is a contraindication for subarachnoid anaesthesia, general anaesthesia is used.

Subarachnoid anaesthesia was performed in 1,927 (69.15%) and general anaesthesia in 860 (30.85%) patients. In the study group, subarachnoid anaesthesia was performed in 48 patients (32.9%), and general anaesthesia in 98 patients (67.1%); details are presented in Table 2.

Electrocardiography (ECG) monitoring and pulse oximetry evaluation were used continuously during the procedures and for up to four hours after the procedure. 12-lead resting ECG was routinely performed before and immediately after the procedure. Each patient was monitored for pacemaker function before and after the procedure in the pacing room.

Transurethral electroresection procedures for both bladder tumours (TURBT) and prostate (TURP) were performed as unipolar or bipolar procedures (in saline).

TURBT (bladder tumour removal) procedures were generally performed using unipolar electrocoagulation. The loop of the resectoscope inserted into the urethra was the active electrode, and the passive electrode plate was glued to the patient's thigh or buttock. There was a current flow between electrodes, and the highest impedance occurred on the active electrode, which resulted in a rise in temperature enabling tissue separation or coagulation. Unipolar electroresection procedures were performed in non-electrolyte solutions so that the current flowed through the patient's tissues between the active electrode (the loop) and the passive one (the plate).

During bipolar electroresection, mainly used for prostate adenomas resection, current flow occurred between two elements of the loop, or between the loop and the tip of the resectoscope jacket, causing evaporation of the solution and the formation of a high-temperature plasma

in which a constant current flow occurred. The temperature generated during cutting was lower than during traditional resection, resulting in less thermal damage to surrounding tissues. By using saline as a flushing fluid, the risk of a post-resection syndrome (TUR syndrome) was practically eliminated.

Results

In the studied group of patients with pacemakers, the majority (67.1%) were operated under general anaesthesia, while in 32.9% subarachnoid anaesthesia was used. The average duration of the procedure was 71.8 minutes. The number of treatments in individual years is shown in Table 4. Details of the treatments are given in Tables 4 and 5.

Only in four cases was the pacemaker deactivated with a magnet being used during the operation.

No patient had a cardiac pacing disorder. In the outpatient control of patients after surgery, there was no case of damage to the pacing system.

Discussion

The spectacular progress in cardiology observed since the mid-twentieth century, and the significant extension of life in people with cardiovascular diseases, have resulted in a large increase in the number of patients with implanted cardiac stimulation systems.

The cardiac pacing system consists of a battery-containing pacemaker, a system that analyses the heart rhythm, a system that activates stimulation when necessary, a system that generates electrical impulses, and electrodes that connect the pacemaker to the heart muscle.

Currently, both single and dual cavity pacemakers are used for permanent cardiac pacing. The site of stimulation is usually the right ventricle and right atrium. Stimulants are marked with a letter code. These letters mean:

- pacing site (A — atrium, V — ventricle, D — both cavities);
- potential reading location (A, V, D);
- pacemaker response method (I — braking, T — triggering, D — both types)
- the ability to adapt the stimulation rate to exercise (O — none, R — rhythm modification)

In clinical practice, two-chamber stimulation types are most commonly used: AAI (R), VVI (R), VDD, DDD (R), and two-chamber stimulation (CRT, cardiac resynchronisation therapy) that involves synchronous stimulation of the right and left ventricles.

With VVI pacing (right ventricle electrode, ventricular control and pacing), there is a lack of synchronisation

Table 4. Data on transurethral resection of the prostate (TURP) broken down by year

Year	TURP	Pacemaker	Unipolar	Bipolar	Time		
					Min	Max	Mean
2014	97	11	10	1	50	120	74.54
2015	73	5	5	0	40	120	78
2016	107	4	4	0	60	170	105
2017	148	7	7	0	65	100	75
2018	153	5	4	1	45	90	72
Total	578	32					

min — minimum; max — maximum

Table 5. Data on transurethral resection of bladder tumours (TURBT) broken down by year

Year	TURBT	Pacemaker	Unipolar	Bipolar	Time		
					Min	Max	Mean
2014	448	23	23	0	20	95	54.56
2015	388	17	17	0	35	160	56.17
2016	498	27	26	1	20	130	62.59
2017	452	22	21	1	23	130	59.54
2018	423	25	23	2	35	185	71.2
Total	2,209	114					

min — minimum; max — maximum

between an atrial and ventricular contraction, which is a non-physiological phenomenon.

Since Senning's first human pacemaker implantation in 1958, millions of people have benefited from this treatment. At the same time, progress has also been made in the diagnosis and treatment of urological diseases. Patients with implanted pacing systems have wider access to interventions on the urinary system using current techniques, which can potentially risk damage to the pacing system [11].

Transurethral procedures *i.e.* prostate resection (TURP) and bladder tumour resection (TURBT), are very common urological procedures [3–5].

Transurethral electroresection (TURP) used in the treatment of tumours and prostatic hyperplasia, involves the application of a current to the tissues to achieve the effect of cutting, coagulation and fulguration to achieve haemostasis. In urology, uni- and bi-polar techniques with repeated applications of high-intensity current — often above 100 V — are used. During the procedure, it is important to position the so-called passive electrode as far away from the cardiac pacing system as possible, *e.g.* on the buttock, which reduces the effect of current on the stimulator [12, 13].

During electrocoagulation of both bladder and prostate tumours in patients with implanted cardiac pacemakers, some authors say that a bipolar technique should be used, which significantly reduces the possibility of damage to the pacing system. Electrocoagulation is a unipolar configuration that can significantly interfere with the functioning of the pacing system by pulses that can be received and interpreted as interference, thereby temporarily moving the pacemaker to a constant rhythm. The use of electrocoagulation may block effective stimulation, or temporarily suspend the pacemaker's function. With high coagulation current, the endocardium may be damaged at the electrode anchor (tissue burn), which is associated with the risk of ineffective stimulation [10, 13, 14]. These phenomena can be prevented by reprogramming the pacemaker for the duration of the procedure, *i.e.* setting a lower sensitivity, or switching to the so-called rigid rhythm, or by setting it to trigger mode with a long refractive period. These methods were previously the first choice before the advent of TURP and TURBT. In a few cases, deactivation of the pacemaker (using a magnet) has been used. However, in pacemaker-dependent patients, even a short-term pacemaker pause can cause a serious haemodynamic problem. A pacemaker-dependent patient is defined as one who uses stimulation during more than 40% of evolution per day [5, 7, 15]. Therefore, bipolar electrocoagulation is preferred, which significantly reduces the risk of pacemaker damage. It is also recommended to limit the time of electrical applications to 1–2 s for every 10 s of the time interval [16, 17]. In the case of bladder tumour electroresections, there are dozens of current applications lasting less than 3 s performed. In the case of prostate resections, the number of applications is usually much higher, running into several hundreds and even more than 1,000.

There are strict recommendations regarding perioperative management in patients with pacemakers [11, 18–21]. A patient who is being prepared for the procedure should have a current pacemaker control. Expected battery life should be at least three months. The procedure for using the current application should be described in detail. During the procedure, cardiac function should be monitored continuously by means of ECG recording and pulse oximetry monitoring. Observation after surgery within the hospital ward should last a minimum of 24 hours. In the past, it was recommended to deactivate the pacemaker during the procedure when using unipolar electrocoagulation. According to the current recommendations of scientific societies in the field of electrotherapy, the routine use of a magnet is not recommended. It is necessary to provide equipment for immediate use when needed *i.e.* defibrillation, cardioversion and cardiac pacing. Complete damage to a pacemaker during surgery is extremely rare. Temporary ineffective stimulation or control disorders have been reported. After the procedure, early control of the pacing system should be conducted. In our study, 146 patients with implanted pacemakers did not have damage to the device during or after urological procedures. All patients were referred for control of pacing systems in the early postoperative period, with an average of seven days.

Conclusions

1. Transurethral electroresection of bladder and prostate tumours in patients with implanted cardiac pacemakers are not associated with complications of the pacemaker so long as the principles of management are mantained.
2. Impairment of the pacemaker's work is extremely rare while following rigorous peri-operative recommendations.

Streszczenie

Dokonano analizy przebiegu operacji u 146 pacjentów ze stymulatorami serca, którzy przebyli operacje przezcewkowe resekcji gruczołu krokowego i resekcji guzów pęcherza moczowego w klinice urologii w latach 2014–2018. W badanej grupie znieczulenie podpajęczynówkowe wykonano u 48 pacjentów (32,9%), a ogólne — u 98 (67,1%). Średni czas trwania zabiegu wynosił 71,8 minuty. Zabiegi elektroresekcji bipolarnej wykonano u 6 pacjentów, a elektresekcji monopolarnej — u 140. W czasie zabiegów stosowano monitorowanie elektrokardiograficzne (EKG) oraz ocenę pulsoksymetryczną w sposób ciągły oraz do 4 godzin po zabiegu, 12-odprowadzeniowe EKG spoczynkowe wykonywano przed zabiegiem oraz bezpośrednio po nim. U każdego pacjenta kontrolowano pracę stymulatora przed zabiegiem oraz po nim w pracowni kontroli stymulatorów. W żadnym przypadku nie obserwowano istotnych zaburzeń pracy rozrusznika serca. Zabiegi przezcewkowej elektroresekcji guzów pęcherza moczowego i prostaty u pacjentów z wszczepionymi stymulatorami serca przy zachowaniu zasad postępowania nie wiązały się z wystąpieniem powikłań pracy stymulatora.

Słowa kluczowe: rozrusznik serca, zabiegi przezcewkowe, TURP, TURBT

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 439–444

References

1. Ackermann R, Frohmüller H. [Transurethral resection in patients with cardiac pacemakers (author's transl)]. Urologe A. 1976; 15(4): 185–187, indexed in Pubmed: 960332.
2. Fein RL. Transurethral electrocautery procedures in patients with cardiac pacemakers. JAMA. 1967; 202(1): 101–103, doi: 10.1001/jama.202.1.101, indexed in Pubmed: 4166823.
3. Greber F, Frick J, Marberger H. [Transurethral electrosurgery of the prostate in patients with intracardiac pacemakers]. Urol Int. 1970; 25(5): 540–550, doi: 10.1159/000279703, indexed in Pubmed: 4111416.
4. Greene LF, Myers GH, McCallister BD. Transurethral resection of the prostate in patients with cardiac pacemakers. Br J Urol. 1969; 41(5): 572–578, doi: 10.1111/j.1464-410x.1969.tb09964.x, indexed in Pubmed: 4192277.
5. Lichter I, Borrie J, Miller WM. Radio-frequency hazards with cardiac pacemakers. Br Med J. 1965; 1(5449): 1513–1518, doi: 10.1136/bmj.1.5449.1513, indexed in Pubmed: 14288101.
6. Sowton E, Gray K, Preston T. Electrical interference in non-competitive pacemakers. Br Heart J. 1970; 32(5): 626–632, doi: 10.1136/hrt.32.5.626, indexed in Pubmed: 5470044.
7. Wajszczuk WJ, Mowry FM, Dugan NL. Deactivation of a demand pacemaker by transurethral electrocautery. N Engl J Med. 1969; 280(1): 34–35, doi: 10.1056/NEJM196901022800108, indexed in Pubmed: 5761707.
8. Godin JF, Petitot JC. STIMAREC report. Pacemaker failures due to electrocautery and external electric shock. Pacing Clin Electrophysiol. 1989; 12(6): 1011, doi: 10.1111/j.1540-8159.1989.tb05041.x, indexed in Pubmed: 2472612.
9. Beinart R, Nazarian S. Effects of external electrical and magnetic fields on pacemakers and defibrillators: from engineering principles to clinical practice. Circulation. 2013; 128(25): 2799–2809, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005697, indexed in Pubmed: 24366589.
10. Burchell HB. Hidden hazards of cardiac pacemakers. Circulation. 1961; 24: 161–163, doi: 10.1161/01.cir.24.2.161, indexed in Pubmed: 13688922.
11. Wilkoff BL, Auricchio A, Brugada J, et al. Heart Rhythm Society, European Heart Rhythm Association, American College of Cardiology, American Heart Association, European Society of Cardiology, Heart Failure Association of ESC, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society (HRS), European Heart Rhythm Association (EHRA), American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC), Heart Failure Association of ESC (HFA), Heart Failure Society of America (HFSA). HRS/EHRA Expert Consensus on the monitoring of cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs): description of techniques, indications, personnel, frequency and ethical considerations: developed in partnership with the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Society of Cardiology (ESC), the Heart Failure Association of ESC (HFA), and the Heart Failure Society of America (HFSA). Endorsed by the Heart Rhythm Society, the European Heart Rhythm Association (a registered branch of the ESC), the American College of Cardiology, the American Heart Association. Europace. 2008; 10(6): 707–725, doi: 10.1093/europace/eun122, indexed in Pubmed: 18480075.
12. Partin AW, Wein AJ, Kavoussi LR. et al. Campbell-Walsh urology e-book: 4-volume set. Elsevier Health Sciences, Milton 2015.
13. Schutz W. [Transurethral electro-resection in patients with cardiac pacemakers (author's transl)]. Urologe A. 1979; 18(5): 247–249, indexed in Pubmed: 494449.
14. Mangar D, Atlas GM, Kane PB. Electrocautery-induced pacemaker malfunction during surgery. Can J Anaesth. 1991; 38(5): 616–618, doi: 10.1007/BF03008198, indexed in Pubmed: 1934215.
15. Pili-Floury S, Farah E, Samain E, et al. Perioperative outcome of pacemaker patients undergoing non-cardiac surgery. Eur J Anaesthesiol. 2008; 25(6): 514–516, doi: 10.1017/S0265021508003621, indexed in Pubmed: 18272014.
16. Kakouros N, Kakouros SN. Pacemaker malfunction risks within the electromagnetically rich hospital environment. Hellenic J Cardiol. 2018; 59(4): 247–248, doi: 10.1016/j.hjc.2017.11.009, indexed in Pubmed: 29154816.
17. Lee D, Sharp VJ, Konety BR. Use of bipolar power source for transurethral resection of bladder tumor in patient with implanted pacemaker. Urology. 2005; 66(1): 194, doi: 10.1016/j.urology.2005.01.006, indexed in Pubmed: 15921727.
18. Chakravarthy M, Prabhakumar D, George A. Anaesthetic consideration in patients with cardiac implantable electronic devices scheduled for

surgery. Indian J Anaesth. 2017; 61(9): 736–743, doi: 10.4103/ija.IJA_346_17, indexed in Pubmed: 28970632.
19. Crossley GH, Poole J, Rozner M, et al. The Heart Rhythm Society (HRS)/American Society of Anesthesiologists (ASA) Expert Consensus Statement on the Perioperative Management of Patients with Implantable Defibrillators, Pacemakers and Arrhythmia Monitors: facilities and patient management. Heart Rhythm. 2011; 8(7): 1114–1154, doi: 10.1016/j.hrthm.2010.12.023.
20. Hatch PD. Surgical and anaesthetic considerations in transurethral resection of the prostate. Anaesth Intensive Care. 1987; 15(2): 203–211, doi: 10.1177/0310057X8701500215, indexed in Pubmed: 3300410.
21. Jain A, Jain K, Bhagat H, et al. Anesthetic management of a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy with dual-chamber pacemaker undergoing transurethral resection of the prostate. Ann Card Anaesth. 2010; 13(3): 246–248, doi: 10.4103/0971-9784.69043, indexed in Pubmed: 20826967.

Folia Cardiologica 2019
tom 14, nr 5, strony 445–455
DOI: 10.5603/FC.2019.0101
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2353–7752

Zaburzenia rytmu i funkcji układu autonomicznego w przebiegu ostrych i przewlekłych chorób z zajęciem prawej komory serca

Arrhythmias and autonomic nervous system dysfunction in acute and chronic diseases with right ventricle involvement

Monika Lisicka, Joanna Radochońska, Piotr Bienias

Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Prawa i lewa komora różnią się w swojej anatomii i funkcji, co ma swój wyraz w odmiennej budowie miokardium, zawartości elementów układu bodźcoprzewodzącego oraz dystrybucji receptorów autonomicznego układu nerwowego. Wymienione różnice sprawiają, że choroby przebiegające głównie z zajęciem prawych jam serca, takie jak: ostra zatorowość płucna, przewlekłe nadciśnienie płucne, zawał prawej komory serca czy arytmogenna kardiomiopatia prawokomorowa, a także wybrane wrodzone wady serca czy niektóre choroby układowe tkanki łącznej, odróżniają się na tle innych schorzeń swoją patofizjologią, przebiegiem klinicznym oraz potencjalnymi komplikacjami. Prowadzi to również do zwiększonej częstości wywoływania zaburzeń rytmu serca, przy czym dla poszczególnych jednostek charakterystyczne są inne rodzaje arytmii. W celu ułatwienia klinicystom wyboru metod diagnostycznych i leczniczych w poniższym opracowaniu zebrano aktualną wiedzę na temat zaburzeń rytmu oraz funkcji autonomicznego układu nerwowego serca w schorzeniach przebiegających z zajęciem prawej komory.

Słowa kluczowe: zaburzenia rytmu serca, układ autonomiczny serca, ostra zatorowość płucna, nadciśnienie płucne, zajęcie prawej komory serca

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 445–455

Wstęp

Prawa i lewa komora różnią się w swojej anatomii i funkcji, co ma wyraz w odmiennej budowie miokardium, zawartości elementów układu bodźcoprzewodzącego oraz dystrybucji receptorów autonomicznego układu nerwowego. Uwzględniając szerokie spektrum ostrych i przewlekłych chorób przebiegających głównie z zajęciem prawej komory serca, w poniższym podsumowaniu zebrano aktualną wiedzę na temat zaburzeń rytmu serca oraz funkcji autonomicznego układu nerwowego w takich schorzeniach, jak: ostra zatorowość płucna (APE, *acute pulmonary embolism*), przewlekłe nadciśnienie płucne (CPH, *chronic pulmonary hypertension*), zawał prawej komory serca (RVI, *right ventricular infarction*), arytmogenna kardiomiopatia prawokomorowa (ARVC, *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*) oraz wrodzone wady serca i choroby układowe tkanki łącznej przebiegające z dominującym zajęciem prawej komory.

W praktyce klinicznej i pod względem naukowym do dyspozycji jest kilka nieinwazyjnych lub minimalnie inwazyjnych metod oceny funkcji autonomicznego układu nerwowego, spośród których najczęściej wykorzystuje się:

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Piotr Bienias, Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Lindleya 4, 02–005 Warszawa, tel. 22 502 11 44, e-mail: pbienias@mp.pl

ocenę zmienności rytmu serca (HRV, *heart rate variability*), pomiar turbulencji rytmu serca (HRT, *heart rate turbulence*), ocenę aktywności baroreceptorów tętniczych oraz próbę ortostatyczną lub test pochyleniowy. Szczegółowe omówienie metodyki powyższych pomiarów oraz ich znaczenie w codziennej praktyce, a zwłaszcza w predykcji ryzyka wystąpienia zdarzeń arytmicznych, jest zawarte w dostępnym piśmiennictwie [1, 2]. Znaczenie nieadekwatnie zwiększonej aktywności układu sympatycznego w promowaniu wystąpienia arytmii nie budzi obecnie wątpliwości. Mimo że tradycyjnie ocenę funkcji układu autonomicznego wykorzystywano głównie u chorych po zawale serca lub z jego przewlekłą niewydolnością z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory (zwłaszcza za pomocą HRV i HRT) [1, 2], to jest coraz więcej danych ich potencjalnego wykorzystania również w chorobach z dominującym zajęciem prawej komory, na co zwrócono uwagę w poniższym opracowaniu.

Ostra zatorowość płucna

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE, *venous thromboembolism*) jest trzecim najczęstszym schorzeniem układu sercowo-naczyniowego, a jej najgroźniejsza manifestacją pozostaje APE — najczęstsza przyczyna hospitalizacji, chorobowości i śmiertelności na terenie Europy. W trakcie postępowania z pacjentem z nowo rozpoznaną APE nieczęsto przykłada się właściwą uwagę do potencjalnego występowania różnych arytmii oraz ich znaczenia prognostycznego, a jeszcze rzadziej do możliwej dysregulacji układu autonomicznego skutkującej nieprawidłowymi reakcjami układu krążenia. Przebieg APE z ostrym przeciążeniem ciśnieniowym prawych jam serca często jest jednak powikłany zaburzeniami rytmu serca. Wystąpieniu arytmii dodatkowo mogą sprzyjać niedokrwienie miokardium oraz hipoksemia krwi [3].

Arytmie nadkomorowe

Istotnie zwiększone ryzyko migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) w przebiegu APE wykazali między innymi badacze australijscy. Częstość AF w grupie 1142 chorych z APE wyniosła aż 13%, a ryzyko wystąpienia tej arytmii było ponad 9-krotnie większe w odniesieniu do skorygowanej względem wieku populacji ogólnej. Co więcej, dowiedziono, że u pacjentów z APE i AF występowało więcej schorzeń współistniejących, a niezależnymi czynnikami ryzyka tej arytmii okazały się między innymi wiek ($p < 0{,}001$), wywiad zastoinowej niewydolności serca ($p = 0{,}02$), cukrzyca ($p = 0{,}02$) oraz obturacyjny bezdech podczas snu ($p = 0{,}009$) [4].

Występowanie AF (*de novo*, przetrwałego lub utrwalonego) w przebiegu APE może również skutkować nieoptymalną oceną wstępną w trakcie procesu diagnostycznego w przypadku podejrzenia tej choroby. Chociaż raportowana częstość tachykardii w 1. dobie w przebiegu APE wynosi 24–39%, to nie są znane szczegółowe dane określające udział AF w tych statystykach [3]. W jednym z badań okazało się, że chorzy z tachyarytmiami nadkomorowymi częściej są przypisywani do grupy wysokiego prawdopodobieństwa rozwoju VTE na podstawie zmodyfikowanej skali genewskiej ($p = 0{,}04$), a także grupa ta uzyskała wyższą punktację w skali *Pulmonary Embolism Severity Index* (sPESI) ($p < 0{,}001$), co można przypisać uzyskaniu dodatkowych punktów za tachykardię przekraczającą 110/min [5]. Inne warte podkreślenia spostrzeżenie wynikające z tego badania jest takie, że u pacjentów z napadowym AF (w porównaniu z chorymi z arytmią utrwaloną lub rytmem zatokowym) częściej obserwowano pośrednie echokardiograficzne cechy przeciążenia prawej komory, tj. podwyższone kalkulowane ciśnienie w pniu płucnym ($p = 0{,}01$) lub skrócony czas akceleracji przez zastawkę pnia płucnego ($p = 0{,}04$). Jednakże w badaniu tym nie stwierdzono istotnego związku między AF a śmiertelnością wewnątrzszpitalną ($p = 0{,}067$), tym samym nierozstrzygnięte pozostaje pytanie o wpływ tej arytmii w APE na ryzyko zgonu [5].

Na związek między APE a występowaniem arytmii nadkomorowej wskazuje również analiza Hayiroğlu i wsp. [6] opisująca relację między występowaniem określonych arytmii zależnie od zastosowanej lub nie terapii trombolitycznej. Z jednej strony, w badaniu tym brak konieczności leczenia fibrynolitycznego istotnie częściej skutkował obserwowaną liczbą różnych arytmii przedsionkowych ($p < 0{,}001$), mimo braku wyraźnych odmienności w strukturze i objętości przedsionków między ocenianymi grupami [6]. Pogłębiona analiza uzyskanych wyników jest złożona i niejednoznaczna, ponieważ pacjenci, którzy wymagali leczenia trombolitycznego, wyjściowo byli w cięższym stanie klinicznym (arytmie nadkomomore występowały u nich rzadziej), a dodatkowo nie obserwowano różnic w zakresie częstości występowania komorowych zaburzeń rytmu między ocenianymi grupami. Z drugiej strony, rozpuszczenie skrzeplin w przebiegu terapii fibrynolitycznej nie tylko poprawia wydolność układu krążenia i oddechową, ale także zmniejsza ładunek skrzeplin, a w konsekwencji uwalnianie z nich prozapalnych cytokin, które również są postrzegane jako potencjalne czynniki nasilające występowanie różnych arytmii [6].

Arytmie komorowe

Obecnie w piśmiennictwie brakuje szczegółowych danych dotyczących występowania, przebiegu i implikacji klinicznych komorowych zaburzeń rytmu serca w przebiegu APE.

Wartość prognostyczna

Warto podkreślić, że wystąpienie lub nasilenie zaburzeń rytmu serca (jak również innych nieprawidłowości elektrokardiograficznych [EKG]) może być także pierwszą manifestacją rozpoczynającego się pogorszenia stanu klinicznego w przebiegu APE — niewyjaśniona bradykardia, pozornie nieadekwatna tachykardia z epizodami tachyarytmii, jak

również wystąpienie zaburzeń przewodzenia śródkomorowego to najczęstsze oprócz postępującego obniżenia ciśnienia tętniczego symptomy wskazujące na rozwijający się wstrząs. Znaczenie określonych nieprawidłowości w standardowym 12-odprowadzeniowym EKG wskazujących na niekorzystne rokowanie zarówno wewnątrzszpitalne, jak i odległe u chorych z APE szczegółowo omówiono w innych opracowaniach [7].

Omdlenia i ich związek z zaburzeniami rytmu serca

Według danych z różnych badań zasłabnięcia i omdlenia u pacjentów z APE obserwuje się nawet w 10% przypadków, a ponadto udowodniono niekorzystnych wpływ tych zdarzeń na rokowanie [8]. Wydaje się, że zasłabnięcia i omdlenia mają najczęściej charakter odruchowy, ale nie można również wykluczyć, że krótkotrwała niestabilność hemodynamiczna jest skutkiem brady- lub tachyarytmii. Wykazano, że omdlenia w przebiegu APE częściej występują u osób z wcześniej występującym blokiem lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB, *left bundle branch block*) oraz u chorych z nowo rozpoznanym blokiem prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB, *right bundle branch block*) RBBB (duże prawdopodobieństwo krótkotrwałej bradyarytmii) [9].

Układ autonomiczny serca

Pomijana w stratyfikacji ryzyka ewentualność występowania bradyarytmii w przebiegu APE ma również częściowe uzasadnienie w aspekcie występujących w przebiegu APE zaburzeń w regulacji autonomicznej układu sercowo-naczyniowego. W zdrowych tętnicach płucnych napięcie naczyniowe jest niskie, co sprawia, że w spoczynku są one maksymalnie poszerzone. Naczynia krążenia płucnego są zaopatrzone w noradrenergiczne receptory ze zmienną gęstością, zależną od wymiarów poszczególnych tętniczek, i nie występują w naczyniach poniżej 700 μm średnicy. Stwierdzono, że stymulacja układu współczulnego przebiega z odmiennym efektem zależnie od tego, czy w tętnicach płucnych jest prawidłowe, czy podwyższone ciśnienie. W przebiegu ostrego nadciśnienia płucnego (PH, *pulmonary hypertension*) adrenalina działa rozszerzająco na naczynia zaopatrzone w wychwytujące ją receptory, a efekt wazodylatacyjny powodują także noradrenalina i epinefryna (oprócz wazokonstrykcyjnego). Ostatecznie aktywacja układu współczulnego w warunkach PH powoduje wazokonstrykcję z następczą wazodylatacją. Ponadto stymulacja współczulna zwiększa napięcie płucnego układu żylnego, co dodatkowo przyczynia się do podwyższenia ciśnienia w układzie tętniczym i nasilenia omówionych wyżej mechanizmów [10]. Zaobserwowano również, że na stopień nasilenia aktywności układu współczulnego, a także zależnej od tego układu osi renina–angiotensyna–aldosteron, wpływają też ładunek i dystrybucja skrzeplin oraz czas trwania okluzji naczyń. Przypuszcza się również, że w zaburzeniach neurohormonalnych istotną rolę odgrywają odruchy Bezolda-Jarisha, a wywoływane w ich przebiegu bezdechy, bradykardia i hipotensja mogą się dodatkowo przyczyniać do powikłanego przebiegu klinicznego [10].

Nie ulega więc wątpliwości, że u chorych z APE nasilenie zaburzeń układu autonomicznego może mieć istotne znaczenie w przebiegu choroby, w tym na występowanie określonych zaburzeń rytmu serca lub zasłabnięć i omdleń. Z zaskoczeniem należy więc przyjąć brak w piśmiennictwie światowym badań, w których w sposób nieinwazyjny oceniono by funkcję układu autonomicznego serca u chorych z APE, na przykład z zastosowaniem HRV lub HRT.

Leczenie

Należy również pamiętać o tym, że ze względu na brak specyficznych zaleceń dotyczących leczenia zaburzeń rytmu serca wikłających APE stosuje się schematy postępowania antyarytmicznego właściwe dla populacji ogólnej, a leczenie przyczynowe ma w tej sytuacji znaczenie nadrzędne [3].

Nadciśnienie płucne

Nadciśnienie płucne rozpoznaje się, gdy średnie ciśnienie w tętnicy płucnej wynosi co najmniej 25 mm Hg w bezpośrednim inwazyjnym pomiarze w czasie cewnikowania prawego serca [11]. Nadciśnienie płucne może być schorzeniem pierwotnym bądź następstwem innych stanów chorobowych, w tym przetrwałych w naczyniach płucnych skrzeplin po przebytej APE (tzw. przewlekłe zakrzepowo-zatorowe PH). Przewlekłe PH wiąże się z postępującą niewydolnością serca, a w konsekwencji dysfunkcją układu autonomicznego, skutkując między innymi dysregulacją receptorów beta-adrenergicznych w miokardium. Typowe dla niewydolności serca złożone mechanizmy uszkodzenia organicznego i dysfunkcji czynnościowej mogą skutkować występowaniem różnych zaburzeń rytmu serca u tych chorych. Podobnie jak w przypadku ostrego PH w przebiegu APE zagadnienia związane z zaburzeniami rytmu serca u chorych z przewlekłym PH nie są dostatecznie znane wśród lekarzy praktyków.

Arytmie nadkomorowe

Wyniki dostępnych opracowań wskazują, że w przebiegu PH stosunkowo często obserwuje się różnego rodzaju nadkomorowe zaburzenia rytmu serca. W jednym z badań, przeprowadzonym w populacji 231 osób z tętniczym PH, skumulowane ryzyko wystąpienia istotnych arytmii wynosiło 11,7%, zaś ryzyko roczne 2,8%/pacjenta, a obecność zaburzeń rytmu wiązała się z gorszym rokowaniem. W ocenianej w tym badaniu populacji najczęściej stwierdzanymi zaburzeniami rytmu były: trzepotanie przedsionków (AFL, *atrial flutter*) (u 6,5%), AF (u 5,6%) oraz nawrotny częstoskurcz w węźle przedsionkowo-komorowym (AV, *atrioventricular*) (u 1,3%) [12]. Co ważne z praktycznego punktu widzenia,

u osób z PH oraz z AF istotnie częściej dochodziło do zgonów (w aż 82% przypadków!) niż u chorych, u których przywrócono rytm zatokowy (w 6,3% przypadków) [12]. W innym, przeprowadzonym prospektywnie w czasie 5 lat, badaniu w grupie 239 pacjentów z PH Olsson i wsp. [13] stwierdzili co najmniej jeden epizod AFL lub AF *de novo* u 25% osób. Ponadto obie te arytmie nadkomorowe występowały z podobną częstością, a ich obecność wiązała się ze znacznym pogorszeniem stanu klinicznego (u 80%) oraz nasileniem niewydolności serca (u 30% pacjentów). Dodatkowo wykazano, że nieumiarowione AF skutkowało istotnym zwiększeniem ryzyka zgonu w tej grupie (p = 0,01) [13]. Znacznie mniejszą, bo wynoszącą około 3% rocznie, częstość występowania arytmii nadkomorowych u pacjentów z PH raportują w swoim przeglądzie systematycznym Handoko i wsp. [14], potwierdzając jednocześnie niekorzystną wartość rokowniczą przetrwałego AF.

Arytmie komorowe

Dostępne w literaturze dane dotyczące komorowych zaburzeń rytmu serca w przebiegu przewlekłego PH są bardzo ograniczone. Choć w przytoczonym wyżej przeglądzie Handoko i wsp. [14] podają, że ryzyko zgonu z powodu arytmii komorowych u pacjentów z PH szacuje się na 8–26%, to ocena częstości występowania i wpływu arytmii komorowych na przebieg kliniczny i rokowanie u pacjentów z PH wymagają dalszych badań.

W jednym z nielicznych badań Witte i wsp. [15] w 64-osobowej grupie uczestników z PH stwierdzili ponad 2-krotne zwiększenie liczby ekstrasystolii w stosunku do grupy kontrolnej (p < 0,01), jak również zaobserwowali zwiększone ryzyko występowania złośliwych arytmii komorowych w tej populacji. W przeprowadzonej w ośrodku autorów niniejszej pracy holterowskiej ocenie obejmującej 22 chorych z tętniczym i 11 z zakrzepowo-zatorowym PH wykazano, że nieutrwalone częstoskurcze komorowe występują u tych chorych odpowiednio w 13,6% i 27,3% (p = 0,63) [16].

Układ autonomiczny serca

Coraz więcej danych z piśmiennictwa wskazuje na istotną dysregulację układu autonomicznego serca u osób z PH, niezależnie od jego przyczyny oraz wieku chorych [17]. U tych pacjentów stwierdza się istotnie pogorszenie parametrów HRV i HRT, wskazujących na przewlekłą nadmierną stymulację części współczulnej. W pracy z ośrodka autorów niniejszej pracy dowiedziono również, że osoby z PH i nieprawidłową HRT charakteryzują się istotnym pogorszeniem różnych parametrów czynnościowych, biochemicznych i hemodynamicznych, takich jak dystans testu 6-minutowego marszu (p = 0,05), saturacja spoczynkowa (p = 0,05), desaturacja powysiłkowa (p = 0,03) czy stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) (p = 0,02) [18]. Wyniki te wskazują, że istnieje wyraźna zależność między stopniem zaawansowania PH a funkcją układu autonomicznego, tym samym łatwy do interpretacji wynik HRT jest potencjalnie przydatny w prognozowaniu zwiększonego ryzyka pogorszenia stanu klinicznego i być może również zgonu. Co interesujące, w trakcie kontynuacji wcześniejszych badań w ośrodku autorów niniejszej pracy wykazano, że nasilenie ocenianych metodą holterowską zaburzeń funkcji układu autonomicznego jest potencjalnie większe w przypadku etiologii zakrzepowo-zatorowej niż tętniczej PH oraz w bardziej zaawansowanych postaciach klinicznych (klasy 3–4 *vs.* 1–2 wg Światowej Organizacji Zdrowia [WHO, *World Health Organization*]) [16]. Przeciwne do wyżej opisanych obserwacji są wyniki Witte i wsp. [15], którzy potwierdzili obniżenie HRV w tętniczym PH, ale już nie w przypadku postaci zakrzepowo-zatorowej. Potencjalnym wyjaśnieniem obserwowanych między badaniami różnic jest inny dobór badanych grup. Uwzględniając obecny stan wiedzy, możliwe różnice w funkcji układu autonomicznego i ich znaczenie w przebiegu tętniczego i zakrzepowo-zatorowego PH wymagają dalszej oceny.

Ciekawą analizę porównawczą przeprowadzono również w ośrodku łódzkim, gdzie zaobserwowano wyższe ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych związane ze zwiększeniem liczby późnych potencjałów komorowych w grupie pacjentów z tętniczym PH w porównaniu z osobami z niewydolnością serca w przebiegu dysfunkcji lewej komory (p = 0,024). U obu grupach rozkład klas czynnościowych według WHO był podobny, nie stwierdzano także różnic statystycznych dotyczących większości ocenianych parametrów HRV. Implikacje prognostyczne stwierdzanych nieprawidłowości wymagają jednak dalszej obserwacji [19].

Prawokomorowa niewydolność serca

Jak wspomniano wcześniej, wystąpienie lub nasilenie zaburzeń rytmu serca u chorych z PH przyspiesza wręcz pojawienie się niewydolności serca [20]. Najczęstszą arytmią w grupie osób z prawokomorową niewydolnością serca (RVHF, *right ventricular heart failure*) jest AF. Szacuje się, że występuje ono u nawet 50% pacjentów i częstość ta się zwiększa wraz z klasą czynnościową [20]. Komorowe zaburzenia rytmu serca także są powszechne, zwłaszcza u osób, u których obniżona jest również frakcja wyrzutowa lewej komory. Uszkodzenie miokardium oraz nasilone procesy włóknienia dostarczają substratu do powstania pętli *reentry*, a mechanizm ten jest traktowany jako odpowiedzialny za większość złośliwych i potencjalnie złośliwych arytmii komorowych.

Leczenie

Leczenie nadkomorowych zaburzeń rytmu serca w przewlekłym PH nie odbiega istotnie od leczenia zaburzeń rytmu serca w innych sytuacjach klinicznych. W przypadku AF i AFL oraz częstoskurczów stosuje się kardiowersję elektryczną oraz ablację ognisk arytmii. Farmakoterapia obejmuje

stosowanie beta-adrenolityków, niedihydropirydynowych antagonistów wapnia, digoksyny i amiodaronu [12]. Ujemny inotropowy efekt dwóch pierwszych wymienionych powyżej grup leków może być niepożądany u pacjentów z wysokim obciążeniem następczym prawej komory, dlatego stosowanie tych leków musi być poprzedzone oceną korzyści i poddawane regularnej kontroli klinicznej. Warto pamiętać, że stosowanie amiodaronu u pacjentów z pierwotnym PH wiąże się ze znacznie częstszym występowaniem zaburzeń funkcji tarczycy niż w populacji ogólnej (19–24% *vs.* 2,5–9,5%) [21]. Jednym z powikłań amiodaronu może być również jego potencjalnie negatywny wpływ na układ oddechowy z rozwojem włóknienia płuc włącznie, a tym samym dalszym podwyższeniem ciśnienia w tętnicach płucnych [22].

Zawał prawej komory serca

Zawał prawej komory serca (RVI) najczęściej współistnieje z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST ściany dolnej lewej komory, co ma miejsce w 30–50% przypadków. Termin „zawał" prawej komory jest w istocie określeniem nieprecyzyjnym, ponieważ, oprócz stanów z typową martwicą, w części przypadków ostra niedokrwienna dysfunkcja prawej komory, skutkująca rozpoznawaniem RVI, dotyczy w przeważającym stopniu żywotnego miokardium [23, 24].

Znaczenie rokownicze

W przeprowadzonej we wczesnych latach 90. ubiegłego wieku ocenie wykazano, że RVI jest niezależnym czynnikiem wystąpienia poważnych powikłań, w tym wstrząsu kardiogennego, migotania komór, bloku AV III stopnia oraz konieczności stosowania czasowej stymulacji. Co więcej, objęcie strefą zawałową prawej komory skutkowało wzrostem śmiertelności wewnątrzszpitalnej z 5% do 31% ($p < 0,001$) oraz odsetka poważnych powikłań z 28% do 64% ($p < 0,001$) [25]. Oprócz zwiększonego ryzyka wystąpienia wczesnych powikłań okołozawałowych w przebiegu RVI stan ten skutkuje również zwiększonym ryzykiem zgonów odległych. Grupą najbardziej obarczoną złym rokowaniem są pacjenci z RVI bez poprawy funkcji hemodynamicznej prawej komory oraz z towarzyszącym PH, co dowiedli w trakcie trwającej 8 lat obserwacji Shahar i wsp. [26].

Bradyarytmie

W niedawno opublikowanym badaniu przeprowadzonym przez Kumara i wsp. [24] u 573 pacjentów z populacji indyjskiej z zawałem ściany dolnej leczonym trombolitycznie współistniejący RVI stwierdzono w 32,9% przypadków. Co istotne, w podgrupie chorych z towarzyszącym RVI znacząco częściej dochodziło do wstrząsu kardiogennego (22,2 *vs.* 1,8%) oraz zgonu (14,3 *vs.* 2,34%). U pacjentów ze współistniejącym RVI stwierdzono również częstsze występowanie całkowitego bloku AV (30,2 *vs.* 16,4%), natomiast rzadziej obserwowano blok AV II stopnia (4,8 *vs.* 11,7%). Fakt występowania bloków AV (zwłaszcza całkowitego) skutkował też istotnie częstszym występowaniem zgonów okołozawałowych ($p < 0,03$) [24]. Najnowsze dane sugerują, że w populacjach krajów wysokorozwiniętych, w których w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych powszechnie stosuje się rewaskularyzację przezskórną, częstość istotnych klinicznie bloków AV zmniejszyła się do około 3% i zazwyczaj ustępują one samoistnie w 2–7 dni. Dłużej utrzymujące się bloki AV mogą wymagać zastosowania przedłużonej lub wręcz stałej elektrostymulacji serca, co dotyczy około 9% przypadków. Pacjenci z blokami AV wikłającymi zawał serca, niezależnie od jego lokalizacji, są obarczeni wyższym ryzykiem zgonu wewnątrzszpitalnego i w obserwacji 30-dniowej, jednak obecność okołozawałowych zaburzeń przewodzenia AV nie wpływa na rokowanie odlegle definiowane jako zgon w okresie ponad 30 dni od zawału. Wskazaniami do stałej stymulacji AV są zawsze utrzymujący się całkowity blok AV (zwłaszcza w przypadku współistnienia RVI) oraz niestabilność hemodynamiczna [27].

Na ryzyko wystąpienia potencjalnie groźnych zaburzeń rytmu serca w przebiegu zawału serca najbardziej narażeni są pacjenci z przedłużonym niedokrwieniem i długotrwałym bólem w klatce piersiowej, u których rewaskularyzacja wieńcowa była niepełna oraz chorzy z obecnym wcześniej substratem arytmii [28]. Warto pamiętać, że większość zaburzeń rytmu serca pojawiających się w pierwszych godzinach zawału serca mija po skutecznym leczeniu inwazyjnym, tym samym należy dążyć do jak najszybszej terapii reperfuzyjnej.

Bradykardia zatokowa

Częstym powikłaniem w przebiegu RVI jest bradykardia zatokowa, która zazwyczaj nie wymaga specjalnego leczenia (jeśli jednak skutkuje hipotensją, to należy zastosować atropinę). Dowiedziono, że obecność bradykardii zatokowej (bez bloku AV) oraz hipotensji zwiększa ryzyko aktywacji kardiodepresyjnych odruchów z sercowych gałązek nerwu błędnego zlokalizowanych w ścianie dolnej oraz prawej komorze (tzw. odruchów Bezolda-Jarisha) [29]. Ponadto stwierdzono, że ostry zawał serca wywołuje morfologiczne oraz fenotypowe zmiany w wewnątrzsercowej komponencie układu autonomicznego, nieprawidłowo zmniejszając potencjał neuronów w odpowiedzi na określone bodźce [30].

Układ autonomiczny

W dostępnym piśmiennictwie dostępne są bardzo liczne dowody wskazujące, że u chorych z ostrym zawałem serca nadmierna aktywność układu współczulnego skutkuje zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, w tym arytmicznych zgonów nagłych. Wykazano również w tym zakresie protekcyjny wpływ układu przywspółczulnego u tych chorych. W ostatnich latach przeprowadzono bardzo liczne oceny, w tym obejmujące bardzo duże grupy chorych, w których udowodniono niewątpliwy wpływ

układu autonomicznego serca na rokowanie po zawale serca. Najczęściej do oceny funkcji balansu współczulno-przywspółczulnego wykorzystuje się nieinwazyjny pomiar HRV i HRT (obniżone wartości tych parametrów wskazują na zwiększone ryzyko) [31]. Dotychczas nie przeprowadzono jednak szerokich oraz ukierunkowanych na znaczenie nierównowagi układu autonomicznego badań służących ocenie przebiegu i rokowania pacjentów ze współistniejącym RVI.

Leczenie

Leczenie zaburzeń rytmu serca w przebiegu RVI nie odbiega od standardowego postępowania w przypadku arytmii okołozawałowych. Szczegółowe postępowanie podano w aktualnych wytycznych towarzystw naukowych, w tym Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

Arytmogenna kardiomiopatia prawokomorowa

Arytmogenna kardiomiopatia prawokomorowa jest wrodzoną chorobą serca o dziedziczeniu autosomalnym dominującym spowodowaną mutacjami genów kodujących desmosomy lub białka związane z desmosomami. W przebiegu ARVC dochodzi do włóknisto-tłuszczowej przebudowy miokardium, co klinicznie objawia się występowaniem zaburzeń rytmu serca (najczęściej komorowych) oraz postępującym upośledzeniem funkcji skurczowej prawej, a u części chorych również lewej komory serca [32]. Mimo dziedziczenia niezwiązanego z płcią manifestacje kliniczne ARVC są trzy razy częstsze u mężczyzn niż u kobiet. Ponadto u mężczyzn częstsze są objawowe arytmie ($p < 0,01$), a zaburzenia rytmu serca pojawiają się u nich wcześniej i są groźniejsze niż u kobiet [33, 34].

Wyróżnia się trzy fazy progresji ARVC: 1) bezobjawową, w której pacjenci nie odczuwają symptomów choroby, mogą jednak u nich wystąpić komorowe zaburzenia rytmu serca oraz nagłe zgony sercowe; 2) faza dysfunkcji elektrycznej serca, manifestująca się objawowymi zaburzeniami rytmu i morfologicznymi nieprawidłowościami w obrębie prawej komory niewykrywalnymi tradycyjnymi metodami obrazowania; 3) stadium końcowe charakteryzujące się objawami niewydolności serca oraz częstymi arytmiami komorowymi pod postacią nieutrwalonych lub utrwalonych częstoskurczów komorowych. Niezależnie od stopnia zaawansowania ARVC należy brać pod uwagę niebezpieczeństwo wystąpienia nagłego zatrzymania krążenia w przebiegu tej choroby.

Tkanka włóknisto-tłuszczowa zastępująca prawidłowe miokardium u pacjentów z ARVC powoduje opóźnienie aktywacji prawej komory. Zmiany te w pierwszej kolejności obserwuje się w obrębie ściany wolnej i drogi odpływu z prawej komory, co sprzyja powstawaniu pętli *reentry* i przyczynia się do powstawania arytmii komorowych o morfologii LBBB [35]. Znacznie rzadziej w przebiegu ARVC występują natomiast częstoskurcze komorowe o typowej morfologii z drogi odpływu prawej komory [32].

Ryzyko arytmii komorowej

W swojej metaanalizie Bosman i wsp. [36] zaobserwowali, że głównym predyktorem wystąpienia arytmii komorowych w tej grupie pacjentów jest dysfunkcja prawej komory. Opisana przez nich częstość arytmii komorowych u pacjentów z ARVC wynosiła 3,7–10,6% i zależała od badanej grupy, a więc pośrednio od etapu zaawansowania oraz typu genetycznego choroby podstawowej [36]. Warto podkreślić, że oprócz funkcji i morfologii prawej komory w ocenie rokowania ma znaczenie określony genotyp chorobowy. W wieloośrodkowym badaniu w grupie 577 osób z ARVC wykazano, że typ mutacji oraz ich liczba miała znaczenie w populacji ocenianej w tym badaniu, ponieważ wykazano (co było pewnym zaskoczeniem), że osoby u, których stwierdzano migotanie komór i nagłe zgony sercowe, były młodsze od tych, u których rozpoznawano tylko utrwalone częstoskurcze komorowe (mediana wieku 23 *vs.* 36 lat; $p < 0,001$) [34].

Arytmie nadkomorowe

Niewiele jest doniesień literaturowych dotyczących występowania arytmii nadkomorowych w przebiegu ARVC. W poświęconym temu zagadnieniu niedawnym badaniu Camma i wsp. [37] wykazano, że istotne arytmie nadkomorowe (zwłaszcza AF) w przebiegu ARVC występują u około 14% pacjentów. Czynnikami związanymi z występowaniem arytmii nadkomorowych u pacjentów z ARVC okazały się płeć męska, starszy wiek oraz powiększenie lewego przedsionka [37].

Układ autonomiczny

W ostatnich latach zaobserwowano, że ARVC wiąże się również z dysfunkcją układu adrenergicznego, co manifestuje się obniżeniem stężenia noradrenaliny oraz cyklicznej adenozyno-3',5'-monofosfatazy w miokardium. Zmniejszenie stężenia noradrenaliny w przebiegu ARVC prowadzi niekiedy do nieprawidłowej stymulacji beta-adrenergicznych ścieżek sygnałowych, a to może skutkować nasileniem włóknienia miokardium oraz zwiększoną arytmogenezą. Porównując biopsje endomiokardialne pacjentów z ARVC oraz osób z arytmią komorową z drogi odpływu prawej komory bez strukturalnej choroby serca, stwierdzono istotnie niższe stężenie noradrenaliny u chorych na ARVC ($p < 0,04$), co wskazuje na obniżoną aktywność układu współczulnego w tej grupie oraz potencjalne nieprawidłowości w funkcjonowaniu receptorów beta-adrenergicznych [38]. W innym badaniu, przeprowadzonym u chorych z ARVC nieprzyjmujących leków antyarytmicznych, obserwowano istotnie niższe wartości HRV odzwierciedlających część sympatyczną układu autonomicznego serca. W badaniach Paula i wsp.

[39] wykazano ponadto, że stwierdzane u 59% pacjentów z ARVC nieprawidłowości układu współczulnego są niezależne od genotypu oraz stopnia dysfunkcji prawej komory, a także istotnie zwiększają ryzyko potencjalnie groźnej dla życia tachyarytmii komorowej ($p < 0,0005$). W badaniach, w których dokonywano holterowskiej oceny funkcji układu autonomicznego, również potwierdzono dysfunkcje tego układu u chorych z ARVC, a obniżenie parametrów HRV wiąże się nie tylko z częstszym występowaniem arytmii komorowych ($p = 0,009$), ale również z niższą frakcją wyrzutową zarówno prawej, jak i lewej komory [40].

Leczenie

Znacząca liczba epizodów nagłego zatrzymania krążenia w przebiegu ARVC sprawiła, że implantacja kardiowerterów-defibrylatorów stała się terapią z wyboru w tej grupie chorych. W jednym z rejestrów ARVC w grupie 137 pacjentów aż 108 wszczepiono kardiowerter-defibrylator. Analiza wewnątrzsercowych zapisów EKG tych pacjentów potwierdza, że przeważająca większość obserwowanych arytmii komorowych była monomorficzna. Podobnie jak wspomniano wyżej, również w tym opracowaniu wykazano, że jedynym istotnym statystycznie predyktorem wystąpienia groźnych dla życia tachyarytmii (utrwalone częstoskurcze komorowe ≥ 240/min lub migotanie komór) okazał się młodszy wiek w momencie rozpoznania ARVC ($p = 0,036$). Udowodniono również, że wyładowania wysokoenergetyczne były najskuteczniejszą formą terapii w tej grupie chorych (w 92%), co wskazuje na celowość właściwego programowania [41].

Wrodzone wady serca

Każda wrodzona wada serca może skutkować zaburzeniami rytmu serca, a w części przypadków arytmie te mogą być również groźne dla życia. Spośród licznych wad wrodzonych przebiegających z dominującym zajęciem prawej komory i częstym występowaniem zaburzeń rytmu serca należy wyróżnić anomalię Ebsteina i zespół Fallota. Natomiast konsekwencją niewłaściwie rozpoznanych i leczonych wrodzonych wad przebiegających z lewo-prawym przeciekiem z wtórnym rozwojem nieodwracalnego PH jest zespół Eisenmengera (naczyniowa choroba płuc).

Anomalia Ebsteina

Anomalia Ebsteina jest rzadką chorobą o szacowanej częstości około 5 na 100 tys. żywych urodzeń. Chociaż jest to schorzenie wrodzone, to nierzadko bywa rozpoznawane dopiero w wieku dorosłym. Anomalia Ebsteina polega na wadzie embrionalnej powodującej przemieszczenie płatków zastawki trójdzielnej w głąb prawej komory, z towarzyszącą jej atrializacją oraz możliwym przeciekiem na poziomie przedsionków. Typowe dla tej jednostki jest również występowanie dodatkowych, prawostronnych szlaków przewodzenia AV, co powoduje znacznie większą niż w populacji ogólnej liczbę epizodów arytmii. Powstający w mechanizmie makroreentry częstoskurcz nawrotny przedsionkowo-komorowy bywa źle tolerowany, manifestując się omdleniami u nawet 30% chorych, a także znane są przypadki jego przechodzenia w migotanie komór [42]. Natomiast u osób po operacjach naprawczych najczęściej występuje AFL lub AF (u odpowiednio 64% i 23% pacjentów) [43]. Częstość występowania AF zwiększa się z wiekiem pacjentów, skutkując nawet 100-procentowym zwiększeniem 5-letniej śmiertelności. Z kolei utrwalone częstoskurcze komorowe, choć można je wywołać w badaniu elektrofizjologicznym, stosunkowo rzadko pojawiają się spontanicznie [42].

W jednej z największych grup chorych z anomalią Ebsteina z jednego ośrodka (143 pacjentów *Mayo Clinic*) wykazano, że istotne zaburzenia rytmu serca przed operacyjną korekcją wady występowały w 31% przypadków. Najczęściej były to częstoskurcze nadkomorowe niezwiązane ze szlakami dodatkowymi (17%) oraz zespół Wolffa-Parkinsona-White'a (zarówno z obecnością tachyarytmii nadkomorowych, jak i bez nich; po 10%). Pozostałe zaburzenia rytmu w anomalii Ebsteina, w tym częstoskurcz przedsionkowy, AFL, a także częstoskurcz komorowy i migotanie komór, występowały rzadko (po 1%) [44]. W dostępnej literaturze brakuje doniesień dotyczących funkcji układu autonomicznego u pacjentów z anomalią Ebsteina i jego wpływu na powstawanie zaburzeń rytmu serca.

Tetralogia Fallota

Kolejną wymagającą omówienia wrodzoną wadą serca jest tetralogia Fallota, która polega na jednoczesnym występowaniu zwężenia pnia płucnego, ubytku w przegrodzie międzykomorowej, przesunięciu aorty nad ten ubytek oraz wtórnego przerostu prawej komory. Tetralogia Fallota pojawia się z częstością do 0,09% żywych urodzeń. W dotychczasowych opracowaniach ryzyko wystąpienia częstoskurczów komorowych wśród osób z tetralogią Fallota określa się na 4–14% w 20–30-letniej obserwacji [45]. Nagłe zgony sercowe w przebiegu tachyarytmii komorowych przez lata uchodziły również za najczęstszą przyczynę śmiertelności w tej jednostce chorobowej. Poglądu tego nie potwierdzono jednak w metaanalizie obejmującej 39 badań z łączną populacją ponad 4,5 tys. pacjentów — ryzyko nagłego zgonu w tym opracowaniu określono na 0,15%/rok [46]. Co ciekawe, ryzyko to nie zwiększa się linearnie, ale osiąga najwyższy poziom 20–25 lat po operacji naprawczej [47]. Częstość występowania nadkomorowych zaburzeń rytmu serca wśród pacjentów dotkniętych tym zespołem jest również wysoka, ze względu

na liczne uszkodzenia w zmienionych przez wadę i operacje naprawcze strukturach serca. W długoletniej obserwacji epizody częstoskurczów nadkomorowych w mechanizmie *reentry* obserwuje się aż u 30% pacjentów. Nierzadko u chorych z tetralogią Fallota stwierdzane są także epizody AFL i AF [48]. Złożone zaburzenia struktury i funkcji serca u pacjentów z tetralogią Fallota powodują również dobrze udokumentowane nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu autonomicznego. W kilku opracowaniach dowiedziono, że u dorosłych pacjentów ze skorygowaną tetralogią Fallota obserwuje się istotnie niższe wartości parametrów analizy czasowej i częstotliwościowej HRV niż u osób zdrowych,. Warto podkreślić, że wraz z czasem, który upłynął od zabiegu, parametry te ulegają poprawie. Co więcej, stwierdzono odwrotną zależność między wartościami większości parametrów HRV a czasem trwania zespołów QRS w EKG. Obserwacja ta wskazuje, że im większe uszkodzenia serca, tym gorsza funkcja układu autonomicznego, co może się przekładać również na podwyższone ryzyko wystąpienia arytmii komorowych i nagłych zgonów sercowych w tej grupie chorych [49].

Zespół Eisenmengera

Różnego rodzaju zaburzenia rytmu serca stwierdza się u 15–20% pacjentów z naczyniową chorobą płuc. W badaniu przeprowadzonym w populacji 167 osób z zespołem Eisenmengera w średnim wieku 38 ± 9 lat istotne tachyarytmie stwierdzono u 28 pacjentów, w tym najczęściej częstoskurcze nadkomorowe, AF i AFL oraz nieutrwalone i utrwalone częstoskurcze komorowe. Co ciekawe, jedynie 16% wyżej wymienionej badanej populacji poddano leczeniu antyarytmicznemu, a wśród pacjentów z rozpoznaną arytmią obserwowano trend w kierunku zwiększonego ryzyka zgonów ($p = 0,07$) [50]. Podobnie jak u innych chorych z CPH również u pacjentów z zespołem Eisenmengera zaburzona jest funkcja układu autonomicznego serca. W badaniu służącym ocenie parametrów HRV w tej grupie obserwowano ich istotnie niższe wartości, zarówno w zakresie analizy czasowej, jak i częstotliwościowej (w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych; $p = 0,001$) [51].

Leczenie

Leczenie zaburzeń rytmu serca u pacjentów z wadami wrodzonymi nie odbiega istotnie od standardowej terapii, jednak w przypadku tachyarytmii komorowych chętniej jest wybierany amiodaron. Inwazyjne leczenie antyarytmiczne powinno być natomiast przeprowadzone w doświadczonym ośrodku. Mimo zwiększania ryzyka powstawania arytmii w tkance blizny pooperacyjnej podstawową rolę odgrywa korekcja wady zgodnie z ogólnie przyjętymi standardami.

Choroby układowe tkanki łącznej

Do zajęcia prawej komory serca dochodzi również w przebiegu autoimmunologicznych chorób układowych tkanki łącznej. Do zajęcia układu sercowo-naczyniowego dochodzi najczęściej w twardzinie układowej, toczniu rumieniowatym układowym, reumatoidalnym zapaleniu stawów, zapaleniu wielomięśniowym i skórno-mięśniowym oraz mieszanej chorobie tkanki łącznej. W żadnej z tych chorób nie następuje wybiórcze zajęcie prawej komory serca, ale ze względu na możliwy rozwój PH w ich przebiegu nierzadko to właśnie ten fakt stanowi podłoże patogenetyczne występowania różnych zaburzeń rytmu serca i dysfunkcji układu autonomicznego. Ryzyko arytmii w tej grupie chorych wynika również z postępującego włóknienia, w tym układu bodźcoprzewodzącego, oraz różnie nasilonego stanu zapalnego [52, 53].

Pacjenci z **twardziną układową** to osoby najbardziej zagrożone występowaniem różnych zaburzeń rytmu serca — zarówno tachy-, jak i bradyarytmii. Najczęstsze u osób z tym schorzeniem są liczne pobudzenia dodatkowe, z raportowaną w różnych analizach holterowskich częstością 25–75%. Co więcej, wykazano, że występowanie licznych ekstrasystolii komorowych wiąże się ze zwiększeniem częstości nagłych zgonów sercowych [52, 53]. Bardzo często u chorych z twardziną układową obserwuje się również nieutrwalone częstoskurcze nadkomorowe (w ok. 50%) i komorowe (w 7–13% przypadków). Zacznie rzadziej rejestruje się natomiast epizody AF i AFL. Ponadto w grupie pacjentów z twardziną układową nierzadkie są także zaburzenia przewodzenia AV, w tym bloki AV II i III stopnia [52, 53]. Analiza HRV i HRT u pacjentów z twardziną układową wskazuje na zmniejszenie aktywności obu składowych układu autonomicznego serca, a zwłaszcza części przywspółczulnej. Dowiedziono również niewątpliwego związku pogorszenia funkcji układu autonomicznego serca wraz z rozwojem PH w tej grupie chorych [54].

W przebiegu **tocznia rumieniowatego układowego** najczęściej obserwowaną nieprawidłowością dotyczącą rytmu serca jest nieadekwatna tachykardia zatokowa. Występuje ona u nawet 50% chorych i może być jedynym objawem zajęcia serca. Często występują również ekstrasystolie nadkomorowe, krótkie epizody nieutrwalonego częstoskurczu nadkomorowego (w ok. 30% przypadków) oraz, bardzo rzadko, napady AF. Z kolei komorowe zaburzenia rytmu oraz bloki AV w populacji osób z toczniem rumieniowatym układowym stwierdza się sporadycznie. Raportowana częstość dodatkowych pobudzeń komorowych wynosi około 8%, zaś w przypadku nieutrwalonych częstoskurczów komorowych — około 1% [53], Wśród pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym, podobnie jak u osób z twardziną układową, obserwuje się istotnie niższe parametry

Tabela 1. Szacunkowa częstość występowania różnych istotnych nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu serca w przebiegu różnych chorób przebiegających z zajęciem prawej komory serca (dane na podstawie wielu pozycji piśmiennictwa)

Zaburzenie rytmu serca	Ostra zatorowość płucna (%)	Przewlekłe nadciśnienie płucne (%)	Arytmogenna kardiomiopatia prawokomorowa (%)	Anomalia Ebsteina (%)	Tetralogia Fallota (%)	Zespół Eisenmengera (%)	Twardzina układowa (%)
AF	13	5,6	14**	b/d (przed korekcją) 23 (po korekcji)	b/d	21	b/d
AFL	b/d	6,3		1 (64)	b/d	< 7	b/d
SVT	< 24–39*	> 1,3		17 (b/d)	30	29	50
nsVT	b/d	13,6–27,3	3,7–10,6	< 1 (b/d)	4–14	21	7–13,5
sVT	b/d	b/d		1 (b/d)		21	b/d

*Łącznie częstoskurcze nadkomorowe (SVT, *supraventricular tachycardia*) z migotaniem (AF, *atrial fibrillation*) i trzepotaniem przedsionków (AFL, *atrial flutter*); **w większości przypadków AF; nsVT (*non-sustained ventricular tachycardia*) — nieutrwalone częstoskurcze komorowe; sVT (*sustained ventricular tachycardia*) — utrwalone częstoskurcze komorowe; b/d — brak danych

HRV i HRT, przy czym stwierdzane jest wyraźne zaburzenie napięcia sympatycznego serca przy podobnym jak u osób zdrowych napięciu części parasympatycznej [53].

W **reumatoidalnym zapaleniu stawów** typowe jest, oprócz innych charakterystycznych dla chorób tkanki łącznej czynników proarytmicznych, występowanie guzków reumatoidalnych w mięśniu sercowym, naciekanie układu bodźcoprzewodzącego oraz odkładanie się w jego obrębie złogów amyloidu. Zajęcie serca w tej jednostce chorobowej najczęściej przebiega bezobjawowo, a zaburzenia rytmu serca pojawiają się stosunkowo rzadko [55].

Leczenie

Terapia zaburzeń rytmu i przewodzenia u osób z chorobami układowymi tkanki łącznej nie różni się istotnie od leczenia stosowanego w populacji ogólnej. Szczególnie istotne w tej grupie chorych pozostają znajomość podłoża zaburzeń rytmu serca oraz właściwe leczenie choroby podstawowej.

Podsumowanie

Choroby przebiegające z zajęciem prawego serca różnią się od innych schorzeń swoją patofizjologią, przebiegiem klinicznym oraz potencjalnymi komplikacjami. Wspólny dla jednostek z tej grupy chorób jest ich wpływ na autonomiczny układ nerwowy. Prowadzi to do zwiększonego potencjału wywoływania zaburzeń rytmu serca, przy czym dla poszczególnych jednostek chorobowych charakterystyczne są inne rodzaje arytmii (tab. 1). Dla klinicystów ważne jest praktyczne wykorzystanie tej wiedzy w trakcie terapii pacjentów z wymienionymi w niniejszym opracowaniu schorzeniami.

Abstract

The right and left hearts differ from one another in their anatomy and function. This disparity demonstrates itself in different heart muscle compositions, arrangements of cardiac conduction system elements, and distributions of autonomic nervous system receptors. These differences mean that diseases that mainly affect the right heart, such as acute pulmonary embolism, chronic pulmonary hypertension, right ventricular infarction or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, as well as some congenital heart diseases and connective tissue diseases, have a distinct clinical course and potential complications. This leads to an increased incidence of cardiac rhythm disturbances in this group, with some types of arrhythmia for every disease. In order to help clinicians select the best diagnostic and therapeutic methods, we here summarise current knowledge about arrhythmic complications and cardiac autonomic nervous system functions in diseases with right heart involvement.

Key words: arrhythmias, cardiac autonomic nervous system, acute pulmonary embolism, pulmonary hypertension, right ventricular involvement

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 445–455

Piśmiennictwo

1. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation. 1996; 93(5): 1043–1065, indexed in Pubmed: 8598068.
2. Bauer A, Malik M, Schmidt G, et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. J Am Coll Cardiol. 2008; 52(17): 1353–1365, doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.041, indexed in Pubmed: 18940523.
3. Konstantinides SV. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2014; 35(45): 3145–3146, doi: 10.1093/eurheartj/ehu393, indexed in Pubmed: 25452462.
4. Ng AC, Adikari D, Yuan D, et al. The prevalence and incidence of atrial fibrillation in patients with acute pulmonary embolism. PLoS One. 2016; 11(3): e0150448, doi: 10.1371/journal.pone.0150448, indexed in Pubmed: 26930405.
5. Krajewska A, Ptaszynska-Kopczynska K, Kiluk I, et al. Paroxysmal atrial fibrillation in the course of acute pulmonary embolism: clinical significance and impact on prognosis. Biomed Res Int. 2017; 2017: 5049802, doi: 10.1155/2017/5049802, indexed in Pubmed: 28280732.
6. Hayıroğlu Mİ, Keskin M, Uzun AO, et al. Long-term antiarrhythmic effects of thrombolytic therapy in pulmonary embolism. Heart Lung Circ. 2017; 26(10): 1094–1100, doi: 10.1016/j.hlc.2016.11.016, indexed in Pubmed: 28169085.
7. Radochońska J, Lisicka M, Bienias P. Zastosowanie elektrokardiografii w ostrych i przewlekłych chorobach z zajęciem prawej komory serca. Folia Cardiol. 2019 Ahead of print, doi: 10.5603/fc.a2019.0089.
8. Keller K, Beule J, Balzer JO, et al. Syncope and collapse in acute pulmonary embolism. Am J Emerg Med. 2016; 34(7): 1251–1257, doi: 10.1016/j.ajem.2016.03.061, indexed in Pubmed: 27107684.
9. Liesching T, O'Brien A. Significance of a syncopal event. Pulmonary embolism. Postgrad Med. 2002; 111(1): 19–20, doi: 10.3810/pgm.2002.01.1096, indexed in Pubmed: 11810748.
10. Stratmann G, Gregory GA. Neurogenic and humoral vasoconstriction in acute pulmonary thromboembolism. Anesth Analg. 2003; 97(2): 341–354, doi: 10.1213/01.ane.0000068983.18131.f0, indexed in Pubmed: 12873915.
11. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2015; 37(1): 67–119, doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
12. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. Am Heart J. 2007; 153(1): 127–132, doi: 10.1016/j.ahj.2006.09.008, indexed in Pubmed: 17174650.
13. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, et al. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. Int J Cardiol. 2013; 167(5): 2300–2305, doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.024, indexed in Pubmed: 22727973.
14. Handoko ML, de Man FS, Allaart CP, et al. Perspectives on novel therapeutic strategies for right heart failure in pulmonary arterial hypertension: lessons from the left heart. Eur Respir Rev. 2010; 19(115): 72–82, doi: 10.1183/09059180.00007109, indexed in Pubmed: 20956170.
15. Witte C, Meyer Zur Heide Genannt Meyer-Arend JU, Andrié R, et al. Heart rate variability and arrhythmic burden in pulmonary hypertension. Adv Exp Med Biol. 2016; 934: 9–22, doi: 10.1007/5584_2016_18, indexed in Pubmed: 27241509.
16. Bienias P, Ciurzynski M, Kostrubiec M, et al. Functional class and type of pulmonary hypertension determinate severity of cardiac autonomic dysfunction assessed by heart rate variability and turbulence. Acta Cardiol. 2015; 70(3): 286–296, doi: 10.2143/AC.70.3.3080633, indexed in Pubmed: 26226702.
17. Vaillancourt M, Chia P, Sarji S, et al. Autonomic nervous system involvement in pulmonary arterial hypertension. Respir Res. 2017; 18(1): 201, doi: 10.1186/s12931-017-0679-6, indexed in Pubmed: 29202826.
18. Bienias P, Kostrubiec M, Rymarczyk Z, et al. Severity of arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension is associated with impairment of heart rate turbulence. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2015; 20(1): 69–78, doi: 10.1111/anec.12169, indexed in Pubmed: 24903540.
19. Uznańska-Loch B, Wikło K, Trzos E, et al. Advanced and traditional electrocardiographic risk factors in pulmonary arterial hypertension: the significance of ventricular late potentials. Kardiol Pol. 2018; 76(3): 586–593, doi: 10.5603/KP.a2017.0257, indexed in Pubmed: 29297193.
20. Majos E, Dąbrowski R, Szwed H. The right ventricle in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. Cardiol J. 2013; 20(3): 220–226, doi: 10.5603/CJ.2013.0065, indexed in Pubmed: 23788294.
21. Soon E, Toshner M, Mela M, et al. Risk of potentially life-threatening thyroid dysfunction due to amiodarone in idiopathic pulmonary arterial hypertension patients. J Am Coll Cardiol. 2011; 57(8): 997–998, doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.059, indexed in Pubmed: 21329849.
22. McGee M, Whitehead N, Martin J, et al. Drug-associated pulmonary arterial hypertension. Clin Toxicol (Phila). 2018; 56(9): 801–809, doi: 10.1080/15563650.2018.1447119, indexed in Pubmed: 29508628.
23. Goldstein JA. Acute right ventricular infarction: insights for the interventional era. Curr Probl Cardiol. 2012; 37(12): 533–557, doi: 10.1016/j.cpcardiol.2012.05.001, indexed in Pubmed: 23088939.
24. Kumar V, Sinha S, Kumar P, et al. Short-term outcome of acute inferior wall myocardial infarction with emphasis on conduction blocks: a prospective observational study in Indian population. Anatol J Cardiol. 2017; 17(3): 229–234, doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.6782, indexed in Pubmed: 27752031.
25. Zehender M, Kasper W, Kauder E, et al. Right ventricular infarction as an independent predictor of prognosis after acute inferior myocardial infarction. N Engl J Med. 1993; 328(14): 981–988, doi: 10.1056/NEJM199304083281401, indexed in Pubmed: 8450875.
26. Shahar K, Darawsha W, Yalonetsky S, et al. Time dependence of the effect of right ventricular dysfunction on clinical outcomes after myocardial infarction: role of pulmonary hypertension. J Am Heart Assoc. 2016; 5(7), doi: 10.1161/JAHA.116.003606, indexed in Pubmed: 27402233.
27. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018; 39(2): 119–177, doi: 10.1093/eurheartj/ehx393, indexed in Pubmed: 28886621.
28. Gorenek B, Lundqvist CB, Terradellas JB, et al. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the Joint EHRA, ACCA, and EAPCI Task Force. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2015;

4(4): 386, doi: 10.1177/2048872614550583, indexed in Pubmed: 25178689.
29. Goldstein JA, Lee DT, Pica MC, et al. Patterns of coronary compromise leading to bradyarrhythmias and hypotension in inferior myocardial infarction. Coron Artery Dis. 2005; 16(5): 265–274, indexed in Pubmed: 16000883.
30. Rajendran PS, Nakamura K, Ajijola OA, et al. Myocardial infarction induces structural and functional remodelling of the intrinsic cardiac nervous system. J Physiol. 2016; 594(2): 321–341, doi: 10.1113/JP271165, indexed in Pubmed: 26572244.
31. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1987; 59(4): 256–262, doi: 10.1016/0002-9149(87)90795-8, indexed in Pubmed: 3812275.
32. Haugaa KH, Haland TF, Leren IS, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, clinical manifestations, and diagnosis. Europace. 2016; 18(7): 965–972, doi: 10.1093/europace/euv340, indexed in Pubmed: 26498164.
33. Bauce B, Frigo G, Marcus FI, et al. Comparison of clinical features of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in men versus women. Am J Cardiol. 2008; 102(9): 1252–1257, doi: 10.1016/j.amjcard.2008.06.054, indexed in Pubmed: 18940302.
34. Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. Eur Heart J. 2015; 36(14): 847–855, doi: 10.1093/eurheartj/ehu509, indexed in Pubmed: 25616645.
35. Biernacka EK, Platonov PG, Fronczak A. Should epsilon wave be considered as a major diagnostic criterion in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy? Kardiol Pol. 2017; 75(3): 191–195, doi: 10.5603/KP.2017.0048, indexed in Pubmed: 28326523.
36. Bosman LP, Sammani A, James CA, et al. Predicting arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. Heart Rhythm. 2018; 15(7): 1097–1107, doi: 10.1016/j.hrthm.2018.01.031, indexed in Pubmed: 29408436.
37. Camm CF, James CA, Tichnell C, et al. Prevalence of atrial arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Heart Rhythm. 2013; 10(11): 1661–1668, doi: 10.1016/j.hrthm.2013.08.032, indexed in Pubmed: 23994726.
38. Paul M, Meyborg M, Boknik P, et al. Autonomic dysfunction in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: biochemical evidence of altered signaling pathways. Pacing Clin Electrophysiol. 2014; 37(2): 173–178, doi: 10.1111/pace.12237, indexed in Pubmed: 24025189.
39. Paul M, Wichter T, Kies P, et al. Cardiac sympathetic dysfunction in genotyped patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and risk of recurrent ventricular tachyarrhythmias. J Nucl Med. 2011; 52(10): 1559–1565, doi: 10.2967/jnumed.111.088997, indexed in Pubmed: 21908389.
40. Folino AF, Buja G, Bauce B, et al. Heart rate variability in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy correlation with clinical and prognostic features. Pacing Clin Electrophysiol. 2002; 25(9): 1285–1292, doi: 10.1046/j.1460-9592.2002.01285.x, indexed in Pubmed: 12380762.
41. Link MS, Laidlaw D, Polonsky B, et al. Ventricular arrhythmias in the North American multidisciplinary study of ARVC: predictors, characteristics, and treatment. J Am Coll Cardiol. 2014; 64(2): 119–125, doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.035, indexed in Pubmed: 25011714.
42. Sherwin ED, Abrams DJ. Ebstein anomaly. Card Electrophysiol Clin. 2017; 9(2): 245–254, doi: 10.1016/j.ccep.2017.02.007, indexed in Pubmed: 28457239.
43. Hassan A, Tan NY, Aung H, et al. Outcomes of atrial arrhythmia radiofrequency catheter ablation in patients with Ebstein's anomaly. Europace. 2018; 20(3): 535–540, doi: 10.1093/europace/euw396, indexed in Pubmed: 28340054.
44. Wackel P, Cannon B, Dearani J, et al. Arrhythmia after cone repair for Ebstein anomaly: the Mayo Clinic experience in 143 young patients. Congenit Heart Dis. 2018; 13(1): 26–30, doi: 10.1111/chd.12566, indexed in Pubmed: 29316261.
45. Khairy P, Aboulhosn J, Gurvitz MZ, et al. Alliance for Adult Research in Congenital Cardiology (AARCC). Arrhythmia burden in adults with surgically repaired tetralogy of Fallot: a multi-institutional study. Circulation. 2010; 122(9): 868–875, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.928481, indexed in Pubmed: 20713900.
46. Garson A, Smith RT, Moak JP, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in children. J Am Coll Cardiol. 1985; 5(6 Suppl): 130B–133B, doi: 10.1016/s0735-1097(85)80542-8, indexed in Pubmed: 3998329.
47. Maury P, Sacher F, Rollin A, et al. Réseau francophone de rythmologie pédiatrique et congénitale. Ventricular arrhythmias and sudden death in tetralogy of Fallot. Arch Cardiovasc Dis. 2017; 110(5): 354–362, doi: 10.1016/j.acvd.2016.12.006, indexed in Pubmed: 28222965.
48. Villafañe J, Feinstein JA, Jenkins KJ, et al. Adult Congenital and Pediatric Cardiology Section, American College of Cardiology. Hot topics in tetralogy of Fallot. J Am Coll Cardiol. 2013; 62(23): 2155–2166, doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.100, indexed in Pubmed: 24076489.
49. Novaković M, Prokšelj K, Starc V, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction and carotid stiffness in adults with repaired tetralogy of Fallot. Clin Auton Res. 2017; 27(3): 185–192, doi: 10.1007/s10286-017-0411-0, indexed in Pubmed: 28275877.
50. Baskar S, Horne P, Fitzsimmons S, et al. Arrhythmia burden and related outcomes in Eisenmenger syndrome. Congenit Heart Dis. 2017; 12(4): 512–519, doi: 10.1111/chd.12481, indexed in Pubmed: 28523857.
51. Semizel E, Alehan D, Ozer S, et al. Eisenmenger syndrome: identifying the clues for arrhythmia. Anadolu Kardiyol Derg. 2008; 8(1): 32–37, indexed in Pubmed: 18258531.
52. Bienias P, Ciurzyński M, Korczak D, et al. [Arrhythmias and conduction disturbances in patients with connective tissue diseases] [Article in Polish]. Kardiol Pol. 2008; 66(2): 194–199, indexed in Pubmed: 18344159.
53. Bienias P, Ciurzyński M, Kisiel B, et al. Comparison of non-invasive assessment of arrhythmias, conduction disturbances and cardiac autonomic tone in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int. 2019; 39(2): 301–310, doi: 10.1007/s00296-018-4207-x, indexed in Pubmed: 30421103.
54. Bienias P, Ciurzyński M, Korczak D, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis determines cardiac autonomic dysfunction assessed by heart rate turbulence. Int J Cardiol. 2010; 141(3): 322–325, doi: 10.1016/j.ijcard.2008.11.093, indexed in Pubmed: 19101049.
55. Wisłowska M, Sypuła S, Kowalik I. Echocardiographic findings and 24-h electrocardiographic Holter monitoring in patients with nodular and non-nodular rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 1999; 18(5-6): 163–169, indexed in Pubmed: 10399790.

REVIEW ARTICLE

Folia Cardiologica 2019
vol. 14, no. 5, pages 456–466
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2353–7752

Arrhythmias and autonomic nervous system dysfunction in acute and chronic diseases with right ventricle involvement

Zaburzenia rytmu i funkcji układu autonomicznego w przebiegu ostrych i przewlekłych chorób z zajęciem prawej komory serca

Monika Lisicka, Joanna Radochońska, Piotr Bienias

Department of Internal Medicine and Cardiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Lisicka M, Radochońska J, Bienias P. Zaburzenia rytmu i funkcji układu autonomicznego w przebiegu ostrych i przewlekłych chorób z zajęciem prawej komory serca. Folia Cardiol. 2019; 14 (5): 445–455. DOI: 10.5603/FC.2019.0101. Należy cytować wersję pierwotną

Abstract

The right and left hearts differ from one another in their anatomy and function. This disparity demonstrates itself in different heart muscle compositions, arrangements of cardiac conduction system elements, and distributions of autonomic nervous system receptors. These differences mean that diseases that mainly affect the right heart, such as acute pulmonary embolism, chronic pulmonary hypertension, right ventricular infarction or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, as well as some congenital heart diseases and connective tissue diseases, have a distinct clinical course and potential complications. This leads to an increased incidence of cardiac rhythm disturbances in this group, with distinctive types of arrhythmia specific for every disease. In order to help clinicians select the best diagnostic and therapeutic methods, we here summarise current knowledge about arrhythmic complications and cardiac autonomic nervous system functions in diseases with right heart involvement.

Key words: arrhythmias, cardiac autonomic nervous system, acute pulmonary embolism, pulmonary hypertension, right ventricular involvement

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 456–466

Introduction

The right and left ventricles differ in their anatomy and function, which is reflected in the different structure of the myocardium, different composition of the conductive system, and different distribution of autonomic nervous system receptors. Taking into account the wide spectrum of acute and chronic diseases mainly involving the right ventricle, the following review summarises current knowledge about cardiac arrhythmias and the function of the autonomic nervous system in diseases such as acute pulmonary embolism (APE), chronic pulmonary hypertension (PH), right ventricular infarction (RVI), arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC), as well as congenital heart defects and connective tissue diseases with dominant right ventricular involvement.

In clinical practice we have several non-invasive or minimally invasive methods to assess the functions of the autonomic nervous system, of which the most commonly used are: assessment of heart rate variability (HRV), measurement of heart rate turbulence (HRT), assessment of arterial baroreceptor activity, and the orthostatic or tilt test.

Address for correspondence: Piotr Bienias MD, PhD, Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Lindleya 4, 02–005 Warszawa, Poland, phone 22 502 11 44, e-mail: pbienias@mp.pl

A detailed discussion of these methods and their importance in everyday practice, especially in predicting the risk of arrhythmic events, is available in medical publications [1, 2]. Today there is no doubt about the importance of inadequately increased sympathetic activity in promoting the occurrence of arrhythmia. Although the assessment of autonomic system function has traditionally been used mainly in patients after myocardial infarction or chronic heart failure with impaired left ventricular systolic function (especially by using HRV and HRT) [1, 2], there is more and more data regarding their potential use in diseases with dominant right ventricular involvement, as discussed in the following article.

Acute pulmonary embolism

Venous thromboembolism (VTE) is the third most common cardiovascular disease. Its most dangerous clinical manifestation is APE, the main cause of hospitalisation, morbidity and mortality in Europe. In the management of a patient with newly diagnosed APE, all too often not enough attention is given to the potential occurrence of various arrhythmias and their prognostic significance, and even more rarely to the possible dysregulation of the autonomic system resulting in abnormal cardiovascular reactions. However, the clinical course of APE with acute right heart pressure overload is often complicated by cardiac arrhythmias. Arrhythmia may additionally be favoured by myocardial ischaemia and blood hypoxemia [3].

Supraventricular arrhythmias

A significantly increased risk of atrial fibrillation (AF) in the course of APE has been demonstrated by Australian researchers. The incidence of AF in a group of 1,142 patients with APE was as much as 13%, and the risk of this arrhythmia was more than nine times higher compared to the age-adjusted general population. Moreover, it was shown that patients with APE and atrial fibrillation had more comorbidities. Independent risk factors for this arrhythmia included age ($p < 0.001$), history of congestive heart failure ($p = 0.02$), diabetes ($p = 0.02$), and obstructive sleep apnoea ($p = 0.009$) [4].

The occurrence of atrial fibrillation (*de novo*, persistent or chronic) in the course of APE may also result in a non-optimal initial assessment during the diagnostic process when this disease is suspected. Although the reported frequency of tachycardia on the first day in APE is 24–39%, no detailed data is available on the incidence of atrial fibrillation in these statistics [3]. One study indicated that patients with supraventricular tachyarrhythmias are more often assigned to the high probability group of venous thromboembolism based on a modified Geneva scale ($p = 0.04$), and this group also scored higher on the simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI) scale ($p < 0.001$), which could be attributed to scoring additional points for tachycardia > 110/min. [5]. Another noteworthy observation arising from this study is the fact that in patients with paroxysmal AF (compared to patients with sustained arrhythmia or sinus rhythm), indirect echocardiographic features of right ventricular congestion were observed more frequently, *i.e.* increased calculated pressure in the pulmonary trunk ($p = 0.01$) or reduced acceleration time through the pulmonary valve ($p = 0.04$). However, in this study no significant relationship was found between atrial fibrillation and in-hospital mortality ($p = 0.067$), and therefore the question regarding the impact of this arrhythmia on the risk of APE patients' death remains unresolved [5].

The relationship between APE and the occurrence of supraventricular arrhythmia is also highlighted by the analysis of Hayiroğlu et al. [6], which describes the relationship between the occurrence of specific arrhythmias depending on thrombolytic therapy usage or the lack of it. In this study, using non-invasive treatment resulted in significantly more frequent different atrial arrhythmias ($p < 0.001$), despite the lack of clear differences in the structure and volume of the atria between the assessed groups [6]. The further analysis of the obtained results is ambiguous, because patients who required thrombolytic treatment had worse clinical status at the baseline (and supraventricular arrhythmias presented less often). In addition, no differences in the incidence of ventricular arrhythmias were observed between the assessed groups. On the other hand, the dissolving of thrombi during fibrinolytic therapy not only improves cardiovascular and respiratory function, but also reduces the thrombus load and, consequently, the release of proinflammatory cytokines from them, which are also seen as potential factors that increase the occurrence of various arrhythmias [6].

Ventricular arrhythmias

Currently, there is no detailed data on the occurrence, clinical course or implications of ventricular arrhythmias in the course of APE.

Prognostic value

It is worth noting that the occurrence or severity of cardiac arrhythmias [as well as other electrocardiographic (ECG) abnormalities] may also be the first manifestation of the onset of clinical worsening in the course of APE: unexplained bradycardia, seemingly inadequate tachycardia with episodes of tachyarrhythmia, as well as the occurrence of intraventricular conduction disorders indicate a developing shock, most commonly just after a progressive reduction of blood pressure. The significance of specific abnormalities in standard 12-lead ECGs indicating adverse in-hospital and long-term prognosis in patients with APE have been discussed in detail in other studies [7].

Syncope and its association with cardiac arrhythmias

According to data from various studies, fainting and syncope in patients with APE are observed in up to 10% of cases, and adverse effects of these events on the prognosis have been proven [8]. It seems that the fainting and syncope are usually reflexive, but it cannot be excluded that short-term haemodynamic instability is the result of brady- or tachyarrhythmia. It has been shown that syncope in the course of APE is more common in people with pre-existing left bundle branch block (LBBB) and in patients with fresh right bundle branch block (RBBB) (high probability of short-term bradyarrhythmia) [9].

Autonomic heart system

The risk of bradyarrhythmia in the course of APE, overlooked in risk stratification, is also partly justified in the aspect of the autonomic regulation of the cardiovascular system disorders in the course of APE. In healthy pulmonary arteries, the vascular tone is low, which means that at rest they are maximally expanded. The pulmonary circulation vessels are equipped with noradrenergic receptors with variable densities depending on the dimensions of individual arterioles, and are not present in vessels < 700 μm in diameter. Stimulation of the sympathetic nervous system has been found to have a different effect depending on whether the pulmonary arteries have normal or elevated pressure. In the course of acute pulmonary hypertension (PH), adrenaline has a vasodilating effect on vessels equipped with receptors that capture it, and this vasodilatory effect, in addition to vasoconstriction, is caused by noradrenaline and epinephrine. Ultimately, activation of the sympathetic nervous system under PH conditions results in vasoconstriction followed by vasodilation. In addition, sympathetic stimulation increases the tone of the pulmonary venous system, which further increases the pressure in the arterial system and intensifies the mechanisms discussed above [10]. It has been observed that the severity of the sympathetic nervous system activity, as well as the renin–angiotensin–aldosterone axis, is also affected by the load and distribution of thrombi and the duration of vascular occlusion. It is also suspected that in neurohormonal disorders Bezold-Jarish reflexes play an important role, and the apnoeas, bradycardia and hypotension caused in their course may additionally contribute to the complicated clinical course [10].

There is no doubt, therefore, that in patients with APE, the severity of autonomic disorders may have a significant impact on the course of the disease, including the occurrence of specific arrhythmias or the occurrence of fainting and syncope. It is therefore surprising that there have been no studies that would non-invasively assess the function of the autonomic heart system in patients with APE, for example using HRV or HRT.

Treatment

It should also be remembered that due to a lack of specific recommendations for the treatment of cardiac arrhythmias complicating APE, antiarrhythmic regimens appropriate for the general population are used, and that causative therapy is of paramount importance in such a situation [3].

Pulmonary hypertension

Pulmonary hypertension is diagnosed if the mean pulmonary artery pressure is ≥ 25 mm Hg when measured by direct invasive methods during right heart catheterisation [11]. Pulmonary hypertension can be a primary disease, or secondary to other diseases including pulmonary thromboembolism after APE (so-called chronic thromboembolic PH). Chronic PH is associated with progressive heart failure, and as a consequence autonomic dysfunction which could cause dysregulation of beta-adrenergic receptors in the myocardium, among others. Complex mechanisms of organic damage and functional dysfunction, typical of heart failure, may result in various cardiac arrhythmias in these patients. As in the case of acute PH in APE, issues related to arrhythmias in patients with chronic PH are insufficiently understood among practitioners.

Supraventricular arrhythmias

The results of available studies indicate that various types of supraventricular arrhythmias are observed relatively frequently in the course of PH. In one study, conducted on a population of 231 people with arterial PH, the cumulative risk of significant arrhythmias was 11.7%, and the annual risk was 2.8% per patient. The presence of arrhythmias was associated with a worse prognosis. In the population assessed in this study, the most common arrhythmias were atrial flutter (AFL) (in 6.5%), atrial fibrillation (AF) (in 5.6%), and recurrent tachycardia in the atrioventricular (AV) node (in 1.3%) [12]. Significantly, in people with PH and AF, deaths were much more frequent (in up to 82% of cases!) when compared to patients in whom sinus rhythm was restored (in 6.3% of cases) [12]. Olsson et al. [13] found at least one *de novo* AFL or AF episode in 25% of people in another study conducted prospectively over five years on a group of 239 PH patients. In addition, both supraventricular arrhythmias occurred at a similar frequency, and their presence was associated with a significant worsening of the clinical condition (in 80%) and worsening of heart failure (in 30% of patients). In addition, it was demonstrated that unmeasured AF resulted in a significant increase in the risk of death in this group ($p = 0.01$) [13]. In a systematic review, Handoko et al. [14] reported a significantly lower incidence of supraventricular arrhythmias in patients with PH, *i.e.* about 3% per year, confirming the adverse prognostic value of persistent atrial fibrillation.

Ventricular arrhythmias

The available data on ventricular arrhythmias in chronic PH is very limited. Although the review by Handoko et al. [14] cited above reports the estimated risk of death from ventricular arrhythmias in patients with PH to be 8–26%, a full assessment of the incidence and impact of ventricular arrhythmias on the clinical course and prognosis in patients with PH requires further studies.

In one of the few studies, Witte et al. [15] among a group of 64 participants with PH found more than twice as many extrasystoles compared to the control group ($p < 0.01$), as well as observed an increased risk of malignant ventricular arrhythmias in this population. In our Holter assessment of 22 patients with arterial and 11 patients with thromboembolic PH, we found non-sustained ventricular tachycardia occurrence in these patients to be 13.6% and 27.3%, respectively ($p = 0.63$) [16].

Autonomic heart system

More and more data indicates a significant dysregulation of the cardiac autonomic system in people with PH, regardless of its cause and regardless of the age of the patient [17]. These patients show significantly worse HRV and HRT parameters, indicating chronic overstimulation of the sympathetic nervous system. Study from our centre has also shown that people with PH and abnormal HRT are characterised by a significant deterioration of various functional, biochemical and haemodynamic parameters, such as: 6-minute walk test distance ($p = 0.05$), resting saturation ($p = 0.05$), post-exercise desaturation ($p = 0.03$), or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) concentration ($p = 0.02$) [18]. These results indicate that there is a clear relationship between the stage of PH and the function of the autonomic system. This means that the easily interpretable HRT result is potentially useful in predicting the increased risk of clinical deterioration, and possibly also death. Interestingly, during the continuation of previous research in our centre, it was shown that the severity of Holter dysfunction assessed by the Holter method is potentially greater in the case of thromboembolic aetiology than arterial PH and in more advanced clinical forms [World Health Organisation (WHO) classes 3 and 4 vs. 1 and 2] [16]. The results published by Witte et al. [15] stand in opposition to the above observations, which confirmed a decrease of HRV in arterial PH, but not in the case of thromboembolism. A potential explanation for the differences observed between the studies is a different selection of study groups. Given the current state of knowledge, possible differences in the functions of the autonomic system and their importance in the course of arterial and thromboembolic PH require further evaluation.

An interesting comparative analysis was also carried out in the Łódź centre, observing a greater risk of death from cardiovascular causes associated with an increase in the number of late ventricular potentials in the group of patients with arterial PH compared to those with heart failure in the course of left ventricular dysfunction ($p = 0.024$). In both groups, the WHO functional class distribution was similar, and no statistical differences were found for most of the assessed HRV parameters. The prognostic implications of these irregularities require further observation [19].

Right ventricular heart failure

As mentioned earlier, the onset or worsening of cardiac arrhythmias in PH patients actually accelerates the onset of heart failure [20]. Atrial fibrillation is the most common arrhythmia in the group with right ventricular heart failure (RVHF). It is estimated that it occurs in up to 50% of patients, with an increasing frequency depending on a larger functional class [20]. Ventricular arrhythmias are also common, especially in those who also have a left ventricular ejection fraction. Myocardial damage and increased fibrosis provide the substrate for reentry loops, and this mechanism is considered to be responsible for most malignant and potentially malignant ventricular arrhythmias.

Treatment

The treatment of supraventricular arrhythmias in chronic PH does not differ significantly from the treatment of cardiac arrhythmias in other clinical situations. For AF, AFL and tachycardia, electrical cardioversion and ablation of arrhythmia are used. Pharmacotherapy includes the use of beta-blockers, non-dihydropyridine calcium antagonists, digoxin and amiodarone [12]. The negative inotropic effect of the first two of these drug groups may be undesirable in patients with high right ventricular afterload, therefore their use must be preceded by a risk and benefit evaluation and they must undergo regular clinical monitoring. It is worth remembering that the use of amiodarone in patients with primary PH is associated with a much more frequent occurrence of thyroid dysfunction compared to the general population (19–24% vs. 2.5–9.5%) [21]. Amiodarone may also have side effects affecting the respiratory system, which includes the development of pulmonary fibrosis, and thus a further increase in pulmonary artery pressure [22].

Right ventricle infarct

Right ventricular infarction usually coexists with acute myocardial infarction with ST-segment elevation of the left ventricular wall, which occurs in 30–50% of cases. The term 'right ventricular infarction' is, in fact, an imprecise term because, in addition to conditions with typical necrosis, in some cases, acute ischaemic right ventricular dysfunction resulting in a diagnosis or RVI is mostly related to a viable myocardium [23, 24].

Prognostic value

An assessment in the early 1990s showed that RVI was an independent factor in the development of serious complications, including cardiogenic shock, ventricular fibrillation, third-degree AV, and the need for temporary stimulation. Moreover, the right ventricular infarction resulted in increased in-hospital mortality, from 5% to 31% ($p < 0.001$), and an increased serious complication rate, from 28% to 64% ($p < 0.001$) [25]. In addition to the increased risk of early peri-infarct complications, RVI also results in an increased risk of long-term mortality. The group most affected by unfavorable prognosis comprises patients with RVI without improvement of right ventricular haemodynamic function and with accompanying PH, as demonstrated during an eight-year follow-up by Shahar et al. [26].

Bradyarrhythmias

In a recently published study by Kumar et al. [24], co-existing RVI was found in 32.9% of 573 patients from an Indian population with an inferior heart wall infarction treated with thrombolysis. Importantly, cardiogenic shock (22.2 vs. 1.8%) and death (14.3 vs. 2.34%) were significantly more frequent in the subgroup of patients with RVI. Patients with concomitant RVI also had a higher incidence of total AV block (30.2 vs. 16.4%), while second-degree AV block (4.8 vs. 11.7%) was less frequently observed. The presence of AV blocks (especially total) also resulted in a significantly more frequent occurrence of peri-infarction deaths ($p < 0.03$) [24]. The latest data suggests that in highly developed countries, where percutaneous coronary intervention is commonly used in the treatment of acute coronary syndromes, the incidence of clinically significant AV blocks has decreased to approximately 3% and usually resolves spontaneously within 2–7 days. AV blocks of a longer duration may require prolonged, or even permanent, cardiac electrostimulation, and this occurs in approximately 9% of cases. Patients with myocardial infarction irrespective of its location complicated by AV block are at higher risk of in-hospital death and over the course of a 30-day follow-up. However, the presence of AV conduction disorders does not affect the long-term prognosis, defined as death within > 30 days post-myocardial infarction. Indications for permanent AV stimulation are persisting total AV block (especially in co-existence of RVI), and haemodynamic instability [27].

Patients with prolonged ischaemia and long-term chest pain, in whom coronary revascularisation was incomplete, as well as patients with pre-existing arrhythmia substrate, bear the highest risk of potentially serious arrhythmias during myocardial infarction [28]. It is worth remembering that most arrhythmias appear in the first hours of myocardial infarction and disappear after successful invasive treatment, and so reperfusion therapy should be sought as soon as possible.

Sinus bradycardia

A common complication in the course of RVI is sinus bradycardia, which usually does not require special treatment (although atropine should be used if it causes hypotension). It has been proved that the presence of sinus bradycardia (without AV block) and hypotension increase the risk of cardiodepressive reflex activations from the cardiac vagus branches located in the inferior wall and right ventricle (Bezold-Jarish reflexes) [29]. Furthermore, it has been found that acute myocardial infarction induces morphological and phenotypic changes in the intracardiac components of the autonomic system, incorrectly reducing the neuron's potential in response to specific stimuli [30].

Autonomic system

There is an extensive evidence that in patients with acute myocardial infarction, excessive activity of the sympathetic nervous system results in an increased risk of cardiovascular events, including sudden cardiac deaths caused by arrhythmia. The protective effect of the parasympathetic nervous system in these patients has also been demonstrated. In recent years, a great number of studies have been conducted involving large groups of patients that have proven the influence of the autonomic heart system on prognosis after myocardial infarction. Most often, non-invasive measurement of heart rate variability and turbulence is used to assess the function of the parasympathetic balance (reduced HRV and HRT parameters indicate increased risk) [31]. To date however, no extensive and significance-oriented studies focused on imbalances in the autonomic system have been conducted to assess the course and prognosis of patients with concomitant RVI.

Treatment

Treatment of cardiac arrhythmias in RVI does not deviate from the standard management of peri-infarct arrhythmias. Detailed procedures are included in the current guidelines of scientific societies, including the European Society of Cardiology.

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) is a congenital heart disease with autosomal dominant inheritance due to mutations in the genes encoding desmosomes or desmosome-associated proteins. In the course of ARVC, myocardial fibrous fat remodelling occurs, which is clinically manifested by the occurrence of cardiac arrhythmias (most often ventricular) and progressive impairment of the right

systolic function, and in some patients also the left ventricle [32]. Despite non-sex-chromosomal inheritance, clinical manifestations of ARVC are three times more common in men than in women. In addition, men are more likely to present symptomatic arrhythmias ($p < 0.01$). What is more, arrhythmias in males appear earlier and are more severe than those suffered by women [33, 34].

There are three phases of ARVC progression: 1) asymptomatic, during which patients do not experience symptoms of the disease, but may develop ventricular arrhythmias and sudden cardiac deaths; 2) the phase of electrical dysfunction of the heart, manifesting as symptomatic arrhythmias and morphological abnormalities within the right ventricle, not detected using traditional imaging methods; 3) end-stage, characterised by signs of heart failure and frequent ventricular arrhythmias in the form of unstable or sustained ventricular tachycardia. Regardless of the severity of ARVC, the possibility of sudden cardiac arrest in the course of this disease should be considered.

Fibrous-fat tissue replacing normal myocardium in patients with ARVC causes a delay in right ventricular activation. These changes are first observed within the free wall and outflow tract from the right ventricle, which promotes the formation of re-entry loops and contributes to the formation of ventricular arrhythmias with the morphology of the LBBB [35]. Ventricular tachycardias with typical morphology from the right ventricular outflow tract occur much less frequently in the course of ARVC [32].

Risk of ventricular arrhythmia

In their meta-analysis, Bosman et al. [36] observed that the main predictor of ventricular arrhythmias in this patient group is right ventricular dysfunction. The frequency of ventricular arrhythmias they observed in patients with ARVC was 3.7–10.6%, and was dependent on the study group and thus indirectly on the stage and genetic type of the underlying disease [36]. It is worth noting that in addition to the right ventricular function and morphology, a specific disease genotype is important during prognosis assessment. A multicentre study of 577 people with ARVC showed that the type of mutation and the number of mutations were important in the assessed population because it was shown (surprisingly) that those who had ventricular fibrillation and sudden cardiac deaths were younger than those who were only diagnosed with sustained ventricular tachycardia (median age 23 vs. 36 years, $p < 0.001$) [34].

Supraventricular arrhythmias

There are only a few reports regarding the occurrence of supraventricular arrhythmias in the course of ARVC. A recent study by Camm et al. [37] showed that significant supraventricular arrhythmias (especially atrial fibrillation) in ARVC occur in approximately 14% of patients. Factors associated with the occurrence of supraventricular arrhythmias in patients with ARVC were: male sex, older age, and enlargement of the left atrium [37].

Autonomic system

In recent years, it has been observed that ARVC is also associated with adrenergic system dysfunction, which is manifested by a decrease in noradrenaline and cyclic adenosine-3', 5'-monophosphatase in the myocardium. Decreased noradrenaline levels in the course of ARVC sometimes lead to abnormal stimulation of beta-adrenergic signalling pathways, and this can potentially result in increased myocardial fibrosis and increased arrhythmogenesis. Comparing endomyocardial biopsies of patients with ARVC to people with ventricular arrhythmia from the right ventricular outflow tract without structural heart disease, a significantly lower noradrenaline concentration was found in the ARVC group ($p < 0.04$), which indicates reduced activity of the sympathetic system in this group, and potential abnormalities in beta-adrenergic receptors function [38]. In another study, performed in patients with ARVC not taking antiarrhythmic drugs, significantly lower HRV values were observed, which reflected the sympathetic part of the cardiac autonomic system. A study by Paul et al. [39] also showed that 59% of patients with ARVC have sympathetic abnormalities independent of the genotype and degree of right ventricular dysfunction, and significantly increased risk of potentially life-threatening ventricular tachyarrhythmia ($p < 0.0005$). Studies using Holter's assessment of autonomic system function have also confirmed the dysfunction of this system in patients with ARVC, and that the decrease in HRV parameters is associated not only with a more frequent occurrence of ventricular arrhythmias ($p = 0.009$), but also with a lower ejection fraction in both the right and the left ventricle [40].

Treatment

Numerous sudden cardiac arrest episodes in the course of ARVC have led to the implantation of cardioverter-defibrillators becoming the first-line therapy in this group of patients. In one of the ARVC registers, as many as 108 out of 137, patients were implanted with a cardioverter-defibrillator. Analysis of intracardiac ECGs in these patients confirmed that the vast majority of observed ventricular arrhythmias were monomorphic. As mentioned above, this study also showed that the only statistically significant predictor of life-threatening tachyarrhythmias (sustained ventricular tachycardia ≥ 240/min. or ventricular fibrillation) was younger age at the time of ARVC diagnosis ($p = 0.036$). It has also been shown that antitachycardia pacing were the most effective form of therapy in this group of patients (in 92%), which indicates the importance of proper programming [41].

Congenital heart disorders

Any congenital heart disease can result in cardiac arrhythmias. In some cases, these arrhythmias can also be life-threatening. Among numerous congenital malformations with dominant right ventricular involvement and the frequent occurrence of cardiac arrhythmias, Ebstein's anomaly and Fallot's syndrome should be highlighted. Another disease, Eisenmenger syndrome (vascular lung disease) with the secondary development of irreversible pulmonary hypertension is the consequence of inadequately diagnosed and treated congenital defects with left-right leakage.

Ebstein's anomaly

Ebstein's anomaly is a rare disease, with an estimated frequency of about 5 per 100,000 live births. Although it is a congenital disease, it is often only diagnosed in adulthood. Ebstein's anomaly consists of an embryonic defect causing the tricuspid valve leaflets to move deeper into the right ventricle, which is accompanied by atrialisation and possible leakage at the level of the atria. Typical for this disorder is the presence of additional right-sided AV conduction pathways, resulting in a significantly higher number of arrhythmia episodes than in the general population. Atrioventricular recurrent tachycardia arising in the macro re-entry mechanism is sometimes poorly tolerated, manifesting in syncope in up to 30% of patients, and cases of its transition to ventricular fibrillation have been recorded [42]. In contrast, AFL or AF is most common in patients who are post-repair surgery (in 64% and 23% of patients, respectively) [43]. The incidence of AF increases with the age of the patient, resulting in up to a 100% increase in five-year mortality. On the other hand, sustained ventricular tachycardia relatively rarely appears spontaneously, although it can be induced during electrophysiological examination [42].

In one of the largest groups of patients with Ebstein's anomaly from one centre (143 patients of the Mayo Clinic), it was shown that significant arrhythmias occurred in 31% of cases before operative correction of the defect. The most common were supraventricular tachycardia not associated with additional pathways (17%), and Wolff Parkinson White syndrome (with supraventricular tachyarrhythmias, 10%, and without, also 10%). Other arrhythmias in Ebstein's anomaly, including atrial tachycardia, AFL as well as ventricular tachycardia and ventricular fibrillation, were rare (1% each) [44]. There is no report available on the function of the autonomic system in patients with Ebstein's anomaly and its impact on the development of cardiac arrhythmias.

Tetralogy of Fallot

Another congenital heart disease that needs to be discussed is tetralogy of Fallot, which involves the simultaneous occurrence of pulmonary stenosis, ventricular septal defect, overriding aorta, and secondary right ventricular hypertrophy. Tetralogy of Fallot occurs in up to 0.09% of live births. In previous studies, the risk of ventricular tachycardia among people with tetralogy of Fallot was estimated at 4–14% in 20–30-year follow-ups [45]. Sudden cardiac deaths in the course of ventricular tachyarrhythmias have long been considered the most common cause of mortality in this disease. This view was not confirmed however in a meta-analysis involving 39 studies with a total population of over 4,500 patients, where the risk of sudden death was determined to be 0.15% per year [46]. Interestingly, this risk does not increase linearly, but reaches its highest level 20–25 years after corrective surgery [47]. The incidence of supraventricular arrhythmias among patients affected by this syndrome is also high, due to numerous lesions in the heart structures altered by the defect and repair surgery. Over many years of observation, episodes of supraventricular tachycardia in the reentry mechanism have been observed in up to 30% of patients. Patients with tetralogy of Fallot also often have episodes of AFL and AF [48]. It is well-documented that complex disorders of the structure and function of the heart in patients with tetralogy of Fallot cause irregularities in the functioning of the autonomic system. Several studies have shown that significantly lower values of HRV time and frequency analysis parameters are observed in adults with corrected tetralogy of Fallot compared to healthy people. It is worth emphasising that these parameters improve along with the time elapsed since the procedure. Moreover, an inverse relationship has been found between the values of most HRV parameters and the duration of QRS complexes in ECG. This observation indicates that the greater the damage to the heart, the worse the function of the autonomic system, which may also translate into an increased risk of ventricular arrhythmias and sudden cardiac deaths in this group of patients [49].

Eisenmenger syndrome

Various types of cardiac arrhythmia are found in 15–20% of patients with vascular lung disease. In a study conducted on a population of 167 people with Eisenmenger syndrome, with a mean age of 38 ± 9 years, significant tachyarrhythmias were found in 28 patients. This was most often supraventricular tachycardia, AF or AFL, and unstable and sustained ventricular tachycardia. Interestingly, only 16% of the abovementioned study population received antiarrhythmic treatment. A trend towards an increased risk of death ($p = 0.07$) was observed among patients with known arrhythmia [50]. As in other patients with CPH, also the function of the autonomic heart system is disturbed in patients with Eisenmenger syndrome. In a study assessing HRV parameters in this group, significantly

lower values were observed both in time and in frequency analysis (compared to the control group of healthy people, p = 0.001) [51].

Treatment

The treatment of cardiac arrhythmias in patients with congenital malformations does not differ significantly from standard therapy, but amiodarone is preferred for ventricular tachyarrhythmias. However, invasive antiarrhythmic treatment should always be performed in an experienced centre. Despite the increased risk of arrhythmia in postoperative scar tissue, correction of the defect plays a key role in accordance with generally accepted standards.

Connective tissue diseases

Right ventricular involvement also occurs in the course of autoimmune connective tissue diseases. Cardiovascular involvement is most common in systemic sclerosis, lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, polymyositis and dermatomyositis, as well as mixed connective tissue disease. In none of these diseases does selective right ventricular involvement occur, but possible development of PH in their course is often the cause of various arrhythmias and autonomic dysfunction. The risk of arrhythmia in this group of patients also results from progressive fibrosis, including the conduction system and variously intensified inflammation [52, 53].

Patients with **systemic sclerosis** are at the highest risk of various cardiac arrhythmias, both tachy- and bradyarrhythmia. The most common in people with this disease are numerous extrasystole beats, with a frequency of 25–75% reported in Holter analyses. Moreover, it has been shown that the occurrence of numerous ventricular extrasystoles is associated with an increase in the incidence of sudden cardiac deaths [52, 53]. Non-sustained supraventricular (approx. 50%) and ventricular tachycardia (in 7–13% of cases) are also very common in patients with systemic sclerosis. However, AF and AFL episodes are less frequent. In addition, AV conduction disorders, including 2nd and 3rd degree blocks, are also not uncommon in patients with systemic sclerosis [52, 53]. Analysis of HRV and HRT in patients with systemic sclerosis indicates a decrease in the activity of both components of the autonomic system of the heart, especially the parasympathetic part. An undoubted relationship between the deterioration of the autonomic cardiac system function and the development of PH in this group of patients has also been shown [54].

In the course of **lupus erythematosus**, the most frequently observed arrhythmia is inadequate sinus tachycardia. This occurs in up to 50% of patients and can be the only sign of heart involvement. Additionally, supraventricular extrasystoles are common, as well as short episodes of unstable supraventricular tachycardia (in approx. 30% of cases) and very rarely paroxysmal AF. However, ventricular arrhythmias and AV blocks in the population of people with systemic lupus erythematosus are uncommon. The reported frequency of additional ventricular beats is about 8%, while in the case of non-sustained ventricular tachycardia it is about 1% [53]. Among patients with systemic lupus erythematosus, as in people with systemic sclerosis, significantly lower HRV and HRT parameters have been observed, with a clear impairment of sympathetic heart tone, although parasympathetic tone is similar to that in healthy individuals [53].

In **rheumatoid arthritis**, in addition to other proarrhythmic factors characteristic of connective tissue diseases, the presence of rheumatoid nodules in the myocardium, infiltration of the conductive system and deposition of amyloid is typical. Cardiac involvement in this disease is usually asymptomatic, and arrhythmias appear relatively rarely [55].

Treatment

The therapy of arrhythmia and conductive disorders in people with connective tissue diseases does not differ significantly from the treatment appropriated for the general population. Knowledge of the underlying arrhythmias, and proper treatment of the underlying disease, remain particularly important in this group of patients.

Conclusions

Diseases involving the right heart have a distinct pathophysiology, clinical course, and potential complications. Typically, these diseases influence the function of autonomic nervous system, which leads to an increased potential for causing arrhythmias, with other types of arrhythmia being characteristic of particular disease entities (Table 1). It is important for clinicians to use this knowledge in practice, when treating patients with conditions listed in present study.

Table 1. Estimated incidence of various significant supraventricular and ventricular arrhythmias in various right ventricular involvement (data based on numerous references)

Arrhythmias	Acute pulmonary embolism [%]	Chronic pulmonary hypertension [%]	Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy [%]	Ebstein's anomaly [%]	Tetralogy of Fallot [%]	Eisenmenger syndrome [%]	Systemic sclerosis [%]
AF	13	5.6	14**	No data (prior to correction) 23 (post correction)	No data	21	No data
AFL	No data	6.3		1 (64)	No data	< 7	No data
SVT	< 24–39*	> 1.3		17 (no data)	30	29	50
nsVT	No data	13.6–27.3	3.7–10.6	< 1 (no data)	4–14	21	7–13.5
sVT	No data	No data		1 (no data)		21	No data

*Including supraventricular tachycardia (SVT) with atrial fibrillation (AF) and atrial flutter (AFL); **mostly AF; nsVT — non-sustained ventricular tachycardia; sVT — sustained ventricular tachycardia; no data — no data available

Streszczenie

Prawa i lewa komora różnią się w swojej anatomii i funkcji, co ma swój wyraz w odmiennej budowie miokardium, zawartości elementów układu bodźcoprzewodzącego oraz dystrybucji receptorów autonomicznego układu nerwowego. Wymienione różnice sprawiają, że choroby przebiegające głównie z zajęciem prawych jam serca, takie jak: ostra zatorowość płucna, przewlekłe nadciśnienie płucne, zawał prawej komory serca czy arytmogenna kardiomiopatia prawokomorowa, a także wybrane wrodzone wady serca czy niektóre choroby układowe tkanki łącznej, odróżniają się na tle innych schorzeń swoją patofizjologią, przebiegiem klinicznym oraz potencjalnymi komplikacjami. Prowadzi to również do zwiększonej częstości wywoływania zaburzeń rytmu serca, przy czym dla poszczególnych jednostek charakterystyczne są inne rodzaje arytmii. W celu ułatwienia klinicystom wyboru metod diagnostycznych i leczniczych w poniższym opracowaniu zebrano aktualną wiedzę na temat zaburzeń rytmu oraz funkcji autonomicznego układu nerwowego serca w schorzeniach przebiegających z zajęciem prawej komory.

Słowa kluczowe: zaburzenia rytmu serca, układ autonomiczny serca, ostra zatorowość płucna, nadciśnienie płucne, zajęcie prawej komory serca

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 456–466

References

1. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation. 1996; 93(5): 1043–1065, indexed in Pubmed: 8598068.
2. Bauer A, Malik M, Schmidt G, et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. J Am Coll Cardiol. 2008; 52(17): 1353–1365, doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.041, indexed in Pubmed: 18940523.
3. Konstantinides SV. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2014; 35(45): 3145–3146, doi: 10.1093/eurheartj/ehu393, indexed in Pubmed: 25452462.
4. Ng AC, Adikari D, Yuan D, et al. The prevalence and incidence of atrial fibrillation in patients with acute pulmonary embolism. PLoS One. 2016; 11(3): e0150448, doi: 10.1371/journal.pone.0150448, indexed in Pubmed: 26930405.
5. Krajewska A, Ptaszynska-Kopczynska K, Kiluk I, et al. Paroxysmal atrial fibrillation in the course of acute pulmonary embolism: clinical significance and impact on prognosis. Biomed Res Int. 2017; 2017: 5049802, doi: 10.1155/2017/5049802, indexed in Pubmed: 28280732.
6. Hayıroğlu Mİ, Keskin M, Uzun AO, et al. Long-term antiarrhythmic effects of thrombolytic therapy in pulmonary embolism. Heart Lung Circ. 2017; 26(10): 1094–1100, doi: 10.1016/j.hlc.2016.11.016, indexed in Pubmed: 28169085.

7. Radochońska J, Lisicka M, Bienias P. Zastosowanie elektrokardiografii w ostrych i przewlekłych chorobach z zajęciem prawej komory serca. Folia Cardiol. 2019 Ahead of print, doi: 10.5603/fc.a2019.0089.
8. Keller K, Beule J, Balzer JO, et al. Syncope and collapse in acute pulmonary embolism. Am J Emerg Med. 2016; 34(7): 1251–1257, doi: 10.1016/j.ajem.2016.03.061, indexed in Pubmed: 27107684.
9. Liesching T, O'Brien A. Significance of a syncopal event. Pulmonary embolism. Postgrad Med. 2002; 111(1): 19–20, doi: 10.3810/pgm.2002.01.1096, indexed in Pubmed: 11810748.
10. Stratmann G, Gregory GA. Neurogenic and humoral vasoconstriction in acute pulmonary thromboembolism. Anesth Analg. 2003; 97(2): 341–354, doi: 10.1213/01.ane.0000068983.18131.f0, indexed in Pubmed: 12873915.
11. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2015; 37(1): 67–119, doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
12. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. Am Heart J. 2007; 153(1): 127–132, doi: 10.1016/j.ahj.2006.09.008, indexed in Pubmed: 17174650.
13. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, et al. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. Int J Cardiol. 2013; 167(5): 2300–2305, doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.024, indexed in Pubmed: 22727973.
14. Handoko ML, de Man FS, Allaart CP, et al. Perspectives on novel therapeutic strategies for right heart failure in pulmonary arterial hypertension: lessons from the left heart. Eur Respir Rev. 2010; 19(115): 72–82, doi: 10.1183/09059180.00007109, indexed in Pubmed: 20956170.
15. Witte C, Meyer Zur Heide Genannt Meyer-Arend JU, Andrié R, et al. Heart rate variability and arrhythmic burden in pulmonary hypertension. Adv Exp Med Biol. 2016; 934: 9–22, doi: 10.1007/5584_2016_18, indexed in Pubmed: 27241509.
16. Bienias P, Ciurzynski M, Kostrubiec M, et al. Functional class and type of pulmonary hypertension determinate severity of cardiac autonomic dysfunction assessed by heart rate variability and turbulence. Acta Cardiol. 2015; 70(3): 286–296, doi: 10.2143/AC.70.3.3080633, indexed in Pubmed: 26226702.
17. Vaillancourt M, Chia P, Sarji S, et al. Autonomic nervous system involvement in pulmonary arterial hypertension. Respir Res. 2017; 18(1): 201, doi: 10.1186/s12931-017-0679-6, indexed in Pubmed: 29202826.
18. Bienias P, Kostrubiec M, Rymarczyk Z, et al. Severity of arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension is associated with impairment of heart rate turbulence. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2015; 20(1): 69–78, doi: 10.1111/anec.12169, indexed in Pubmed: 24903540.
19. Uznańska-Loch B, Wikło K, Trzos E, et al. Advanced and traditional electrocardiographic risk factors in pulmonary arterial hypertension: the significance of ventricular late potentials. Kardiol Pol. 2018; 76(3): 586–593, doi: 10.5603/KP.a2017.0257, indexed in Pubmed: 29297193.
20. Majos E, Dąbrowski R, Szwed H. The right ventricle in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. Cardiol J. 2013; 20(3): 220–226, doi: 10.5603/CJ.2013.0065, indexed in Pubmed: 23788294.
21. Soon E, Toshner M, Mela M, et al. Risk of potentially life-threatening thyroid dysfunction due to amiodarone in idiopathic pulmonary arterial hypertension patients. J Am Coll Cardiol. 2011; 57(8): 997–998, doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.059, indexed in Pubmed: 21329849.
22. McGee M, Whitehead N, Martin J, et al. Drug-associated pulmonary arterial hypertension. Clin Toxicol (Phila). 2018; 56(9): 801–809, doi: 10.1080/15563650.2018.1447119, indexed in Pubmed: 29508628.
23. Goldstein JA. Acute right ventricular infarction: insights for the interventional era. Curr Probl Cardiol. 2012; 37(12): 533–557, doi: 10.1016/j.cpcardiol.2012.05.001, indexed in Pubmed: 23088939.
24. Kumar V, Sinha S, Kumar P, et al. Short-term outcome of acute inferior wall myocardial infarction with emphasis on conduction blocks: a prospective observational study in Indian population. Anatol J Cardiol. 2017; 17(3): 229–234, doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.6782, indexed in Pubmed: 27752031.
25. Zehender M, Kasper W, Kauder E, et al. Right ventricular infarction as an independent predictor of prognosis after acute inferior myocardial infarction. N Engl J Med. 1993; 328(14): 981–988, doi: 10.1056/NEJM199304083281401, indexed in Pubmed: 8450875.
26. Shahar K, Darawsha W, Yalonetsky S, et al. Time dependence of the effect of right ventricular dysfunction on clinical outcomes after myocardial infarction: role of pulmonary hypertension. J Am Heart Assoc. 2016; 5(7), doi: 10.1161/JAHA.116.003606, indexed in Pubmed: 27402233.
27. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018; 39(2): 119–177, doi: 10.1093/eurheartj/ehx393, indexed in Pubmed: 28886621.
28. Gorenek B, Lundqvist CB, Terradellas JB, et al. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the Joint EHRA, ACCA, and EAPCI Task Force. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2015; 4(4): 386, doi: 10.1177/2048872614550583, indexed in Pubmed: 25178689.
29. Goldstein JA, Lee DT, Pica MC, et al. Patterns of coronary compromise leading to bradyarrhythmias and hypotension in inferior myocardial infarction. Coron Artery Dis. 2005; 16(5): 265–274, indexed in Pubmed: 16000883.
30. Rajendran PS, Nakamura K, Ajijola OA, et al. Myocardial infarction induces structural and functional remodelling of the intrinsic cardiac nervous system. J Physiol. 2016; 594(2): 321–341, doi: 10.1113/JP271165, indexed in Pubmed: 26572244.
31. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1987; 59(4): 256–262, doi: 10.1016/0002-9149(87)90795-8, indexed in Pubmed: 3812275.
32. Haugaa KH, Haland TF, Leren IS, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, clinical manifestations, and diagnosis. Europace. 2016; 18(7): 965–972, doi: 10.1093/europace/euv340, indexed in Pubmed: 26498164.
33. Bauce B, Frigo G, Marcus FI, et al. Comparison of clinical features of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in men versus women. Am J Cardiol. 2008; 102(9): 1252–1257, doi: 10.1016/j.amjcard.2008.06.054, indexed in Pubmed: 18940302.
34. Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. Eur Heart J. 2015; 36(14): 847–855, doi: 10.1093/eurheartj/ehu509, indexed in Pubmed: 25616645.
35. Biernacka EK, Platonov PG, Fronczak A. Should epsilon wave be considered as a major diagnostic criterion in arrhythmogenic right

ventricular cardiomyopathy? Kardiol Pol. 2017; 75(3): 191–195, doi: 10.5603/KP.2017.0048, indexed in Pubmed: 28326523.
36. Bosman LP, Sammani A, James CA, et al. Predicting arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. Heart Rhythm. 2018; 15(7): 1097–1107, doi: 10.1016/j.hrthm.2018.01.031, indexed in Pubmed: 29408436.
37. Camm CF, James CA, Tichnell C, et al. Prevalence of atrial arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Heart Rhythm. 2013; 10(11): 1661–1668, doi: 10.1016/j.hrthm.2013.08.032, indexed in Pubmed: 23994726.
38. Paul M, Meyborg M, Boknik P, et al. Autonomic dysfunction in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: biochemical evidence of altered signaling pathways. Pacing Clin Electrophysiol. 2014; 37(2): 173–178, doi: 10.1111/pace.12237, indexed in Pubmed: 24025189.
39. Paul M, Wichter T, Kies P, et al. Cardiac sympathetic dysfunction in genotyped patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and risk of recurrent ventricular tachyarrhythmias. J Nucl Med. 2011; 52(10): 1559–1565, doi: 10.2967/jnumed.111.088997, indexed in Pubmed: 21908389.
40. Folino AF, Buja G, Bauce B, et al. Heart rate variability in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy correlation with clinical and prognostic features. Pacing Clin Electrophysiol. 2002; 25(9): 1285–1292, doi: 10.1046/j.1460-9592.2002.01285.x, indexed in Pubmed: 12380762.
41. Link MS, Laidlaw D, Polonsky B, et al. Ventricular arrhythmias in the North American multidisciplinary study of ARVC: predictors, characteristics, and treatment. J Am Coll Cardiol. 2014; 64(2): 119–125, doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.035, indexed in Pubmed: 25011714.
42. Sherwin ED, Abrams DJ. Ebstein anomaly. Card Electrophysiol Clin. 2017; 9(2): 245–254, doi: 10.1016/j.ccep.2017.02.007, indexed in Pubmed: 28457239.
43. Hassan A, Tan NY, Aung H, et al. Outcomes of atrial arrhythmia radiofrequency catheter ablation in patients with Ebstein's anomaly. Europace. 2018; 20(3): 535–540, doi: 10.1093/europace/euw396, indexed in Pubmed: 28340054.
44. Wackel P, Cannon B, Dearani J, et al. Arrhythmia after cone repair for Ebstein anomaly: the Mayo Clinic experience in 143 young patients. Congenit Heart Dis. 2018; 13(1): 26–30, doi: 10.1111/chd.12566, indexed in Pubmed: 29316261.
45. Khairy P, Aboulhosn J, Gurvitz MZ, et al. Alliance for Adult Research in Congenital Cardiology (AARCC). Arrhythmia burden in adults with surgically repaired tetralogy of Fallot: a multi-institutional study. Circulation. 2010; 122(9): 868–875, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.928481, indexed in Pubmed: 20713900.
46. Garson A, Smith RT, Moak JP, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in children. J Am Coll Cardiol. 1985; 5(6 Suppl): 130B–133B, doi: 10.1016/s0735-1097(85)80542-8, indexed in Pubmed: 3998329.
47. Maury P, Sacher F, Rollin A, et al. Réseau francophone de rythmologie pédiatrique et congénitale. Ventricular arrhythmias and sudden death in tetralogy of Fallot. Arch Cardiovasc Dis. 2017; 110(5): 354–362, doi: 10.1016/j.acvd.2016.12.006, indexed in Pubmed: 28222965.
48. Villafañe J, Feinstein JA, Jenkins KJ, et al. Adult Congenital and Pediatric Cardiology Section, American College of Cardiology. Hot topics in tetralogy of Fallot. J Am Coll Cardiol. 2013; 62(23): 2155–2166, doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.100, indexed in Pubmed: 24076489.
49. Novaković M, Prokšelj K, Starc V, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction and carotid stiffness in adults with repaired tetralogy of Fallot. Clin Auton Res. 2017; 27(3): 185–192, doi: 10.1007/s10286-017-0411-0, indexed in Pubmed: 28275877.
50. Baskar S, Horne P, Fitzsimmons S, et al. Arrhythmia burden and related outcomes in Eisenmenger syndrome. Congenit Heart Dis. 2017; 12(4): 512–519, doi: 10.1111/chd.12481, indexed in Pubmed: 28523857.
51. Semizel E, Alehan D, Ozer S, et al. Eisenmenger syndrome: identifying the clues for arrhythmia. Anadolu Kardiyol Derg. 2008; 8(1): 32–37, indexed in Pubmed: 18258531.
52. Bienias P, Ciurzyński M, Korczak D, et al. [Arrhythmias and conduction disturbances in patients with connective tissue diseases] [Article in Polish]. Kardiol Pol. 2008; 66(2): 194–199, indexed in Pubmed: 18344159.
53. Bienias P, Ciurzyński M, Kisiel B, et al. Comparison of non-invasive assessment of arrhythmias, conduction disturbances and cardiac autonomic tone in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int. 2019; 39(2): 301–310, doi: 10.1007/s00296-018-4207-x, indexed in Pubmed: 30421103.
54. Bienias P, Ciurzyński M, Korczak D, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis determines cardiac autonomic dysfunction assessed by heart rate turbulence. Int J Cardiol. 2010; 141(3): 322–325, doi: 10.1016/j.ijcard.2008.11.093, indexed in Pubmed: 19101049.
55. Wisłowska M, Sypuła S, Kowalik I. Echocardiographic findings and 24-h electrocardiographic Holter monitoring in patients with nodular and non-nodular rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 1999; 18(5-6): 163–169, indexed in Pubmed: 10399790.

Folia Cardiologica 2019
tom 14, nr 5, strony 467–474
DOI: 10.5603/FC.a2019.0084
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2353–7752

Kwas acetylosalicylowy AD 2019 — znane zalety, nowe wyzwania

Acetylsalicylic acid in 2019: known benefits, new challenges

Filip Pawliczak, Jarosław D. Kasprzak

Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

W niniejszym opracowaniu podsumowano aktualne zalecenia dotyczące właściwości przeciwpłytkowych oraz wskazań do profilaktycznego stosowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego (ASA). Omówiono wyniki najnowszych badań dotyczących przede wszystkim prewencji pierwotnej, optymalnego dawkowania w kontekście zagadnienia aspirynooporności oraz możliwości poprawy długoterminowej współpracy pacjentów wymagających stosowania ASA. Omówiono również sposoby zapobiegania stosunkowo częstemu problemowi nietolerancji leku ze strony przewodu pokarmowego.

Słowa kluczowe: ASA, miażdżyca, farmakoterapia, choroba niedokrwienna, bezpieczeństwo

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 467–474

Historia medycznych zastosowań kwasu acetylosalicylowego

Leki należące do salicylanów są tak stare, jak medycyna. Właściwości przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i przeciwzapalne kory wierzby znano już w odległej starożytności — najstarsze wzmianki pojawiają się już na sumeryjskich kamiennych tablicach około 2000. roku p.n.e. Kolejnym dowodem znajomości zalet salicylanów jest Papirus Ebersa (ok. 1550 r. p.n.e.). Podobnie większość „ojców medycyny" zalecała stosowanie między innymi ekstraktu z wierzby w celach leczniczych — można wśród nich wymienić Hipokratesa, Celsusa, Pedaniosa Dioskurydesa, Pliniusza Starszego czy Galena. *Status quo* nie ulegał większym zmianom aż do XVIII wieku, gdy kapelan Edward Stone opisał niezwykłe działanie kory wierzby w leczeniu febry utożsamianej z objawami malarii, porównując ją ze stosowanej kory jezuitów (obecnie wiadomo, że była ona bogata w chininę). Wyniki swoich badań przedstawił w 1763 roku na spotkaniu Towarzystwa Królewskiego, co sprawiło, że rośliny bogate w salicylany stały się tańszym substytutem preparatów przeciwmalarycznych.

Wiek XIX przyniósł identyfikację substancji czynnej znajdującej się w korze wierzby — Joseph Buchner w 1828 roku wyizolował kryształy salicyny. Dziesięć lat później Raffaele Piria odkrył metodę pozyskiwania jeszcze skuteczniejszego ekstraktu, otrzymując kwas salicylowy. Kolejne lata przynosiły coraz więcej wiedzy o właściwościach stosowania salicylanów — również o ich działaniach niepożądanych, z podrażnieniem żołądka na czele. W 1897 roku Felix Hoffman, zainspirowany powikłaniami stosowania salicylanu sodu u swego ojca w ramach leczenia reumatyzmu, opracował wydajną metodę produkcji jego pochodnej — kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*), który po acetylacji, jak obecnie wiadomo, uzyskał też cenne właściwości w zakresie prewencji schorzeń serca. Pierwotne badania były utrudnione, z powodu podejrzeń o szkodliwe działanie leku na serce. Ostatecznie dotyczący leku patent przyznano firmie Bayer i od 1899 roku ASA jest dostępny pod nazwą handlową *Aspirin*®, którą z czasem uznano za ekwiwalent nazwy chemicznej.

Pierwsze doniesienia o potencjalnym wpływie ASA na układ krążenia w postaci zmniejszenia występowania incydentów sercowo-naczyniowych pojawiają się dopiero w roku

Adres do korespondencji: lek. Filip Pawliczak, Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. dr. W. Biegańskiego, ul. Kniaziewicza 1/5, 91–347 Łódź, e-mail: filip.pawliczak@gmail.com

1950. Przełomowego odkrycia w tym zakresie dokonał amerykański lekarz — Lawrence L. Craven, który zaobserwował zwiększone ryzyko krwawień u pacjentów przyjmujących ASA jako lek przeciwbólowy i wysunął hipotezę, że działa ona przeciwzakrzepowo i może obniżać ryzyko zakrzepicy wieńcowej oraz zawału serca. Jego badania obserwacyjne nie zyskały jednak powszechnej akceptacji (*nota bene* sam doktor Craven zmarł na zawał). Dopiero w latach 80. ubiegłego wieku świat medycyny zaakceptował skuteczność ASA w przeciwdziałaniu tętniczym incydentom zakrzepowo-zatorowym — w 1988 amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) uznała jako wskazanie dla ASA prewencję wtórną zawału serca.

Mechanizm działania i dawkowanie ASA

Kwas acetylosalicylowy należy do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ [NSAID, *non-steroidal inflammatory drugs*]), wykazując działania przeciwzapalne, przeciwgorączkowe, przeciwbólowe a także antyagregacyjne. Podstawowy mechanizm działania to acetylacja grupy hydroksylowej seryny znajdującej się w miejscu aktywnym cyklooksygenazy (COX, *cyclooxygenase*), co prowadzi do nieodwracalnej inaktywacji enzymu poprzez uniemożliwienie jej połączenia z kwasem arachidonowym. Cyklooksygenaza występuje w dwóch formach: obecna głównie w płytkach krwi COX-1 w znacznym stopniu odpowiada za produkcję tromboksanu, natomiast COX-2 (powszechna w komórkach jądrzastych, m.in. śródbłonka) — za produkcję prostaglandyn przeciwzakrzepowych i prozapalnych. Zdolność ASA do acetylacji seryny zarówno w COX-1, jak i COX-2 odpowiada za jej szerokie spektrum działania. Brak aktywności COX znacząco ogranicza ilość powstających mediatorów wewnątrz- i zewnątrzkomórkowych, do których zalicza się prostaglandyny, prostacykliny i tromboksany. Ograniczenie powstawania prostanoidów wycisza stan zapalny, a tromboksanu — hamuje agregację płytek krwi, utrudniając powstawanie skrzeplin. Co istotne, ASA hamuje COX-1 niemal 200-krotnie silniej niż COX-2. Oznacza to, że oczekiwany efekt przeciwpłytkowy można osiągnąć, stosując dużo mniejszą dawkę niż konieczna do uzyskania efektu przeciwzapalnego. Umożliwia to obniżenie ryzyka działań niepożądanych (zależnych od dawki) i umożliwia długotrwałe przyjmowanie małych, przeciwpłytkowych dawek leku.

Kwas acetylosalicylowy działa przeciwpłytkowo już od dawek około 50 mg (w przypadku przewlekłego stosowania — nawet od 20 mg), ale większe dawki powodują bardziej przewidywalną i szybszą odpowiedź (u osób zdrowych po przyjęciu dawki 80 mg pełny efekt następuje po 15–30 min), co uzasadnia ich stosowanie na przykład jako pierwszej dawki w zawale serca. Odtworzenie potencjału zakrzepowego płytek jest zatem możliwe poprzez odnowienie populacji trombocytów (żyjących ok. 10 dni), niepoddanej wpływowi ASA.

Zaskakująco zróżnicowane pozostają poglądy dotyczące dawek ASA jako leku przeciwpłytkowego. W większości krajów europejskich, w tym w Niemczech, Austrii, Francji, Belgii, krajach Półwyspu Iberyjskiego, zwykle stosuje się dawkę 100 mg/dobę. W Stanach Zjednoczonych najczęściej wybieraną dawką jest 81 mg przy jednoczesnym podkreśleniu, że dawka 75 mg/dobę wydaje się zbyt mała dla dorosłej osoby. W Australii zakres dawek wynosi od 75 aż do 150 mg, jednak najczęściej wybierana to 100 mg/dobę. Najczęściej wykorzystywana w Polsce dawka 75 mg/dobę jest równie często stosowana w zasadzie jedynie w Wielkiej Brytanii. Chociaż jako działające przeciwpłytkowo zwykle wymienia się dawki od 75 mg/dobę, to w liście „leków niezbędnych" publikowanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) wymieniano tabletkę zawierająca 100 mg ASA [1].

Kontrowersje dotyczące dawkowania próbowano rozwiązać przy użyciu przeglądu systematycznego i metaanalizy, w której zestawiono 11 randomizowanych badań obejmujących łącznie 104 101 pacjentów z medianą obserwacji 60 miesięcy [2]. Rozpiętość badanych dawek była znacząca — od 50 do aż 990 mg/dobę, nie stwierdzono jednak istotnego silnego zróżnicowania efektu prewencyjnego zależnie od dawki. Subtelne trendy odnotowano przy podziale na dawki: 100 mg/dobę (lepsze wskaźniki w zakresie ryzyka występowania zgonu, zgonu nowotworowego, nowotworów i dużych krwawień z przewodu pokarmowego), ponad 100 mg/dobę (silniejsza ochrona sercowo-naczyniowa), nie więcej niż 100 mg/dobę (lepsza tolerancja, niższe ryzyko krwawienia śródczaszkowego). Wydaje się zatem korzystne uznać, że w celu zapewnienia pełnej ochrony należy maksymalizować dawkę, jednocześnie unikając jej bezcelowego zwiększania ponad próg 100 mg/dobę. W niedawnej metaanalizie zasugerowano niedostateczną skuteczność prewencyjną najmniejszych dawek u pacjentów z większą (>70–80 kg) masą ciała [3] — jest to zgodne z analizami własnymi autorów niniejszej pracy odnoszącymi się do czynników ryzyka oporności na ASA (*patrz dalej*). Zwiększone tempo odnowy trombocytów obserwuje się w cukrzycy — istnieją dane sugerujące większą efektywność ASA dawkowanej 2 razy/dobę.

Wskazania do stosowania ASA według aktualnych wytycznych

Kwas acetylosalicylowy zrewolucjonizował współczesną medycynę na poziomie porównywalnym z penicyliną, stając się jednym z najważniejszych leków XX wieku. Jego podstawowe zastosowanie stanowi prewencja wtórna chorób układu sercowo-naczyniowego — powikłań zakrzepowych miażdżycy. Działanie ASA na zakrzepicę żylną (zmniejszenie nawrotów o ponad 1/4; badanie ASPIRE) lub wewnątrzsercową (w migotaniu przedsionków) jest słabsze niż leków hamujących układ osoczowy. Odrębne zagadnienie

Tabela 1. Zmiana ryzyka głównych zdarzeń klinicznych podczas przewlekłego stosowania kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) — metaanaliza *Antithrombotic Trialists' Collaboration* 2009 (zmodyfikowano na podstawie [5])

Zdarzenie kliniczne	Absolutna roczna różnica ryzyka w przypadku stosowania ASA *vs.* placebo (Δ%/rok)	
	Prewencja pierwotna (n = 660 tys. pacjentów × lata)	Prewencja wtórna (n = 43 tys. pacjentów × lata)
Poważne zdarzenia wieńcowe	–0,06	–1,00
Zawał niezakończony zgonem	–0,05	–0,66
Zgon z powodu zdarzenia wieńcowego	–0,01	–0,34
Udar	–0,01	–0,46
Udar krwotoczny	–0,01	Dane trudne do zestawienia
Zgon z powodów sercowo-naczyniowych	–0,01	–0,29
Zdarzenie sercowo-naczyniowe	–0,07	–1,49
Poważny krwotok pozaczaszkowy	+0,03	Dane trudne do zestawienia

i przedmiot pewnych kontrowersji stanowi wpływ zapobiegawczy ASA w odniesieniu do powstawaniu nowotworów, zwłaszcza jelita grubego.

W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2016 roku dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego [4] jednoznacznie podkreślono kluczową rolę ASA w leczeniu chorych w ramach prewencji wtórnej — z klinicznie potwierdzoną chorobą wieńcową, przebytym udarem niedokrwiennym lub objawową miażdżycą tętnic obwodowych. Punktem wyjścia stało się prospektywne, przeprowadzone metodą ślepej próby badanie SAPAT (*Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial*), w którym udowodniono 34-procentowe obniżenie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (pod postacią nagłego zgonu sercowego lub zawału serca u pacjentów), uwzględniane w kolejnych edycjach wytycznych ESC na temat leczenia stabilnej choroby niedokrwiennej serca. W późniejszej metaanalizie *Antiplatelet Trialists' Collaboration* (17 tys. pacjentów, tab. 1) udowodniono, że u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym przyjmujących ASA stwierdza się 25-procentowe obniżenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych (z 8,2% do 6,7%/rok) — ryzyko udaru zmniejsza się z 2,6%/rok do 2,1%/rok, a ryzyko powikłań wieńcowych — z 5,3%/rok do 4,3%/rok [5]. Mimo jednoczesnego zwiększenia ryzyka istotnych krwawień, potwierdzono zmniejszenie śmiertelności ogólnej o 10%. W omawianych wytycznych jednoznacznie zalecono stosowanie ASA po wystąpieniu ostrego zespołu wieńcowego i udarze niedokrwiennym lub epizodzie przemijającego niedokrwienia, z najwyższą klasą zaleceń IA, na stałe. W wielu sytuacjach ASA stanowi element podwójnego lub nawet potrójnego leczenia przeciwzakrzepowego, najczęściej stosowanego w sytuacjach świeżo przebytego ostrego zespołu wieńcowego lub zabiegu wszczepienia stentów tętniczych. Ten rozległy obszar zagadnień wykracza poza ramy niniejszego opracowania, ale omówiono go szczegółowo w niedawno opracowanym dokumencie eksperckim ESC [6].

Kolejnym dokumentem, w którym potwierdzono zalecenie stosowania ASA u pacjentów z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca, po udarze mózgu lub przemijającym napadzie niedokrwiennym (TIA, *transient ischaemic attack*) oraz z objawową chorobą naczyń obwodowych, są pochodzące z 2011 roku amerykańskie wytyczne *American Heart Association/American College of Cardiology Foundation* (AHA/ACCF) dotyczące prewencji wtórnej i terapii obniżających ryzyko u pacjentów z wieńcową i inną miażdżycową chorobą naczyń — w przypadku pacjentów z rozpoznaną jakąkolwiek postacią choroby wieńcowej, szczególnie po zawale oraz u pacjentów po incydentach mózgowo-naczyniowych, u których nie ma przeciwwskazań, należy wdrożyć i kontynuować przewlekłą terapię ASA w dawce 75–162 mg/dobę.

W odniesieniu do prewencji pierwotnej istnieją jednak poważne wątpliwości. Przytoczony w europejskim dokumencie przegląd systematyczny, obejmujący 6 badań uwzględniających łącznie 95 tys. przebadanych pacjentów bez jawnej choroby układu sercowo-naczyniowego i mózgowo-naczyniowej stosujących przewlekle ASA w porównaniu z placebo, nie przyniósł rewelacji. Obniżenie ryzyka powikłań krążeniowych z 0,57%/rok do 0,51%/rok przy jednoczesnym wzroście ryzyka poważnych krwawień pozaczaszkowych i z przewodu pokarmowego o 0,03%/rok oraz brak zmiany ryzyka śmiertelności sercowo-naczyniowej stanowią podstawę do przeciwwskazania do przewlekłego stosowania ASA u osób bez jawnej miażdżycy i osób cechujących się niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym (klasa IIIB). Dane te potwierdzono w najnowszej, jeszcze obszerniejszej metaanalizie (157 248 pacjentów) — ponownie ASA zastosowany w prewencji pierwotnej okazał się zmniejszać ryzyko zawału o 18%, przy braku wpływu na śmiertelność całkowitą w średniej obserwacji trwającej 6,6 roku — ze względu na

zwiększenie częstości istotnych klinicznie krwawień o 47% (wewnątrzczaszkowych — o 33%) [7].

Nieco odmienne stanowisko zaprezentowali autorzy wytycznych *US Prevention Service Task Force* [8] dotyczących stosowania ASA w prewencji pierwotnej, stając w opozycji do wytycznych europejskich. W amerykańskim dokumencie dopuszczono dwie grupy chorych, u których stosowanie ASA jest do rozważenia, w tym jedną grupę, w której jest to nawet rekomendowane. Są to osoby spełniające następujące kryteria: wiek 50–59 lat, u których stwierdzono niskie ryzyko krwawienia, przewidywane przeżycie co najmniej 10 lat, przewidywany czas przyjmowania ASA nie krótszy niż 10 lat oraz ryzyko sercowo-naczyniowe wyliczone za pomocą ASCVD (*Atherosclerotic Cardiovascular Disease*) nie niższe niż 10-procentowe. Zaleca się u nich stosowanie ASA w dawce 75–150 mg/dobę. U osób spełniających pozostałe kryteria, ale w grupie wiekowej o dekadę starszej (60–69 lat), według amerykańskich wytycznych można rozważyć włączenie ASA. Efekty takiego postępowania w grupie 10 tys. pacjentów to zapobieżenie 225 zawałom, 84 udarom niedokrwiennym i 139 rakom jelita, ale kosztem wystąpienia 284 poważnych krwawień pozaczaszkowych i 23 udarów krwotocznych.

Wobec wyników najnowszych badań ASCEND (*A Study of Cardiovascular Events iN Diabetes*) [9] i ARRIVE [10], opublikowanych podczas Kongresu ESC 2018 w Monachium, kwestia zaleceń dotyczących prewencji pierwotnej staje się jeszcze bardziej odległa. Badanie ARRIVE zaprojektowano w celu zbadania wpływu przyjmowania 100 mg/dobę ASA w porównaniu z placebo w grupie ponad 12,5 tys. pacjentów cechujących się pośrednim ryzykiem sercowo-naczyniowym (zdefiniowanym jako 10–20-proc. ciągu 10 lat — rzeczywiste ryzyko wyniosło ok. 8,5%/10 lat), ale bez cukrzycy ani rozpoznanej choroby układu krążenia. Pacjenci płci męskiej musieli mieć przynajmniej 55 lat i być obciążeni dwoma dodatkowymi czynnikami ryzyka, kobiety — przynajmniej 60 lat i być obciążeni trzema czynnikami ryzyka. Przyjmowanie ASA okazało się nie zmieniać istotnie statystycznie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, przy jednocześnie istotnie zwiększonym (z 0,5% do 1%/rok) ryzyku krwawienia z przewodu pokarmowego; ciężkie krwawienia wystąpiły zaledwie u 2 pacjentów z grupy przyjmujących placebo i 4 leczonych ASA. Do wad badania należą niedoszacowanie poziomu ryzyka krążeniowego, a także problemy ze współpracą pacjentów podczas obserwacji — u pacjentów, którzy przyjęli prawidłowo przynajmniej 60% dawek, zaobserwowano typowe dla innych badań z zastosowaniem ASA 47-procentowe obniżenie ryzyka zawału serca.

W badaniu ASCEND [7] przeanalizowano wpływ przyjmowania 100 mg/dobę ASA przez ponad 7 lat w porównaniu z przyjmowaniem placebo w grupie blisko 15,5 tys. pacjentów z rozpoznaną cukrzycą, lecz bez stwierdzonej choroby układu krążenia. Istotne statystycznie obniżenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych aż o 12% przyćmił fakt, że ryzyko poważnych krwawień (najczęściej z przewodu pokarmowego) wzrosło aż o 29%. Potencjalny korzystny efekt prewencyjny był zatem niemal całkowicie zrównoważony działaniami niepożądanymi.

Podobnie nie spełniła oczekiwań identyfikacja kandydatów do stosowania ASA w ramach prewencji pierwotnej na podstawie wieku — badanie ASPREE (*ASPirin in the Prevention of Events in the Elderly*) [11] przeprowadzone w populacji sprawnych seniorów (mediana 74 lata) ukierunkowano na obniżenie ryzyka zgonu, demencji lub trwałej niesprawności. Nie uzyskano ochronnego przy spodziewanym, 38-procentowym wzroście częstości incydentów krwotocznych.

Podsumowując, optymalne strategie profilaktycznego stosowania ASA sprowadzają się do jak najtrafniejszej identyfikacji populacji, w których obniżenie ryzyka zakrzepowych powikłań miażdżycy (ochronne działanie ASA odnośnie do zawału jest niepodważalne) przewyższa stosunkowo stałe wartości nadwyżki groźnych krwawień. Obecne dane wskazują jedynie grupę prewencji wtórnej (po zawale lub udarze) jako odnoszącą jednoznaczne korzyści z profilaktycznej terapii ASA.

Oporność na ASA — niepowodzenie prewencji (nie) do pokonania?

Kolejnym istotnym elementem farmakoterapii ASA jest zjawisko oporności — nieuzyskania adekwatnej odpowiedzi klinicznej lub farmakologicznej na typowe dawki leku. Od połowy lat 90. ubiegłego wieku znane jest zjawisko oporności — opisano [12] utratę pełnej odpowiedzi na leczenie aż u 1/3 pacjentów, przy czym po zwiększeniu dawki aż do 1,3 g/dobę oporność utrzymała się u 8% pacjentów. Podstawowym problemem pozostaje zdefiniowanie, czy faktycznie występuje rosnąca oporność, czy też osobniczo uwarunkowany brak reakcji na ASA *a priori*.

Gum i wsp. [13] w badaniu opublikowanym w 2006 roku postanowili zweryfikować konsekwencje rokownicze oporności na ASA. Wśród 326 pacjentów ze stabilną chorobą układu sercowo-naczyniowego przyjmujących dawkę ASA 325 mg/dobę aspirynooporność stwierdzono u 5,2% chorych. Ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego było 3,12 razy wyższe w populacji z opornością w okresie trwającej 2 lata obserwacji. Zjawisko to nie jest więc obojętne klinicznie. W populacji pacjentów z chorobą wieńcową kwalifikowanych do rewaskularyzacji w klinice autorów niniejszej pracy częstość nieprawidłowej odpowiedzi na ASA wynosiła około 13% [14]. W ramach prowadzonego badania oceniano, czy zwiększenie dawki zapewni uzyskanie właściwej odpowiedzi płytek oraz podjęto próbę zidentyfikowania predyktorów oporności na ASA. W łódzkim badaniu główne czynniki ryzyka oporności stanowiły płeć męska, wysoka liczba płytek i leukocytoza. Wobec przełamania oporności

u 62,5% pacjentów po podwojeniu dawki do 150 mg/dobę (częściej u mężczyzn i pacjentów z umiarkowanie przekroczonymi wskaźnikami funkcji płytek) słusznym wydaje się personalizacja dawki w odniesieniu do specyficznych warunków u poszczególnych pacjentów, a dawka 75 mg/dobę w całej polskiej populacji nie może być uznana za dostateczną. Autorzy niemieckiego badania BOCLA-Plan (*the BOchum CLopidogrel and Aspirin Plan*) [15] udowodnili, że w grupie 504 pacjentów leczonych ASA 80,6% chorych odpowiedziało na dawkę 100 mg/dobę, natomiast pozostałe 19,4% pacjentów zareagowało na większe dawki — 18,35% odpowiedziało na dawkę 300 mg/dobę, a 1,05% — na dawkę 500 mg/dobę. Co istotne, definitywnej oporności nie stwierdzono wcale. Potwierdza to słuszność intensyfikowania dawki u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka miażdżycowego. W badaniu BOCLA czynnikami ryzyka były ostry zespół wieńcowy w wywiadzie, podwyższone stężenie troponin, cukrzyca, wysoka liczba płytek, podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), wartości kreatyniny i hemoglobiny oraz udowodniona słaba odpowiedź na klopidogrel.

Badanie BOCLA rzuca nowe światło na problem oporności; jego wyniki sugerują, że osobniczy brak reakcji na ASA nie jest jej częstym podłożem. Wydaje się, że podobnie jak w przypadku innych terapii profilaktycznych ważną przyczyną może być niewypełnianie wskazań lekarskich przez znaczną grupę pacjentów. Nawet w warunkach kontrolowanych badań klinicznych po kilku latach aż około 40% pacjentów nie brało leku zgodnie z zaleceniami.

Poprawa współpracy pacjentów w zakresie terapii prewencyjnych

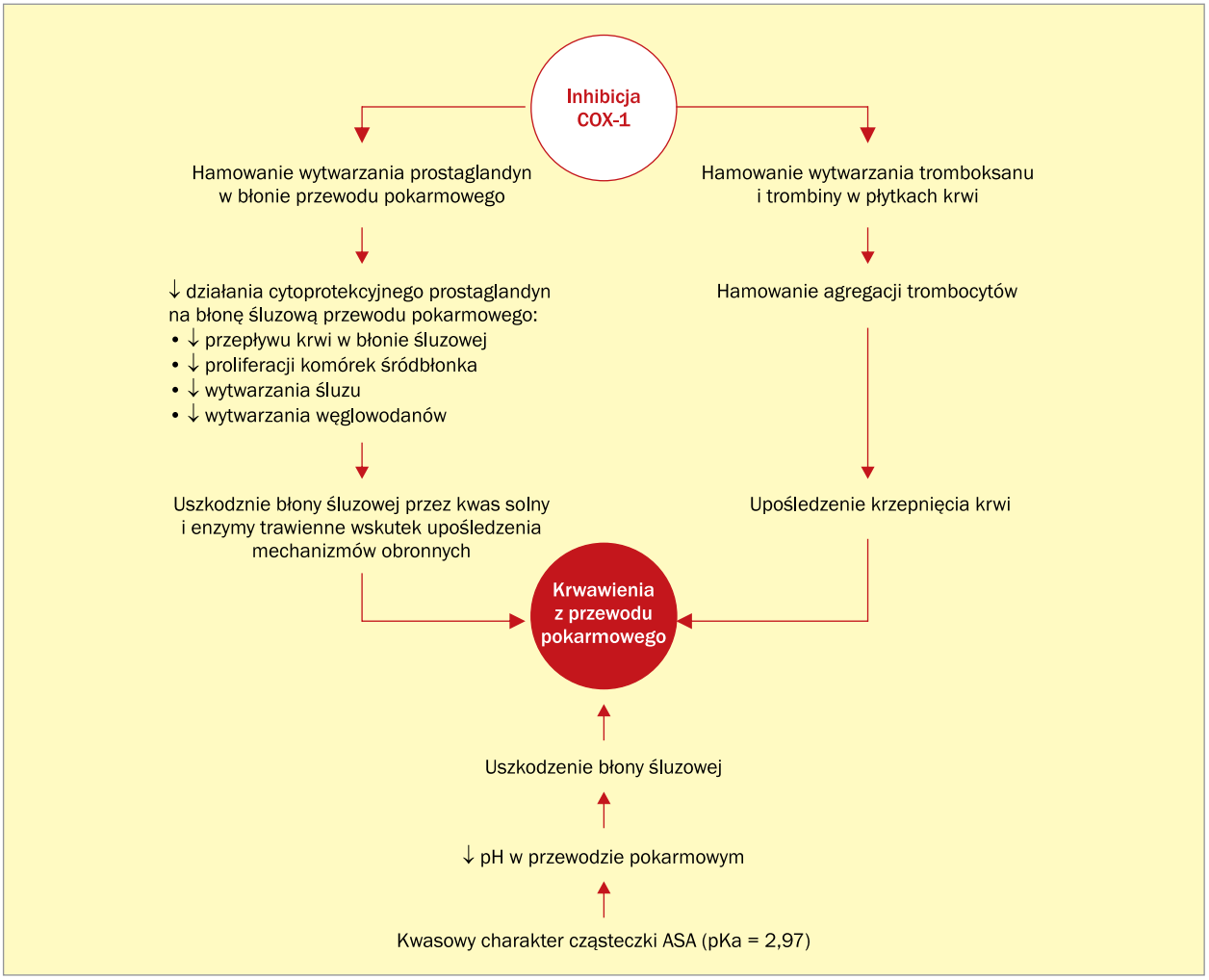
Prewencja incydentów sercowo-naczyniowych może być prawdziwie skuteczna jedynie, gdy jest nieprzerwana. Różnice w postrzeganiu korzyści i strat płynących z leczenia mogą się różnić już na poziomie profesjonalnym — rejestry EUROASPIRE IV i V wskazują, że 7% pacjentów z chorobą wieńcową nie przyjmuje ASA, a z perspektywy pacjenta z całą pewnością konieczność leczenia bywa odmienna niż w ocenie lekarza. Problem nie dotyczy tylko ASA; ocenia się, że niedostateczna współpraca terapeutyczna odpowiada nawet za około 10% ostrych powikłań krążeniowych w Europie [16]. Dość często przerywanie terapii ASA może mieć także podłoże jatrogenne, zaś jedną z głównych przyczyn są objawy niepożądane ze strony układu pokarmowego — znacznie częściej o charakterze dolegliwości dyspeptycznych niż poważnych krwawień. W europejskich wytycznych dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego jednoznacznie zaleca się maksymalne uproszczenie sposobu leczenia z zastosowaniem środków aktywnego nadzoru, ocenianie poziomu współpracy pacjenta i identyfikowanie niepowodzeń; rekomenduje się również stosowanie tabletek zawierających więcej niż jeden składnik aktywny.

Czynnikami ryzyka istotnego problemu niedostatecznej wytrwałości w stosowaniu terapii prewencyjnych wydają się wskazania do leczenia niepowodujące subiektywnych dolegliwości, a także nadmierna złożoność terapii powodująca działania niepożądane. W ankietowym badaniu *on-line* opublikowanym w 2011 roku okazało się, że na 1007 respondentów, spośród których 67% przyjmowało dawkę 81 mg ASA, aż 88% odczuwało zgagę lub refluks, 15% pomijało dawki ze względu na kombinacje z innymi lekami lub właśnie problemy żołądkowo-przełykowe, a aż 19% dokonywało przerw w terapii, także z powodu objawów dyspeptycznych [17] — przekładało się to niedostateczną współpracę 28% respondentów.

Tolerancja przewlekłego leczenia ASA różni się osobniczo, jednak pewne działania niepożądane są dość częste. W badaniu CAPRIE (*Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events*) ASA podawany w dawce 325 mg/dobę powodował występowanie krwawień z przewodu pokarmowego u 2,7% chorych, owrzodzenia żołądkowo-jelitowe u 1,2% oraz niestrawność, nudności lub wymioty aż u 17,6%. Owrzodzenia oraz krwawienia po ASA są głównie spowodowane przez zahamowanie protekcyjnego działania prostaglandyn na błonę śluzową żołądka, ale także zmniejszenie pH w świetle przewodu pokarmowego oraz, oczywiście, efekt przeciwpłytkowy (ryc. 1).

Jednym ze sposobów poprawy tolerancji ASA jest modyfikacja postaci tabletki — powszechnie stosuje się tabletki dojelitowe. Poprawiają one tolerancję terapii, nie są jednak rozwiązaniem idealnym, chroniąc przede wszystkim żołądek, ale już nie jelita. Tabletki dojelitowe w porównaniu z buforowanymi wiążą się z częstszą koniecznością stosowania inhibitorów pompy protonowej (PPI, *proton pump inhibitors*) lub antagonistów H_2 (14,4% *vs.* 25,4%). Tabletki buforowane charakteryzowały się także o 39% mniejszą liczbą owrzodzeń i 21-procentowym zmniejszeniem częstości występowania krwi w stolcu po 12 miesiącach terapii — ta postać galeniczna nie jest jednak powszechnie dostępna.

Z perspektywy występowania powikłań żołądkowo-jelitowych słuszne wydaje się także prewencyjne stosowanie PPI. W amerykańskich i polskich wytycznych zaleca się, aby u pacjentów ze wskazaniami do terapii przeciwpłytkowej ocenić ryzyko żołądkowo-jelitowe — jest ono podwyższone u osób zarówno z wywiadem powikłanej, jak i niepowikłanej choroby wrzodowej (w tej grupie pacjentów zaleca się eradykację *Helicobacter pylori* w przypadku potwierdzonego nosicielstwa), historią krwawienia do przewodu pokarmowego, podczas podwójnej terapii przeciwpłytkowej, a także leczonych doustnymi antykoagulantami (OAC, *oral anticoagulants*). W grupie podwyższonego ryzyka należy włączyć PPI. U pacjentów niespełniających powyższych kryteriów należy ocenić także występowanie następujących czynników ryzyka: wieku 60 lat i więcej, terapii



Rycina 1. Hamowanie cyklooksygenazy 1 (COX-1, *cyclooxygenase 1*) przez kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) a działania niepożądane ze strony układu pokarmowego

kortykosteroidami, występowania dyspepsji lub objawów refluksu żołądkowo-jelitowego. U tych chorych włączenie PPI również wydaje się optymalnym rozwiązaniem. Oceniono, że łączenie ASA z PPI pozwala obniżyć ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego w ciągu życia z 7,2% do 3,4%, zwiększyć odsetek przestrzegających zalecenia z 71% do 74%, zmniejszyć częstość występowania ponownego zawału serca o 26/100 tys. chorych, wydłużyć życie średnio o 38 dni, a także obniżyć łączne koszty leczenia pacjentów o 19 tys. USD na rok. Niestety PPI nie wykazuje działania addytywnego do działania ASA, a jego działanie ochronne ogranicza się wyłącznie do żołądka. Ponadto współpraca terapeutyczna odnośnie do PPI również nie jest idealna. Otoczki tabletek dojelitowych mogą jednak wpływać na skuteczność leku. Ważna obserwacja dotyczy identyfikacji pacjentów pseudoopornych z powodu rodzaju dotychczas stosowanej tabletki dojelitowej. Wśród chorych na cukrzycę typu 2 stosujących ASA w dawce 325 mg/dobę odsetek osób, u których aktywność tromboksanu pozostała na niebezpiecznie wysokim poziomie, był najwyższy w grupie przyjmującej powlekane tabletki dojelitowe (52,8%) w porównaniu z grupą przyjmującą tabletki lipidowe (8,1%) czy zwykłe (15,8%) [18]. Inne badania dostarczają dowodów wpływu osłonki dojelitowej na biodostępność ASA i jej istotną, negatywną rolę w ograniczeniu prewencyjnego działania leku [19].

W ostatnim czasie pojawiły się także połączenia ASA z glicyną. (tabletka buforowana na polskim rynku zawierająca 100 mg ASA z 40 mg glicyny). Połączenie ASA z glicyną wynika z faktu, że ma ona kluczowe znaczenie w tworzeniu wyściółki przewodu pokarmowego, gdyż bierze znaczący udział w syntezie kolagenu i żelatyny. Ponadto wykazuje właściwości przeciwzapalne, cytoprotekcyjne oraz immunomodulujące. Zmniejsza niedokrwienie tkanek

spowodowane szokiem krwotocznym, pobudza syntezę białek w komórkach przewodu pokarmowego oraz chroni je przed stresem oksydacyjnym. W badaniach na zwierzętach stwierdzono również jej działanie naczyniorozszerzające oraz wpływ na sekrecję kwasu żołądkowego, a także na grubość ścian i błony śluzowej przewodu pokarmowego. Chroni przed powstawaniem wrzodów stresowych.

Okazuje się także, że aminokwas ten zwiększa rozpuszczalność ASA oraz ułatwia jej wchłanianie, zapobiega drażniącemu działaniu na błonę śluzową oraz wspomaga regenerację przewodu pokarmowego. W 2014 roku Murtaza i wsp. [20] przeprowadzili badania nad zwiększeniem rozpuszczalności i stopnia wchłaniania ASA w towarzystwie różnych aminokwasów — wyniki były obiecujące, gdyż istotnie wyższą rozpuszczalność odnotowano w przypadku większości badanych aminokwasów. Autorzy zasugerowali, że podawanie ASA z wolnymi aminokwasami lub posiłkami białkowymi może istotnie wpływać na wchłanianie leku. Müller i wsp. [21] porównali wpływ 500 mg ASA oraz tej samej dawki ASA z 250 mg glicyny na błonę śluzową żołądka i dwunastnicy u 20 zdrowych ochotników w trakcie 4 tygodni terapii. W grupie przyjmującej wyłącznie ASA 9 na 10 pacjentów zgłaszało dokuczliwe objawy dyspeptyczne, natomiast w grupie poddanej terapii skojarzonej z glicyną — żaden. Istnieją również dowody kliniczne na poprawę tolerancji ASA podawanej z glicyną — Kusche i wsp. [22] porównali sekwencyjnie obserwacje chorych poddanych długoterminowej terapii ASA w dawce 50–100 mg/dobę z następczym włączeniem terapii połączeniem ASA i glicyny po trwającym przynajmniej miesiąc okresie monoterapii. Oceniano tolerancję na podstawie wywiadu oraz porównywano go z wcześniejszymi spostrzeżeniami badanych. Okazało się, że odsetek pacjentów bez objawów żołądkowo-jelitowych wzrósł z 28,2% do 60,6%. Odsetek pacjentów z nawrotami dolegliwości żołądkowych w trakcie terapii zmalał z 8,5% do 0,5%. Na tej podstawie wysnuto wnioski, że dołączenie glicyny do standardowej terapii nie tylko zwiększa biodostępność ASA, pozwalając odnieść pełną korzyść z podanej dawki, ale jednocześnie znacząco poprawia tolerancję ASA poprzez zredukowanie jej działań niepożądanych w zakresie całego przewodu pokarmowego. Postępowanie takie umożliwia także potencjalne ograniczenie lub odejście od terapii PPI, dzięki czemu można uniknąć ich różnorodnych działań niepożądanych.

Wnioski

Kwas acetylosalicylowy nie traci na znaczeniu jako podstawowa terapia w prewencji wtórnej powikłań sercowo-naczyniowych i udarów mózgu. Według obecnych poglądów (Europa) nie jest zalecany w prewencji pierwotnej ze względu na zwiększanie ryzyka powikłań krwotocznych. Na skuteczność kliniczną leku wpływa jego profil tolerancji z dominującymi uciążliwymi objawami podrażnienia śluzówki przewodu pokarmowego. U części pacjentów konieczne może być podawanie PPI. Poza szeroko stosowanymi, lecz nie w pełni neutralnymi pod względem biodostępności leku formami dojelitowymi, nową propozycję rozwiązania problemu nietolerancji stanowi tabletka zawierająca połączenie ASA w dawce 100 mg i 40 mg glicyny — stanowi ona interesującą alternatywę poprawiającą profil tolerancji leku ze strony przewodu pokarmowego bez zwiększania kosztów i liczby przyjmowanych tabletek, co może się przekładać na lepszą współpracę terapeutyczną, a zatem lepsze długoterminowe efekty prewencji poważnych incydentów sercowo-naczyniowych.

Konflikt interesów

Publikacja przygotowana przy wsparciu nieograniczonego grantu edukacyjnego firmy Aflofarm.

Abstract

In this paper we present the full summary of present guidelines on antiplatelet properties and indications for prophylactic usage of acetylsalicylic acid (ASA). We conclude the results of latest research mainly on primary prevention, optimal dosage in the context of ASA resistance and possibilities of long-term cooperation with patients requiring ASA administration. We also discuss prevention methods of frequently occurring gastrointestinal symptoms of drug intolerance.

Key words: ASA, atherosclerosis, pharmacotherapy, ischaemic heart disease, safety profile

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 467–474

Piśmiennictwo

1. WHO model list of essential medicines. 20th list, amended August 2017. http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/.
2. Lotrionte M, Biasucci LM, Peruzzi M, et al. Which aspirin dose and preparation is best for the long-term prevention of cardiovascular disease and cancer? Evidence from a systematic review and network meta-analysis. Prog Cardiovasc Dis. 2016; 58(5): 495–504, doi: 10.1016/j.pcad.2016.02.001, indexed in Pubmed: 26851562.
3. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet. 2018; 392(10145): 387–399, doi: 10.1016/S0140-6736(18)31133-4, indexed in Pubmed: 30017552.
4. Piepoli M, Hoes A, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2016; 37(29): 2315–2381, doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
5. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009; 373(9678): 1849–1860, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1, indexed in Pubmed: 19482214.
6. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2018; 39: 213–260.
7. Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY, et al. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J. 2019; 40(7): 607–617, doi: 10.1093/eurheartj/ehy813, indexed in Pubmed: 30561620.
8. Bibbins-Domingo K. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2016; 164(12): 836–845, doi: 10.7326/M16-0577, indexed in Pubmed: 27064677.
9. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. N Engl J Med. 2018; 379(16): 1529–1539, doi: 10.1056/NEJMoa1804988, indexed in Pubmed: 30146931.
10. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2018; 392(10152): 1036–1046, doi: 10.1016/S0140-6736(18)31924-X, indexed in Pubmed: 30158069.
11. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. ASPREE Investigator Group, ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. N Engl J Med. 2018; 379(16): 1519–1528, doi: 10.1056/NEJMoa1803955, indexed in Pubmed: 30221595.
12. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. Stroke. 1994; 25(12): 2331–2336, indexed in Pubmed: 7974569.
13. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2003; 41(6): 961–965, indexed in Pubmed: 12651041.
14. Dominiak M, Wcisło T, Krzemińska-Pakuła M, et al. Predictors of successful acetylsalicylic acid resistance suppression after percutaneous coronary revascularisation. Kardiol Pol. 2013; 71(12): 1229–1236, doi: 10.5603/KP.2013.0323, indexed in Pubmed: 24399582.
15. Neubauer H, Kaiser AFC, Endres HG, et al. Tailored antiplatelet therapy can overcome clopidogrel and aspirin resistance — the BOchum CLopidogrel and Aspirin Plan (BOCLA-Plan) to improve antiplatelet therapy. BMC Med. 2011; 9: 3, doi: 10.1186/1741-7015-9-3, indexed in Pubmed: 21226927.
16. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. Eur Heart J. 2013; 34(38): 2940–2948, doi: 10.1093/eurheartj/eht295, indexed in Pubmed: 23907142.
17. Moberg C, Naesdal J, Svedberg LE, et al. Impact of gastrointestinal problems on adherence to low-dose acetylsalicylic Acid: a quantitative study in patients with cardiovascular risk. Patient. 2011; 4(2): 103–113, doi: 10.2165/11589200-000000000-00000, indexed in Pubmed: 21766899.
18. Bhatt DL, Grosser T, Dong JF, et al. Enteric coating and aspirin nonresponsiveness in patients with type 2 diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol. 2017; 69(6): 603–612, doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.050, indexed in Pubmed: 28089180.
19. Grosser T, Fries S, Lawson JA, et al. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. Circulation. 2013; 127(3): 377–385, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.117283, indexed in Pubmed: 23212718.
20. Murtaza G, Karim S, Najam-ul-Haq M, et al. Interaction analysis of aspirin with selective amino acids. Acta Pol Pharm. 2014; 71(1): 139–143, indexed in Pubmed: 24779202.
21. Müller P, Dammann HG, Bergdolt H, et al. [The effect of glycine on the gastroduodenal tolerability of acetylsalicylic acid. An endoscopic, controlled double-blind study in healthy subjects]. Arzneimittelforschung. 1991; 41(8): 812–814, indexed in Pubmed: 1781803.
22. Kusche W, Paxinos R, Haselmann J, et al. Acetylsalicylic acid tablets with glycine improve long-term tolerability in antiplatelet drug therapy: results of a noninterventional trial. Adv Ther. 2003; 20(5): 237–245, indexed in Pubmed: 14964343.

REVIEW ARTICLE

Folia Cardiologica 2019
vol. 14, no. 5, pages 475–482
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2353–7752

Acetylsalicylic acid in 2019: known benefits and new challenges

Kwas acetylosalicylowy AD 2019 — znane zalety, nowe wyzwania

Filip Pawliczak, Jarosław D. Kasprzak

Department of Cardiology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Pawliczak E, Kasprzak JD. Kwas acetylosalicylowy AD 2019 — znane zalety, nowe wyzwania. Folia Cardiol. 2019; 14 (5): 467–474. DOI: 10.5603/FC.a2019.0084. Należy cytować wersję pierwotną

Abstract

In this paper, we present a full review of the present guidelines on antiplatelet properties and indications for the prophylactic usage of acetylsalicylic acid (ASA). We include the results of the latest research mainly on primary prevention, the optimal dosage in the context of ASA resistance, and the possibilities of long-term co-operation with patients requiring ASA administration. We also discuss prevention methods of frequently occurring gastrointestinal symptoms of drug intolerance.

Key words: ASA, atherosclerosis, pharmacotherapy, ischaemic heart disease, safety profile

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 475–482

History of medical uses of acetylsalicylic acid

Drugs that belong to salicylates are as old as medicine. The analgesic, antipyretic and anti-inflammatory properties of willow bark were already known in distant antiquity: the oldest references appear on Sumerian stone tablets from around 2000 B.C. The Ebers Papyrus (around 1550 B.C.) is another proof that the benefits of salicylates were understood. Similarly, most of those sometimes referred to as the 'Fathers of Medicine' recommended the use of willow extract for medicinal purposes, including Hippocrates, Celsus, Pedanios Dioskurydes, Pliny the Elder, and Galen. The status quo did not change much until the 18th century, when Reverend Edward Stone described the unusual effects of willow bark in the treatment of fever associated with malaria symptoms, comparing it to the applied Jesuit bark (it is now known that it was rich in quinine). He presented the results of his research in 1763 to a meeting of the Royal Society, which led to plants rich in salicylates becoming a cheaper substitute for antimalarial preparations.

The nineteenth century brought identification of the active substance found in willow bark: in 1828, Joseph Buchner isolated salicin crystals. Ten years later, Raffaele Piria discovered a method of even more effective salicylic acid extraction. The following years brought increasing knowledge about the characteristics of salicylates usage, and also about their side effects, with gastric irritation to the fore. In 1897, Felix Hoffman was inspired by the side effects of sodium salicylate experienced by his father who had been prescribed it as part of rheumatism treatment. Hoffman developed an efficient method of producing its derivative, acetylsalicylic acid (ASA), which after acetylation gained valuable properties of heart disease prevention, as is known nowadays. Initial studies were difficult because of suspected heart damage. Finally, the drug patent was

Address for correspondence: Filip Pawliczak MD, Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. dr. W. Biegańskiego, ul. Kniaziewicza 1/5, 91–347 Łódź, Poland, e-mail: filip.pawliczak@gmail.com

granted to Bayer, and since 1899 ASA has been available under the trade name Aspirin®, which was later recognised as the equivalent of the chemical name.

The first reports of the potential impact of ASA on the cardiovascular system in the form of a reduced number of cardiovascular incidents did not appear until 1950. A breakthrough discovery in this regard was made by an American doctor, Lawrence L. Craven, who observed an increased risk of bleeding in patients taking ASA as a painkiller and hypothesised that it was an anticoagulant and may lower the risk of coronary thrombosis and heart attack. His observational studies, however, did not gain widespread acceptance, and incidentally Dr Craven himself died of a heart attack. It was not until the 1980s that the world of medicine accepted the effectiveness of ASA in counteracting arterial thromboembolic events: in 1988, the American Food and Drug Administration (FDA) recognised secondary prevention of myocardial infarction as an indication for ASA.

Mechanism of action and dosage of ASA

Acetylsalicylic acid is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), showing anti-inflammatory, antipyretic, analgesic and antiaggregatory effects. The basic mechanism of action is acetylation of the hydroxyl group of serine located in the active site of cyclooxygenase (COX, cyclooxygenase), which leads to irreversible inactivation of the enzyme by preventing its association with arachidonic acid. Cyclooxygenase occurs in two forms: COX-1, present mainly in platelets, is largely responsible for the production of thromboxane, while COX-2 (common in nucleated cells, including endothelium) is largely responsible for the production of anticoagulant and pro-inflammatory prostaglandins. The ability of ASA to acetylate serine in both COX-1 and COX-2 is the explanation of its broad spectrum of activity. A lack of COX activity significantly reduces the number of emerging intra- and extracellular mediators, which include prostaglandins, prostacyclins and thromboxanes. Reducing the formation of prostanoids suppresses inflammation, and thromboxane inhibits platelet aggregation, making it difficult to form clots.

Importantly, ASA inhibits COX-1 almost 200 times more strongly than it does COX-2. This means that the expected anti-platelet effect can be achieved with a much lower dose than is necessary to achieve the anti-inflammatory effect. This reduces the risk of side effects (dose-dependent) and allows a patient to take small, anti-platelet doses over a long period.

ASA has an antiplatelet effect already at doses of about 50 mg (in the case of chronic use even as little as 20 mg), but higher doses cause a more predictable and faster response (in healthy people, after taking an 80 mg dose the full effect takes 15–30 minutes). This justifies their use, for example, as the first dose in a heart attack. Restoration of the thrombotic potential of platelets is therefore possible by renewing the thrombocyte population (living for about 10 days) not affected by ASA.

Views on the correct dose of ASA as an antiplatelet drug remain surprisingly diverse. In most European countries, including Germany, Austria, France, Spain, Belgium and Portugal, the usual dose is 100 mg/day. In the United States, the most preferred dose is 81 mg, while stressing that the 75 mg/day dose seems too low for an adult. In Australia, the dose range is from 75 up to 150 mg, however the most commonly chosen is 100 mg/day. The most commonly prescribed dose in Poland, 75 mg/day, is equally often used in principle only in Great Britain. Although doses from 75 mg/day are usually mentioned as antiplatelet agents, a 100 mg ASA tablet appears on the list of 'essential medicines' published by the World Health Organisation (WHO) [1].

An attempt to resolve dosage controversies have resulted in a systematic review and meta-analysis that compared 11 randomised trials involving a total of 104,101 patients with a median follow-up of 60 months [2]. The range of doses tested was significant: from 50 mg/day to as much as 990 mg/day, but no significant strong differentiation of the preventive effect was found depending on the dose. Subtle trends were noted when broken down into doses: 100 mg/day (better indicators regarding the risk of death, cancer death, cancer and major gastrointestinal bleeding); over 100 mg/day (stronger cardiovascular protection); no more than 100 mg/day (better tolerance, lower risk of intracranial bleeding). Therefore, it seems sensible to consider that in order to provide full protection, the dose should be maximised, while avoiding an ineffective increase above the 100 mg/day threshold. In a recent meta-analysis, insufficient preventive efficacy of the lowest doses in patients with higher (> 70–80 kg) body weight was suggested [3]. This is in line with analysis of the authors of this paper regarding of risk factors for ASA resistance (see below). An increased rate of thrombocyte renewal is observed in diabetes mellitus; data suggests a greater efficacy of ASA administered twice a day.

Indications for use of ASA according to current guidelines

ASA has revolutionised modern medicine to a degree comparable to penicillin, becoming one of the most important drugs of the 20th century. Its primary use is secondary prevention of cardiovascular diseases *i.e.* thrombotic complications of atherosclerosis. The effect of ASA on venous thrombosis (reduction of relapses by more than 25%; ASPIRE study) or intracardiac (in atrial fibrillation) is weaker than that of drugs that inhibit the plasma system. A separate issue, and the subject of some controversy, is

Table 1. A shift in risk of major clinical events during chronic use of acetylsalicylic acid (ASA) — Antithrombotic Triallists Collaboration 2009 meta-analysis (modified based on [5])

Clinical event	Absolute annual risk difference when using ASA vs. placebo (Δ%/year)	
	Primary prevention (n = 660,000 patients × years)	Secondary prevention (n = 43,000 patients × years)
Serious coronary event	–0.06	–1.00
Non-fatal heart attack	–0.05	–0.66
Death from coronary event	–0.01	–0.34
Stroke	–0.01	–0.46
Haemorrhagic stroke	–0.01	Data difficult to compile
Death from cardiovascular reasons	–0.01	–0.29
Cardiovascular event	–0.07	–1.49
Serious extracranial haemorrhage	+0.03	Data difficult to compile

the preventive effect of ASA on the formation of cancers, especially of the large intestine.

The 2016 guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) on the prevention of cardiovascular diseases [4] clearly highlight the key role of ASA in the treatment of patients as part of secondary prevention, with clinically confirmed coronary artery disease, history of ischaemic or symptomatic stroke, and atherosclerosis of peripheral arteries. The starting point was the prospective, blinded SAPAT (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial) study, which demonstrated a 34% reduction in the risk of a complex endpoint (in the form of sudden cardiac death or heart attack in patients), included in subsequent editions of the ESC guidelines on the treatment of stable coronary heart disease.

In a later meta-analysis of Antiplatelet Triallists' Collaboration (17,000 patients, Table 1), it was demonstrated that patients with high cardiovascular risk receiving ASA showed a 25% reduction in the risk of cardiovascular events (from 8.2% to 6.7% per year). The risk of stroke was reduced from 2.6% per year to 2.1% per year, and the risk of coronary complications from 5.3% per year to 4.3% per year [5]. Despite a simultaneous increase in the risk of significant bleeding, a reduction in overall mortality of 10% was confirmed. These guidelines explicitly recommend the use of ASA after acute coronary syndrome and ischaemic stroke or transient ischaemic episode, with the highest class of IA recommendations, permanently. In many situations, ASA is part of double or triple anticoagulant therapy, most often used in recent acute coronary syndrome or arterial stent surgery. This vast area of medicine goes beyond the scope of this study, but is discussed in detail in the recently developed ESC Expert Document [6].

A further recommendation to use ASA in patients with known ischaemic heart disease after a stroke or transient ischaemic attack (TIA) and with symptomatic peripheral vascular disease, are the American Heart Association/ /American College of Cardiology Foundation (AHA/ACCF) 2011 guidelines regarding secondary prevention and risk--reducing therapies in patients with coronary artery disease and other atherosclerotic vascular disease. These state that in patients with any type of coronary artery disease, especially after a heart attack, or in patients who have had cerebrovascular incidents and have no contraindications, chronic ASA therapy at a dose of 75–162 mg/day should be initiated and continued.

However, there are serious doubts regarding primary prevention. The systematic review cited in the European document, covering six studies including a total of 95,000 patients without overt cardiovascular and cerebrovascular disease using chronic ASA versus placebo did not produce any revelations. Reducing the risk of cardiovascular complications from 0.57% per year to 0.51% per year with a simultaneous increase in the risk of major extracranial and gastrointestinal bleeding by 0.03% per year, and no change in the risk of cardiovascular mortality, constitute the basis for a contraindication to the chronic use of ASA in people without atherosclerosis and people with low cardiovascular risk (class IIIB). These findings were confirmed in the latest, even more extensive, meta-analysis (157,248 patients): again, ASA used in primary prevention was proved to reduce the risk of heart attack by 18%, with no effect on total mortality at an average follow-up of 6.6 years, due to an increase in the frequency of clinically significant bleeding by 47% (intracranial — 33%) [7].

A slightly different position was presented by the authors of the US Prevention Service Task Force guidelines [8] regarding the use of ASA in primary prevention, in opposition to European guidelines. The US document admits two groups of patients for whom ASA is to be considered, including one group in which it is in fact recommended. These are people who meet the following criteria: age

50–59 years who have a low risk of bleeding, an expected survival of at least 10 years, an expected duration of taking ASA of not less than 10 years, and a cardiovascular risk calculated using ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease) of not lower than 10%. They are recommended to use ASA in a dose of 75–150 mg/day. For people who meet the other criteria, but who are a decade older (60–69 years), the inclusion of ASA may be considered according to the US guidelines. The effects of such proceedings in a group of 10,000 patients would be to prevent 225 heart attacks, 84 ischaemic strokes and 139 bowel cancers, but at the expense of 284 serious extracranial bleedings and 23 haemorrhagic strokes.

Given the results of the latest ASCEND (A Study of Cardiovascular Events iN Diabetes) [9] and ARRIVE [10] studies published during the ESC 2018 Congress in Munich, the issue of primary prevention recommendations is becoming even more distant. The ARRIVE study was designed to study the effect of taking 100 mg/day ASA compared to placebo in a group of 12,500 patients with intermediate cardiovascular risk (defined as 10–20% in 10 years; actual risk was approximately 8.5% in 10 years) but no diabetes or known cardiovascular disease. Male patients had to be at least 55 years old and had to have two additional risk factors, women had to be at least 60 years-old and to have three risk factors. The use of ASA was not found to significantly change the risk of cardiovascular events, while the risk of gastrointestinal bleeding is significantly increased (from 0.5% to 1%/year); severe bleeding occurred in only two patients in the placebo group and in four in the ASA group. The disadvantages of the study include an underestimation of the level of cardiovascular risk, as well as problems with the co-operation of patients during the trial patients who have taken at least 60% of doses correctly have been shown to have a 47% reduction in the risk of heart attack typical of other studies using ASA.

The impact of taking 100 mg/day of ASA for more than seven years compared to taking placebo in a group of nearly 15,500 was analysed in the ASCEND study [7] with known diabetes but no known cardiovascular disease. A statistically significant reduction in the risk of cardiovascular events by as much as 12% was overshadowed by the fact that the risk of major bleeding (usually from the gastrointestinal tract) increased by as much as 29%. The potential beneficial preventive effect was therefore almost completely counteracted by the side effects.

Similarly, the identification of candidates for ASA as part of primary prevention based on age did not meet expectations — the ASPREE study (ASPirin in the Prevention of Events in the Elderly) [11] conducted in a population of fit seniors (median 74 years) focused on reducing the risk of death, dementia or permanent disability. Protective features were not reported, although an expected 38% increase in the incidence of haemorrhagic incidents was.

In summary, optimal strategies for the prophylactic use of ASA end up with an accurate identification of populations in which the reduction of the risk of thrombotic complications connected to atherosclerosis (ASA's protective effect on myocardial infarction is indisputable) exceeds the relatively constant values of excessive, dangerous bleeding. Current data indicates only the group of secondary prevention (after a heart attack or stroke) as having clear benefits from preventive ASA therapy.

Resistance to ASA — failure to prevent (im)possible to overcome?

Another important element of ASA pharmacotherapy is the phenomenon of resistance, in other words failure to achieve an adequate clinical or pharmacological response to typical doses of the drug. The phenomenon of resistance has been known since the mid-1990s when [12] when loss of full response to treatment was reported in up to a third of patients, while after increasing the dose to 1.3 g/day resistance remained in 8% of patients. The basic problem remains to define whether resistance is actually increasing, or whether there is an individual non-response to ASA a priori.

Gum et al. [13], in a study published in 2006, decided to verify the prognostic consequences of ASA resistance. Aspirin resistance was found in 5.2% of 326 patients with stable cardiovascular disease receiving ASA at 325 mg/day. The risk of a composite endpoint was 3.12 times higher in the population resistant to ASA over a 2-year follow-up period. Therefore, this phenomenon is clinically significant. In a population of patients with coronary artery disease qualified for revascularisation in our own clinic, the frequency of incorrect response to ASA was about 13% [14]. The study examined whether the dose increase would ensure adequate platelet response, and attempted to identify predictors of ASA resistance. In the Lodz study, the main risk factors for resistance were male sex, high platelet count, and leucocytosis. In view of breaking the resistance in 62.5% of patients after doubling the dose to 150 mg/day (more often in men and in patients with moderately exceeded platelet function indices), it seems reasonable to personalise the dose in relation to specific conditions in individual patients, and the dose of 75 mg/day in the entire Polish population cannot be considered sufficient. The authors of the German BOCLA-Plan (the BOchum CLopidogrel and Aspirin Plan) study [15] proved that in a group of 504 patients treated with ASA, 80.6% of patients responded to the 100 mg/day dose, while the remaining 19.4% of patients responded to higher doses: 18.35% responded to a 300 mg/day dose, and 1.05% responded to a 500 mg/day dose. Importantly, no definitive resistance was found at all.

This confirms the validity of dose escalation in patients at high risk for atherosclerosis. In the BOCLA study, the risk factors were a history of acute coronary syndrome, elevated troponin levels, diabetes, high platelet counts, elevated C-reactive protein (CRP), glycated haemoglobin (HbA_{1c}), creatinine and haemoglobin, and proven poor response to clopidogrel.

The BOCLA study sheds new light on the problem of resistance; its results suggest that individual non-response to ASA is not a common cause. It seems that, as in the case of other preventive therapies, an important reason may be a failure to comply with medical instructions by a significant group of patients. Even under supervised clinical trials, as many as 40% of patients are found not to be taking the drug as prescribed after several years.

Improving patient co-operation in the field of preventive therapies

Prevention of cardiovascular incidents can only be truly effective when it is uninterrupted. Differences in the perception of the benefits and losses of treatment may occur at the professional level — EUROASPIRE registers IV and V indicate that 7% of patients with coronary artery disease do not take ASA, and surely the patient's perspective on treatment neccessity differs from the doctor's assessment.

The problem is not just ASA; it is estimated that insufficient therapeutic compliance is responsible for approximately 10% of acute circulatory complications in Europe [16]. Quite often, discontinuation of ASA therapy may also have an iatrogenic background, and one of the main causes is gastrointestinal side effects. These are much more often of a dyspeptic nature, rather than major bleeding. The European guidelines for the prevention of cardiovascular diseases explicitly recommend maximum simplification of treatment with active surveillance measures, assessing the level of patient co-operation, and identifying failures; it is also recommended to use tablets containing more than one active ingredient.

Risk factors for the significant problem of insufficient persistence in the use of preventive therapies seem to be indications for treatment that do not cause subjective discomfort, as well as excessive complexity of therapy causing adverse effects. An online survey published in 2011 found that out of 1,007 respondents, among whom 67% took 81 mg of ASA, as many as 88% felt heartburn or reflux, 15% missed doses due to combinations with other drugs or just gastro-oesophageal problems, and as many as 19% made interruptions in therapy due to dyspeptic symptoms [17]. This resulted in the insufficient co-operation of 28% of respondents.

Tolerance for chronic ASA treatment varies from person to person, but some side effects are quite common. In CAPRIE (Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events), ASA at a dose of 325 mg/day caused gastrointestinal bleeding in 2.7% of patients, gastrointestinal ulceration in 1.2%, and indigestion, nausea or vomiting in up to 17.6%. Ulcers and bleeding after ASA are mainly caused by inhibition of prostaglandin's protective effect on the gastric mucosa, but also by a decrease in gastrointestinal pH and, of course, antiplatelet effect (Figure 1).

One way to improve ASA tolerance is to modify the tablet form, and enteric-coated tablets are commonly used. These improve the tolerance of the therapy but they are not a complete solution as they protect primarily the stomach, but not the intestine. Gastro-resistant tablets compared to buffered tablets are associated with a greater need for proton pump inhibitors (PPIs) or H_2 antagonists (14.4% vs. 25.4%). Buffered tablets were also characterised by a 39% lower number of ulcers and a 21% reduction of blood in the stool after 12 months of therapy — this form of galling is not widely available.

From the perspective of gastrointestinal complications, the preventive use of PPI also seems beneficial. In American and Polish guidelines, it is recommended that patients with indications for antiplatelet therapy have their gastrointestinal risk assessed. This is elevated in patients with a history of complicated or non-complicated peptic ulcer disease (in this group of patients it is recommended to eradicate Helicobacter pylori in case of confirmed status of the carrier), a history of gastrointestinal bleeding during dual antiplatelet therapy, as well as those treated with oral anticoagulants (OAC). PPI should be included in the high-risk group. Patients who do not meet the above-mentioned criteria should also be evaluated for the following risk factors: age 60 and over, corticosteroid therapy, dyspepsia, or gastrointestinal reflux symptoms. In these patients, the inclusion of PPI also seems to be the optimal solution. It has been estimated that a combination of ASA and PPI reduces the risk of gastrointestinal bleeding over a lifetime from 7.2% to 3.4%, increases the adherence rate from 71% to 74%, reduces the incidence of recurrent heart attack by 26,100 patients, extends life by an average of 38 days, and reduces the total cost of treating patients by $19,000 over a year. Unfortunately, PPI does not show an additive effect on ASA, and its protective effect is limited only to the stomach. In addition, therapeutic compliance with PPI is also not ideal. However, the coatings of the gastro-resistant tablets may affect the effectiveness of the medicine. An important observation concerns the identification of pseudo-resistant patients due to the type of gastro-resistant tablet used so far. Among type 2 diabetic patients using ASA 325 mg/day, the percentage of people whose thromboxane activity remained dangerously high was the highest in the group of enteric-coated tablets (52.8%) compared to the group receiving lipid tablets (8.1%) or ordinary tablets (15.8%) [18]. Other studies have provided evidence of the effect of enteric coating on the bioavailability of ASA and

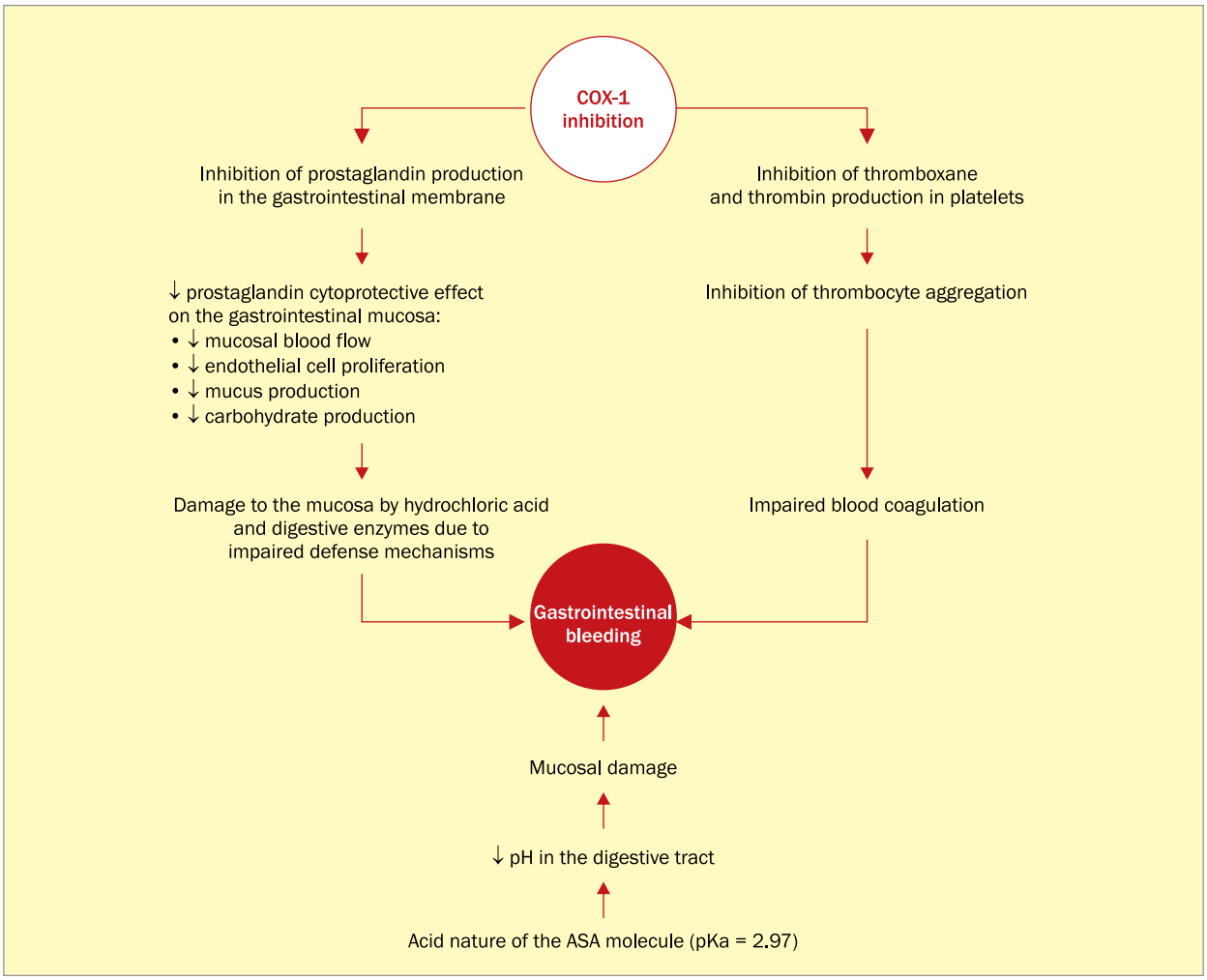


Figure 1. Inhibition of cyclooxygenase 1 (COX-1) by acetylsalicylic acid (ASA) and gastrointestinal adverse reactions

its significant negative role in limiting the preventive effect of the drug [19].

Recently, combinations of ASA and glycine have also appeared (tablet buffered on the Polish market containing 100 mg ASA with 40 mg glycine). The combination of ASA with glycine results from the fact that it is of key importance in the lining of the gastrointestinal tract formation, as it is significantly involved in the synthesis of collagen and gelatin. In addition, it has anti-inflammatory, cytoprotective and immunomodulatory properties. It reduces tissue ischaemia caused by haemorrhagic shock, stimulates protein synthesis in the cells of the gastrointestinal tract, and protects them from oxidative stress. Animal studies have also found its vasodilatory effect and effect on gastric acid secretion, as well as on the thickness of the walls and mucous membrane of the gastrointestinal tract. Overall, it protects against stress ulcers.

It also turns out that this amino acid increases the solubility of ASA and facilitates its absorption, prevents the irritating effect on the mucosa and supports the regeneration of the digestive tract. In 2014, Murtaza et al. [20] conducted studies on increasing the solubility and absorption of ASA in assistance of various amino acids. The results were promising, as significantly higher solubility was observed for most of the tested amino acids. The authors suggested that administration of ASA with free amino acids or protein meals may significantly affect drug absorption. Müller et al. [21] compared the effect of 500 mg ASA and the same dose of ASA with 250 mg glycine on gastric and duodenal mucosa in 20 healthy volunteers during four weeks of therapy. Nine out of 10 patients reported distressing dyspeptic symptoms in the group receiving ASA only, while none did in the group treated with glycine. There is also clinical evidence to improve the tolerance of ASA administered with glycine: Kusche et al. [22] sequentially compared the observations of patients undergoing long-term ASA therapy at a dose of 50–100 mg/day to the subsequent inclusion

of combination therapy with ASA and glycine after a monotherapy period of at least one month. Tolerance was assessed on the basis of an interview and compared to previous observations of the subjects.

It turned out that the percentage of patients without gastrointestinal symptoms increased from 28.2% to 60.6%. The percentage of patients with recurrent stomach discomfort during therapy decreased from 8.5% to 0.5%. Based on these results, it was concluded that the addition of glycine to standard therapy not only increases the bioavailability of ASA, allowing the patient to benefit fully from the administered dose, but also at the same time it significantly improves ASA tolerance by reducing its gastrointestinal adverse effects. Such management also allows for potential reduction or withdrawal from PPI therapy, thanks to which their various adverse effects can be avoided.

Conclusions

ASA does not lose its relevance as primary therapy in the secondary prevention of cardiovascular complications and strokes. According to the current consensus in Europe is not recommended for primary prevention because of the increased risk of haemorrhagic complications. The clinical effectiveness of the drug is influenced by its tolerance profile, with dominant uncomfortable symptoms of gastrointestinal mucosal irritation. Some patients may need PPI administration. In addition to widely used, but not fully enteric, neutral forms of the drug, a new proposal to solve the problem of intolerance is a tablet containing a combination of ASA in a dose of 100 mg and 40 mg of glycine. This is an interesting alternative, improving the tolerance profile of the drug on the part of the gastrointestinal tract without increasing costs and the number of tablets taken, which may translate into better therapeutic compliance, and therefore better long-term effects in preventing serious cardiovascular incidents.

Conflict of interest

This publication has been prepared with the support of an unlimited Aflofarm educational grant.

Streszczenie

W niniejszym opracowaniu podsumowano aktualne zalecenia dotyczące właściwości przeciwpłytkowych oraz wskazań do profilaktycznego stosowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego (ASA). Omówiono wyniki najnowszych badań dotyczących przede wszystkim prewencji pierwotnej, optymalnego dawkowania w kontekście zagadnienia aspirynooporności oraz możliwości poprawy długoterminowej współpracy pacjentów wymagających stosowania ASA. Omówiono również sposoby zapobiegania stosunkowo częstemu problemowi nietolerancji leku ze strony przewodu pokarmowego.

Słowa kluczowe: ASA, miażdżyca, farmakoterapia, choroba niedokrwienna, bezpieczeństwo

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 475–482

References

1. WHO model list of essential medicines. 20th list, amended August 2017. http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/.
2. Lotrionte M, Biasucci LM, Peruzzi M, et al. Which aspirin dose and preparation is best for the long-term prevention of cardiovascular disease and cancer? Evidence from a systematic review and network meta-analysis. Prog Cardiovasc Dis. 2016; 58(5): 495–504, doi: 10.1016/j.pcad.2016.02.001, indexed in Pubmed: 26851562.
3. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet. 2018; 392(10145): 387–399, doi: 10.1016/S0140-6736(18)31133-4, indexed in Pubmed: 30017552.
4. Piepoli M, Hoes A, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2016; 37(29): 2315–2381, doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
5. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009; 373(9678): 1849–1860, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1, indexed in Pubmed: 19482214.
6. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2018; 39: 213–260.
7. Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY, et al. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J. 2019; 40(7): 607–617, doi: 10.1093/eurheartj/ehy813, indexed in Pubmed: 30561620.

8. Bibbins-Domingo K. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2016; 164(12): 836–845, doi: 10.7326/M16-0577, indexed in Pubmed: 27064677.
9. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. N Engl J Med. 2018; 379(16): 1529–1539, doi: 10.1056/NEJMoa1804988, indexed in Pubmed: 30146931.
10. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2018; 392(10152): 1036–1046, doi: 10.1016/S0140-6736(18)31924-X, indexed in Pubmed: 30158069.
11. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. ASPREE Investigator Group, ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. N Engl J Med. 2018; 379(16): 1519–1528, doi: 10.1056/NEJMoa1803955, indexed in Pubmed: 30221595.
12. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. Stroke. 1994; 25(12): 2331–2336, indexed in Pubmed: 7974569.
13. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2003; 41(6): 961–965, indexed in Pubmed: 12651041.
14. Dominiak M, Wcisło T, Krzemińska-Pakuła M, et al. Predictors of successful acetylsalicylic acid resistance suppression after percutaneous coronary revascularisation. Kardiol Pol. 2013; 71(12): 1229–1236, doi: 10.5603/KP.2013.0323, indexed in Pubmed: 24399582.
15. Neubauer H, Kaiser AFC, Endres HG, et al. Tailored antiplatelet therapy can overcome clopidogrel and aspirin resistance — the BOchum CLopidogrel and Aspirin Plan (BOCLA-Plan) to improve antiplatelet therapy. BMC Med. 2011; 9: 3, doi: 10.1186/1741-7015-9-3, indexed in Pubmed: 21226927.
16. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. Eur Heart J. 2013; 34(38): 2940–2948, doi: 10.1093/eurheartj/eht295, indexed in Pubmed: 23907142.
17. Moberg C, Naesdal J, Svedberg LE, et al. Impact of gastrointestinal problems on adherence to low-dose acetylsalicylic Acid: a quantitative study in patients with cardiovascular risk. Patient. 2011; 4(2): 103–113, doi: 10.2165/11589200-000000000-00000, indexed in Pubmed: 21766899.
18. Bhatt DL, Grosser T, Dong JF, et al. Enteric coating and aspirin nonresponsiveness in patients with type 2 diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol. 2017; 69(6): 603–612, doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.050, indexed in Pubmed: 28089180.
19. Grosser T, Fries S, Lawson JA, et al. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. Circulation. 2013; 127(3): 377–385, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.117283, indexed in Pubmed: 23212718.
20. Murtaza G, Karim S, Najam-ul-Haq M, et al. Interaction analysis of aspirin with selective amino acids. Acta Pol Pharm. 2014; 71(1): 139–143, indexed in Pubmed: 24779202.
21. Müller P, Dammann HG, Bergdolt H, et al. [The effect of glycine on the gastroduodenal tolerability of acetylsalicylic acid. An endoscopic, controlled double-blind study in healthy subjects]. Arzneimittelforschung. 1991; 41(8): 812–814, indexed in Pubmed: 1781803.
22. Kusche W, Paxinos R, Haselmann J, et al. Acetylsalicylic acid tablets with glycine improve long-term tolerability in antiplatelet drug therapy: results of a noninterventional trial. Adv Ther. 2003; 20(5): 237–245, indexed in Pubmed: 14964343.

Folia Cardiologica 2019
tom 14, nr 5, strony 483–487
DOI: 10.5603/FC.a2019.0099
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2353–7752

ISAR-REACT 5 — czy to badanie powinno zmienić praktykę kliniczną?

ISAR-REACT 5: should this trial change clinical practice?

Małgorzata Ostrowska, Piotr Adamski, Jacek Kubica

Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Prasugrel i tikagrelor są doustnymi inhibitorami receptora $P2Y_{12}$ wskazywanymi w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego jako preferowane leczenie przeciwpłytkowe u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (ACS). Mimo wieloletniej i coraz powszechniejszej obecności w praktyce klinicznej obu tych leków, dotychczas nigdy nie porównywano ich bezpośrednio w dużym, randomizowanym badaniu klinicznym. Pierwszym takim badaniem była próba kliniczna ISAR-REACT 5, w której wykazano wyższość prasugrelu nad tikagrelorem. Tym niemniej, ze względu na wątpliwości odnośnie do metodologii planowania i przeprowadzenia tej próby klinicznej, jej wyniki należy interpretować z ostrożnością i nie powinno się ich uznawać za wystarczające do wprowadzenia zmian w dotychczasowej strategii leczenia pacjentów z ACS.

Słowa kluczowe: leczenie przeciwpłytkowe, ostre zespoły wieńcowe, prasugrel, tikagrelor

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 483–487

Wstęp

Podwójna terapia przeciwpłytkowa złożona z kwasu acetylosalicylowego i inhibitora receptora $P2Y_{12}$ stanowi standard leczenia pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (ACS, *acute coronary syndrome*). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczącymi rewaskularyzacji mięśnia sercowego lekami preferowanymi u pacjentów z ACS są prasugrel i tikagrelor (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych B), z wyjątkiem chorych leczonych trombolitycznie oraz przyjmujących doustne antykoagulanty, u których stosuje się klopidogrel [1]. Zastosowanie prasugrelu jest ograniczone do pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej inhibitora receptora $P2Y_{12}$ oraz są kwalifikowani do przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*), przy czym, w przypadkach ACS bez przetrwałego uniesienia odcinka ST, lek ten nie powinien być zastosowany, jeśli anatomia tętnic wieńcowych nie jest znana. Natomiast tikagrelor może zostać podany niezależnie od wcześniejszego leczenia inhibitorem receptora $P2Y_{12}$, a także niezależnie od przyjętej strategii leczenia. Prasugrel nie jest zalecany u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat), jak i z niską masą ciała (< 60 kg), a przebyty niedokrwienny udar mózgu lub przejściowy atak niedokrwienny są przeciwwskazaniami do terapii tym lekiem [2, 3].

Skuteczność kliniczna prasugrelu i tikagreloru

Próbami klinicznymi, które zainicjowały zmianę wytycznych ESC oraz usytuowały tikagrelor i prasugrel ponad klopidogrelem w leczeniu pacjentów z ACS, były odpowiednio w przypadku tikagreloru — badanie PLATO (*Platelet Inhibition and Patient Outcomes*) oraz w przypadku prasugrelu — badanie TRITON-TIMI 38 (*TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibitioN with prasugrel — Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 trial*) [4, 5]. Oba badania były międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane oraz podwójnie zaślepione

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Jacek Kubica, Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz, e-mail: jkubica@cm.umk.pl

i służyły porównaniu skuteczności nowych leków przeciwpłytkowych z klopidogrelem w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z ACS. Do badania PLATO włączono 18 624 pacjentów z ACS, zaś do badania TRITON-TIMI 38 zrekrutowano 13 608 pacjentów z ACS, u których planowano PCI. W obu badaniach pierwszorzędowy punkt końcowy był złożony ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca i udaru mózgu. Okres obserwacji w badaniu PLATO planowano na 12 miesięcy, mediana wyniosła 277 dni, zaś w badaniu TRITON-TIMI 38 — do 15 miesięcy z medianą wynoszącą 9,5 miesiąca. W badaniu PLATO pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 9,8% pacjentów leczonych tikagrelorem i 11,7% pacjentów przyjmujących klopidogrel (hazard względny [HR, *hazard ratio*] 0,84; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,77–0,92; p < 0,001). Analizując składowe złożonego punktu końcowego, wśród pacjentów leczonych tikagrelorem wykazano istotne ograniczenie występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (4,0% *vs.* 5,1%; HR 0,79; 95% CI 0,69–0,91; p = 0,001) i zawałów serca (5,8% *vs.* 6,9%; HR 0,84; 95% CI 0,75–0,95; p = 0,005). Nieoczekiwanie zaobserwowano także, że w grupie leczonej tikagrelorem zmniejszyła się nie tylko liczba zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, ale także wszystkich zgonów (4,5% *vs.* 5,9%; HR 0,78; 95% CI 0,69–0,89; p < 0,001) oraz zgonów z innych przyczyn niż sercowo-naczyniowe (0,5% *vs.* 0,8%; HR 0,71; 95% CI 0,49–1,04; p = 0,08). W badaniu TRITON-TIMI 38 pierwszorzędowy złożony punkt końcowy wystąpił u 9,9% pacjentów leczonych prasugrelem oraz 12,1% pacjentów przyjmujących klopidogrel (HR 0,81; 95% CI 0,73–0,90; p < 0,001). Zmniejszenie częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego wśród chorych leczonych prasugrelem wynikało w głównej mierze z redukcji występowania zawałów serca (7,3% *vs.* 9,5%, HR 0,76; 95% CI 0,67–0,85; p < 0,001). Nie stwierdzono różnic między grupami pod względem częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (2,1% *vs.* 2,4%; HR 0,89; 95% CI 0,70–1,12; p = 0,31), udarów mózgu (1,0% *vs.* 1,0%; HR 1,02; 95% CI 0,71–1,45; p = 0,93), a także wszystkich zgonów (3,0% *vs.* 3,2%; HR 0,95; 95% CI 0,78–1,16; p = 0,64).

Bezpieczeństwo stosowania prasugrelu i tikagreloru

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa w badaniu PLATO stanowiły poważne krwawienia zdefiniowane według kryteriów badania — wystąpiły one u 11,6% chorych z grupy otrzymującej tikagrelor i 11,2% chorych z grupy otrzymującej klopidogrel (HR 1,04; 95% CI 0,95–1,13; p = 0,43). Nie zaobserwowano również istotnych różnic między badanymi grupami w zakresie częstości występowania poważnych krwawień ocenianych według kryteriów TIMI (7,9% *vs.* 7,7%; HR 1,03; 95% CI 0,93–1,05; p = 0,57) ani ocenianych łącznie krwawień zagrażających życiu i krwawień zakończonych zgonem (5,8% *vs.* 5,8%; HR 1,03; 95% CI 0,9–1,16; p = 0,70). Analiza drugorzędowych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa terapii wykazała istotnie wyższą częstość występowania poważnych krwawień niezwiązanych z zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery by-pass grafting*) w grupie leczonej tikagrelorem (4,5% *vs.* 3,8%; HR 1,19; 95% CI 1,02–1,38; p = 0,03). Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa w badaniu TRITON-TIMI 38 stanowiły poważne krwawienia niezwiązane z zabiegiem CABG zdefiniowane według kryteriów TIMI — wystąpiły one u 2,4% pacjentów leczonych prasugrelem oraz 1,8% chorych leczonych klopidogrelem (HR 1,32; 95% CI 1,03–1,68; p = 0,03). W grupie przyjmującej prasugrel obserwowano także istotnie częściej krwawienia zagrażające życiu (1,4% *vs.* 0,9%; HR 1,52; 95% CI 1,08–2,13; p = 0,01) oraz krwawienia prowadzące do zgonu (0,4% *vs.* 0,1%; HR 4,19; 95% CI 1,58–11,11; p = 0,002). Oceniane łącznie poważne i małe krwawienia według kryteriów TIMI również występowały istotnie częściej w grupie przyjmującej prasugrel (5,0% *vs.* 3,8%; HR 1,31; 95% CI 1,11–1,56; p = 0,002), podobnie jak krwawienia związane z CABG (13,4% *vs.* 3,2%; HR 4,73; 95% CI 1,90–11,82; p < 0,001).

Porównanie kliniczne prasugrelu i tikagreloru

Mimo wieloletniej i coraz powszechniejszej obecności w praktyce klinicznej prasugrelu oraz tikagreloru dotychczas nigdy nie porównywano tych leków bezpośrednio w dużym, randomizowanym badaniu klinicznym. Z kolei dane pochodzące z subanaliz prób klinicznych, dużych rejestrów lub metaanaliz nie są jednoznaczne zarówno odnośnie tego, który z tych dwóch leków jest skuteczniejszy w zapobieganiu niepożądanym zdarzeniom sercowo-naczyniowym, jak i w zakresie porównania bezpieczeństwa stosowania [6–14].

Badanie ISAR-REACT 5

Pierwszą próba kliniczną, służącą bezpośredniemu porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tikagreloru oraz prasugrelu u pacjentów z ACS, było badanie ISAR-REACT 5 (*The Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 5*) — zainicjowane przez badaczy, randomizowane, wielośrodkowe, otwarte badanie IV fazy [15]. Autorzy artykułu raportującego wyniki tego badania stwierdzili wyższość prasugrelu nad tikagrelorem w zakresie występowania złożonego punktu końcowego składającego się ze zgonu, zawału serca lub udaru mózgu w ciągu roku od randomizacji u pacjentów z ACS, a ograniczenie występowania złożonego

punktu końcowego u pacjentów przypisanych do grupy leczonej prasugrelem nie było związane ze wzrostem ryzyka wystąpienia krwawienia [16]. Na podstawie dotychczas dostępnych danych społeczność kardiologiczna powszechnie spodziewała się raczej przeciwstawnych wyników badania ISAR-REACT 5. Dlatego też konieczne wydaje się szczegółowe i krytyczne przeanalizowanie protokołu tego badania, wykorzystanych metod badawczych, badanej populacji i sposobu przeprowadzenia tej próby klinicznej.

Zgodnie z założeniem celem tego badania była weryfikacja hipotetycznej wyższości tikagreloru nad prasugrelem u pacjentów z ACS. W rzeczywistości porównywano w nim różne strategie leczenia przeciwpłytkowego częściowo pokrywające się z zaleceniami ESC. Pacjentów (n = 4018) poddawano randomizacji do badania w szpitalu, co w przypadku zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-segment elevation myocardial infarction*) uniemożliwiało zgodne z wytycznymi możliwie najszybsze rozpoczęcie terapii antyagregacyjnej, ponieważ jednym z kryteriów wykluczenia z badania było wcześniejsze przyjęcie przez pacjenta prasugrelu lub tikagreloru. Ponadto pacjenci z potwierdzonym ACS, u których po wykonaniu koronarografii podjęto decyzję o dalszym leczeniu zachowawczym, otrzymywali inhibitor receptora $P2Y_{12}$ przypisany w procesie randomizacji, mimo że stosowanie prasugrelu w tej grupie chorych jest użyciem pozarejestracyjnym. Dlatego należy podkreślić, że wyniki tej próby klinicznej nie do końca się odnoszą do rzeczywistej praktyki klinicznej.

Protokół badania oraz sposób jego zorganizowania doprowadziły ponadto do możliwej stronniczości wyników, której wymiar jest jednak trudny do oceny z kilku powodów. Zarówno otwarty charakter badania, jak i fakt, że przeprowadzono je tylko w dwóch krajach (21 ośrodków w Niemczech oraz 2 we Włoszech), mogło mieć pewien, chociaż prawdopodobnie znikomy, wpływ na wyniki. Jednakże zdumienie budzi raportowany odsetek pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń w zakresie stosowania badanych leków, ponieważ wynosił odpowiednio 99,1% w grupie leczonej prasugrelem oraz 99,6% w grupie leczonej tikagrelorem. Dla porównania spośród całej populacji badania PLATO stosowanie się do zaleceń lekarskich deklarowało 82,8% osób [4]. Powyższe dane wydają się jednoznacznie wskazywać na niedoszacowanie zjawiska niestosowania zaleconej terapii zgodnie z protokołem badania ISAR-REACT 5, tym bardziej że wizyty kontrolne odbywały się głównie bez kontaktu osobistego z pacjentem — w przypadku 83% uczestników w formie rozmowy telefonicznej, a kolejnych 7% na podstawie informacji korespondencyjnych. Jedynie 10% badanych odbyło wizyty kontrolne w szpitalu lub w poradni. Stopień braku realizacji planu terapeutycznego (*non-adherence*) na poziomie 0,9% i 0,4% wydaje się po prostu nierealny, zwłaszcza że po zakończeniu fazy szpitalnej badania tikagrelor lub prasugrel przepisywał lekarz prowadzący i pacjent musiał wykupić lek we własnym zakresie. Ponadto uważna analiza charakterystyki pacjentów obu grup badania dowodzi nieznacznie wyższego obciążenia czynnikami ryzyka u pacjentów z grupy przyjmującej tikagrelor niż u otrzymujących prasugrel. Tym niemniej różnice te nie były istotne statystycznie.

Analiza typu *intention-to-treat* (tzn. uwzględniająca wszystkich pacjentów w zależności od grupy, do której ich losowo przydzielono, bez względu na rzeczywiście stosowane leczenie) jest powszechnie akceptowaną metodą stosowaną w podobnych próbach klinicznych. Ten model badania mógł jednak spowodować poważne wypaczenie wyników badania ISAR-REACT 5, gdyż aż 410 spośród 2012 (20,4%) oraz 410 z 2006 (20,4%) pacjentów, odpowiednio w grupach leczonej tikagrelorem i leczonej prasugrelem, wypisano ze szpitala bez przydzielonego w procesie randomizacji inhibitora receptora $P2Y_{12}$. Ponadto odpowiednio kolejnych 243 pacjentów z grupy przyjmującej tikagrelor i 199 z grupy przyjmującej prasugrel przerwało stosowanie zaleconego leku przeciwpłytkowego po wypisaniu ze szpitala. Kolejnych 19 i 18 pacjentów w każdej z grup (razem 37, tj. 0,92%) utracono z dalszej obserwacji klinicznej. Dla porównania w badaniu TRITON-TIMI 38 odsetek ten wynosił 0,12%, a w badaniu PLATO 0,01% [4, 5]. W konsekwencji metoda analizy *intention-to-treat* zastosowana w badaniu ISAR-REACT 5 doprowadziła do włączenia do ostatecznej analizy aż 1299 pacjentów, którzy nie byli leczeni przypisanym lekiem (leczeni tikagrelorem: 653 z 2012 uczestników, tj. 32,5%; leczeni prasugrelem: 609 z 2006 uczestników, tj. 30,4%).

Główny złożony punkt końcowy (zgon, zawał serca lub udaru mózgu) w ciągu roku po randomizacji wystąpił u 184 z 2012 (9,1%) pacjentów przypisanych do grupy otrzymującej tikagrelor oraz u 137 z 2006 (6,8%) pacjentów w grupie otrzymującej prasugrel (HR 1,36; 95% CI 1,09–1,70; p = 0,006). Biorąc pod uwagę, że analiza 4018 chorych uwzględniała aż 1262 osoby (31,4%), które powinny stosować zalecony lek, ale w rzeczywistości nie były leczone zgodnie z protokołem badania, a dalsze 37 utracono z obserwacji, bezwzględną różnicę w zakresie częstości wystąpienia głównego punktu końcowego wynoszącą 47 zdarzeń trudno uznać za istotną. Tym bardziej że w analizie występowania pierwszorzędowego punktu końcowego w okresie od wypisania ze szpitala do czasu przerwania terapii lub zakończenia obserwacji klinicznej u pacjentów wypisanych ze szpitala na leku przypisanym im w trakcie procesu randomizacyjnego, to znaczy u pacjentów, w odniesieniu do których domniemywano, że wykupują i stosują badany lek (analiza *on-treatment*), która objęła 1602 uczestników w grupie leczonej tikagrelorem i 1596 uczestników w grupie leczonej prasugrelem, nie wykazano różnic między badanymi grupami (leczeni tikagrelorem: 92 zdarzenia, leczeni prasugrelem: 71 zdarzeń; HR 1,34; 95% CI 0,98–1,82). Warto podkreślić, że różnica pod względem częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego wynikała głównie z różnic

w występowaniu zawału serca (leczeni tikagrelorem: 96 pacjentów, tj. 4,8%; leczeni prasugrelem: 60 pacjentów, tj. 3,0%; HR 1,63; 95% CI 1,18–2,25), w tym względnie często zawału typu 4a lub 4b (odpowiednio 19 i 20 przypadków w grupie przyjmującej tikagrelor oraz 11 i 11 przypadków w grupie przyjmującej prasugrel). To ponownie rodzi pytanie odnośnie do prawdziwego stopnia realizacji zaleceń leczniczych w zakresie przyjmowania porównywanych leków.

W modyfikowanej analizie typu *intention-to-treat* punkt końcowy związany z bezpieczeństwem terapii (poważne krwawienie wg kryteriów BARC [*Bleeding Academic Research Consortium*], tj. typ 3–5) wystąpił u 95 pacjentów (5,4%) z grupy leczonej tikagrelorem oraz u 80 pacjentów (4,8%) w grupie leczonej prasugrelem (HR 1,12; 95% CI 0,83–1,51; p = 0,46). Bezwzględna różnica między badanymi grupami, wynosząca 15 zdarzeń krwotocznych, jest niezwykle trudna do interpretacji, zważywszy na fakt, że 233 spośród 2006 pacjentów (12%) z grupy leczonej prasugrelem oraz tylko 23 spośród 2012 pacjentów (1%) z grupy leczonej tikagrelorem wyłączono z tej analizy bez podania przyczyny.

Wnioski

Podsumowując, wyniki badania ISAR-REACT 5 budzą szereg wątpliwości [17]. Szczególnie niezrozumiałe są decyzje badaczy o odstawieniu badanego leku jeszcze w fazie szpitalnej, co w efekcie doprowadziło do porównania grup, w których niemal co 3. pacjent nie był leczony badanym lekiem. Podobnie założenie, że ponad 99% pacjentów wykupuje i przyjmuje zalecony lek bez rzeczywistej kontroli tego faktu, wydaje się co najmniej ryzykowne. Wątpliwości pogłębia porównanie z wcześniej przeprowadzonymi próbami klinicznymi, w których badane grupy były wielokrotnie większe. Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu ISAR-REACT 5 i w badaniu PLATO była podobna i wynosiła odpowiednio 9,3% oraz 9,8% wśród pacjentów leczonych tikagrelorem. Natomiast porównanie wyników badania ISAR-REACT 5 oraz badania TRITON-TIMI 38 pokazuje zaskakujące i trudne do wyjaśnienia różnice — częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego wynosiła, odpowiednio, 6,9% oraz 9,9%.

Biorąc pod uwagę poważne ograniczenia badania ISAR-REACT 5, uzyskane wyniki należy traktować z dużą ostrożnością i nie mogą być one uznane za wystarczające do zmian w dotychczasowej strategii leczenia. Ponadto niezbędna jest pogłębiona refleksja nad metodologią prowadzenia badań klinicznych.

Konflikt interesów

JK — wygłosił wykład dla AstraZeneca, pozostali autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Abstract

Prasugrel and ticagrelor are oral $P2Y_{12}$ receptor inhibitors indicated by the European Society of Cardiology as the preferred antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndromes (ACS). Despite the long-term and widespread presence of these agents in clinical practice, until now they have never been directly compared in a large, randomised clinical trial. ISAR-REACT 5 was the first such study, and it has reported the superiority of prasugrel over ticagrelor. However, due to the questionable methodology of both the planning and the execution of this study, its results should be interpreted with caution, and they should not be considered sufficient to justify any changes to the current treatment strategies for patients with ACS.

Key words: acute coronary syndromes, antiplatelet therapy, prasugrel, ticagrelor

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 483–487

Piśmiennictwo

1. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2018; 40(2): 87–165, doi: 10.1093/eurheartj/ehy394, indexed in Pubmed: 30165437.
2. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018; 39(2): 119–177, doi: 10.1093/eurheartj/ehx393, indexed in Pubmed: 28886621.
3. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016; 37(3): 267–315, doi: 10.1093/eurheartj/ehv320, indexed in Pubmed: 26320110.
4. Wallentin L, Becker R, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009; 361(11): 1045–1057, doi: 10.1056/nejmoa0904327, indexed in Pubmed: 19717846.

5. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe C, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007; 357(20): 2001–2015, doi: 10.1056/nejmoa0706482, indexed in Pubmed: 17982182.
6. Welsh RC, Sidhu RS, Cairns JA, et al. Outcomes among clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor in ST-elevation myocardial infarction patients who underwent primary percutaneous coronary intervention from the TOTAL trial. Can J Cardiol. 2019 [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.cjca.2019.04.026, indexed in Pubmed: 31492492.
7. Dawwas GK, Dietrich E, Winchester DE, et al. Comparative effectiveness and safety of ticagrelor versus prasugrel in patients with acute coronary syndrome: a retrospective cohort analysis. Pharmacotherapy. 2019; 39(9): 912–920, doi: 10.1002/phar.2311, indexed in Pubmed: 31332815.
8. Krishnamurthy A, Keeble C, Anderson M, et al. Real-world comparison of clopidogrel, prasugrel and ticagrelor in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. Open Heart. 2019; 6(1): e000951, doi: 10.1136/openhrt-2018-000951, indexed in Pubmed: 31328001.
9. Yun JiE, Kim YJ, Park JiJ, et al. Safety and effectiveness of contemporary P2Y inhibitors in an East Asian population with acute coronary syndrome: a nationwide population-based cohort study. J Am Heart Assoc. 2019; 8(14): e012078, doi: 10.1161/JAHA.119.012078, indexed in Pubmed: 31310570.
10. De Filippo O, Cortese M, D Ascenzo F, et al. Real-world data of prasugrel vs. ticagrelor in acute myocardial infarction: results from the RENAMI Registry. Am J Cardiovasc Drugs. 2019; 19(4): 381–391, doi: 10.1007/s40256-019-00339-3, indexed in Pubmed: 31030413.
11. Khan MS, Memon MM, Usman MS, et al. Prasugrel vs. ticagrelor for acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. Am J Cardiovasc Drugs. 2019 [Epub ahead of print], doi: 10.1007/s40256-019-00337-5, indexed in Pubmed: 30828769.
12. Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P, et al. PRAGUE-18 Study Group. 1-year outcomes of patients undergoing primary angioplasty for myocardial infarction treated with prasugrel versus tcagrelor. J Am Coll Cardiol. 2018; 71(4): 371–381, doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.008, indexed in Pubmed: 29154813.
13. Dimitroulis D, Golabkesh M, Naguib D, et al. Safety and efficacy in prasugrel- versus ticagrelor-treated patients with ST-elevation myocardial infarction. J Cardiovasc Pharmacol. 2018; 72(4): 186–190, doi: 10.1097/FJC.0000000000000609, indexed in Pubmed: 29985284.
14. Bundhun PK, Shi JX, Huang F. Head to head comparison of prasugrel versus ticagrelor in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. BMC Pharmacol Toxicol. 2017; 18(1): 80, doi: 10.1186/s40360-017-0189-7, indexed in Pubmed: 29233189.
15. Schulz S, Angiolillo DJ, Antoniucci D, et al. Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 5 Trial Investigators. Randomized comparison of ticagrelor versus prasugrel in patients with acute coronary syndrome and planned invasive strategy — design and rationale of the iNtracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 5 trial. J Cardiovasc Transl Res. 2014; 7(1): 91–100, doi: 10.1007/s12265-013-9527-3, indexed in Pubmed: 24371012.
16. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2019 [Epub ahead of print], doi: 10.1056/NEJMoa1908973, indexed in Pubmed: 31475799.
17. Kubica J, Jaguszewski M. ISAR-REACT 5 — what have we learned? Cardiol J. 2019; 26(5): 427–428, doi: 10.5603/cj.a2019.0090, indexed in Pubmed: 31536136.

REVIEW ARTICLE

Folia Cardiologica 2019
vol. 14, no. 5, pages 488–492
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2353–7752

ISAR-REACT 5: should this trial change clinical practice?

ISAR-REACT 5 — czy to badanie powinno zmienić praktykę kliniczną?

Małgorzata Ostrowska, Piotr Adamski, Jacek Kubica

Department of Cardiology and Internal Medicine, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Poland

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Ostrowska M, Adamski P, Kubica J. ISAR-REACT 5 — czy to badanie powinno zmienić praktykę kliniczną? Folia Cardiol. 2019; 14 (5): 483–487. DOI: 10.5603/FC.a2019.0099. Należy cytować wersję pierwotną

Abstract

Prasugrel and ticagrelor are oral $P2Y_{12}$ receptor inhibitors indicated by the European Society of Cardiology as the preferred antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome (ACS). Despite the long-term and widespread presence of these agents in clinical practice, to date they have never been directly compared in a large, randomised clinical trial. ISAR-REACT 5 was the first such study, and it reported the superiority of prasugrel over ticagrelor. However, due to the arguable methodology of both the planning and the execution of this study, its results should be interpreted with caution, and they should not be considered sufficient to justify any changes to the current treatment strategies for patients with ACS.

Key words: acute coronary syndrome, antiplatelet therapy, prasugrel, ticagrelor

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 488–492

Introduction

Dual antiplatelet therapy, consisting of acetylsalicylic acid and a $P2Y_{12}$ receptor inhibitor, is the standard for the treatment of patients with acute coronary syndrome (ACS). According to the current guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) regarding myocardial revascularization, the preferred drugs in patients with ACS are prasugrel and ticagrelor (class of recommendation I, level of evidence B), except for patients treated with thrombolysis and those receiving oral anticoagulants, in whom we should use clopidogrel [1]. The use of prasugrel is limited to patients who have not previously received a $P2Y_{12}$ receptor inhibitor and are qualified for percutaneous coronary intervention (PCI). However, in ACS without persistent ST-segment elevation this drug should not be used unless the anatomy of the coronary arteries is known. In contrast, ticagrelor can be given regardless of previous treatment with a $P2Y_{12}$ receptor inhibitor, and regardless of the treatment strategy adopted. Prasugrel is not recommended for the elderly (≥ 75 years) or for patients with a low body weight (< 60 kg). A history of ischaemic stroke or transient ischaemic attack are contraindications to this drug [2, 3].

Clinical efficacy of prasugrel and ticagrelor

The clinical trials that have triggered a change in ESC guidelines and have put ticagrelor and prasugrel above clopidogrel in the treatment of patients with ACS were, for ticagrelor — the PLATO study (Platelet Inhibition and Patient Outcomes), and for prasugrel — the TRITON-TIMI 38 trial (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimising platelet inhibitioN with prasugrel — Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 trial) [4, 5].

Both studies were international, multicentre, randomized and double-blind, and aimed to compare the efficacy of new antiplatelet agents to that of clopidogrel in the prevention of cardiovascular events among patients with ACS.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Jacek Kubica, Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz, e-mail: jkubica@cm.umk.pl

In the PLATO study 18,624 ACS patients were included, and 13,608 ACS patients were enrolled in the TRITON-TIMI 38 study, for whom PCI was planned. In both studies, the primary endpoint was a composite of: death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke. The follow-up period in the PLATO study was 12 months with a median of 277 days, and in the TRITON-TIMI 38 study was up to 15 months with a median of 9.5 months. In the PLATO study, the primary endpoint occurred in 9.8% of ticagrelor-treated patients and in 11.7% of clopidogrel-treated patients [hazard ratio (HR, hazard ratio) 0.84, 95% confidence interval (CI, confidence interval) 0.77–0.92, p < 0.001]. Analysing endpoints, in the ticagrelor treated patients there was a significant reduction in cardiovascular deaths (4.0% vs. 5.1%, HR 0.79, 95% CI 0.69–0.91, p = 0.001) as well as fewer myocardial infarctions (5.8% vs. 6.9%, HR 0.84, 95% CI 0.75–0.95, p = 0.005). Surprisingly, it was observed that not only the number of cardiovascular deaths but also all-cause deaths were reduced in the ticagrelor group (4.5% vs. 5.9%, HR 0.78, 95% CI 0.69–0.89, p < 0.001) and deaths other than cardiovascular (0.5% vs. 0.8%, HR 0.71, 95% CI 0.49–1.04, p = 0.08). In TRITON-TIMI 38 trial, the primary endpoint occurred in 9.9% of patients treated with prasugrel and in 12.1% of patients receiving clopidogrel (HR 0.81, 95% CI 0.73–0.90, p < 0.001). The reduction in the incidence of the primary endpoint among patients treated with prasugrel was mainly due to a reduction in the incidence of myocardial infarction (7.3% vs. 9.5%, HR 0.76, 95% CI 0.67–0.85, p < 0.001). There were no differences between the groups in terms of the incidence of cardiovascular deaths (2.1% vs. 2.4%, HR 0.89, 95% CI 0.70–1.12, p = 0.31), stroke (1.0% vs. 1.0%, HR 1.02, 95% CI 0.71–1.45, p = 0.93), or overall deaths (3.0% vs. 3.2 %, HR 0.95, 95% CI 0.78–1.16, p = 0.64).

Safety of prasugrel and ticagrelor

The primary safety endpoint in the PLATO study was major bleeding defined by study criteria: it occurred in 11.6% of patients in the ticagrelor group and in 11.2% of patients in the clopidogrel group (HR 1.04, 95% CI 0.95–1.13, p = 0.43). There were also no significant differences between the study groups in the frequency of major bleeding assessed according to the TIMI criteria (7.9% vs. 7.7%, HR 1.03, 95% CI 0.93–1.05, p = 0.57) or combined life-threatening and fatal bleeds (5.8% vs. 5.8%, HR 1.03, 95% CI 0.9–1.16, p = 0.70). Analysis of secondary safety endpoints showed a significantly higher incidence of major bleeding not associated with coronary artery by-pass grafting (CABG) in the ticagrelor group (4.5% vs. 3.8%, HR 1.19, 95% CI 1.02–1.38, p = 0.03). The primary safety endpoints in the TRITON-TIMI 38 study were major non-CABG-related bleeding events defined according to the TIMI criteria: these occurred in 2.4% of patients treated with prasugrel and in 1.8% of patients treated with clopidogrel (HR 1.32, 95% CI 1.03–1.68, p = 0.03). In the prasugrel group as compared with the clopidogrel arm, life-threatening bleeding (1.4% vs. 0.9%, HR 1.52, 95% CI 1.08–2.13, p = 0.01) and fatal bleeding (0.4% vs. 0.1%, HR 4.19, 95% CI 1.58–11.11, p = 0.002) were also significantly more commonly observed. Major and minor bleeding assessed according to the TIMI criteria also occurred significantly more frequently in the prasugrel group (5.0% vs. 3.8%, HR 1.31, 95% CI 1.11–1.56, p = 0.002), as did CABG-related bleeding (13.4% vs. 3.2%, HR 4.73, 95% CI 1.90–11.82, p < 0.001).

Clinical comparison of prasugrel and ticagrelor

Despite the long-standing and ever-growing presence of prasugrel and ticagrelor in clinical practice, these drugs have never been directly compared in a large, randomized clinical trial. On the other hand, data from subanalyses of clinical trials, large registries or meta-analyses are not conclusive as to which of these two drugs is more effective in preventing adverse cardiovascular events, as well as in comparing the safety of use [6–14].

ISAR-REACT 5 study

The first clinical trial to directly compare the efficacy and safety of ticagrelor and prasugrel in patients with ACS was the ISAR-REACT 5 study (The Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 5) — a randomized, multicentre, open-label, phase IV study [15]. The study reported superiority of prasugrel over ticagrelor in the incidence of a composite endpoint consisting of death, myocardial infarction or stroke within a year of randomization in patients with ACS. The reduction in the incidence of the composite endpoint in patients assigned to the prasugrel treatment group was not associated with an increased risk of bleeding compared with ticagrelor [16]. Based on available data, the cardiological community generally expected somewhat different results from the ISAR-REACT 5 study. Therefore, it seems necessary to investigate and to critically examine the protocol of this study, the research methods used, the study population, and the conduct of this clinical trial.

The goal of this study was to verify the hypothetical superiority of ticagrelor over prasugrel in patients with ACS. In fact, it compared different strategies for antiplatelet therapy only partially overlapping with the ESC recommendations. Patients (n = 4,018) with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) were randomized to the study in the hospital phase of treatment. One of the exclusion criteria was previous administration of prasugrel or ticagrelor, in this case it prevented the initiation of anti-aggregation therapy as soon as possible. In addition, patients with confirmed

ACS who were assigned to conservative treatment after coronary angiography received a $P2Y_{12}$ receptor inhibitor designated in the randomization process, although the use of prasugrel in this group of patients is off-label. Therefore, it should be emphasized that the results of this clinical trial do not exactly relate to actual clinical practice.

In addition, the study protocol, and how it was organised, led to potential bias, the degree of which however is difficult to assess for several reasons. Both the open nature of the study and the fact that it was carried out in only two countries (21 centres in Germany and 2 in Italy) could have had some, though probably negligible, impact on the results. However, the reported percentage of patients who followed the recommendations for study medication is astonishing, and was 99.1% in the prasugrel group and 99.6% in the ticagrelor group. For comparison, among the entire population of the PLATO study, 82.8% of patients declared compliance with medical recommendations [4]. The above data seems to clearly indicate an underestimation of the phenomenon of non-adherence to the recommended therapy in accordance with the ISAR-REACT 5 study protocol, all the more so because the follow-up visits were mainly without face-to-face contact — in 83% of participants it was a telephone conversation, and in 7% follow-up was based on written correspondence. Only 10% of study participants had follow-up visits in a hospital or outpatient clinic. The 0.9% and 0.4% non-adherence rates seem simply unrealistic, especially since ticagrelor or prasugrel was prescribed by the attending physician after the end of the hospital phase and the patient had to purchase the drug without any reimbursement. In addition, careful analysis of the patient baseline characteristics of both study groups demonstrates a slightly higher risk population in the ticagrelor arm as compared with the prasugrel arm. However, these differences were not statistically significant.

The intention-to-treat analysis (*i.e.* including all patients depending on the group to which they were randomly assigned, regardless of the treatment received) is a commonly accepted method used in similar clinical trials. However, this study model could have seriously distorted the results of the ISAR-REACT 5 study because as many as 410 out of 2,012 (20.4%) and 410 out of 2,006 (20.4%) patients were discharged from hospital without the $P2Y_{12}$ receptor inhibitor assigned in the randomization process in the ticagrelor and prasugrel groups respectively. In addition, a further 243 patients from the ticagrelor group, and 199 from the prasugrel group, discontinued the prescribed antiplatelet drug after discharge from the hospital. A further 19 and 18 patients in each group (37 in total, 0.92%) were lost to follow-up. For comparison, in the TRITON-TIMI 38 study this percentage was 0.12%, and in the PLATO study it was 0.01% [4, 5]. Consequently, the intention-to-treat analysis used in the ISAR-REACT 5 study led to the inclusion in the final analysis of as many as 1,299 patients who were not treated with the assigned drug [treated with ticagrelor: 653 of 2,012 participants (32.5%); treated with prasugrel: 609 out of 2,006 participants (30.4%)].

The primary composite endpoint (death, myocardial infarction, or stroke) within a year from randomization occurred in 184 of the 2,012 (9.1%) patients assigned to the ticagrelor group, and in 137 of the 2,006 (6.8%) patients in the group receiving prasugrel (HR 1.36, 95% CI 1.09–1.70, p = 0.006). Considering that the analysis of 4,018 patients included as many as 1,262 people (31.4%) who should have been on the assigned drug, but were in fact not treated according to the study protocol, and that a further 37 were lost from observation, an absolute difference in the frequency of the occurrence of a main endpoint of 47 events is hardly significant. All the more so because, in the analysis of the occurrence of the primary endpoint in the period from the hospital discharge to the time of discontinuation of therapy or completion of clinical observation in patients the hospital discharge on the drug assigned during the randomization process, *i.e.* in patients presumed to be on the study drug (on-treatment analysis), which included 1,602 participants in the ticagrelor group and 1,596 participants in the prasugrel group, there were no differences between the study groups (ticagrelor-treated: 92 events, treated with prasugrel: 71 events; HR 1.34, 95% CI 0.98–1.82). It is worth emphasizing that the difference in the incidence of the primary endpoint was mainly due to differences in the occurrence of myocardial infarction (treated with ticagrelor: 96 patients (4.8%); treated with prasugrel: 60 patients (3.0%), HR 1.63, 95% CI 1.18–2.25), including the relatively frequent type 4a or 4b myocardial infarction (19 and 20 cases in the ticagrelor group, respectively, and 11 cases in the prasugrel group). This again raises the question of the true degree of patient compliance in the study.

In modified intention-to-treat analysis, the safety-related endpoint [severe bleeding according to the BARC (Bleeding Academic Research Consortium) criteria, *i.e.* type 3–5] occurred in 95 patients (5.4%) from the ticagrelor group and in 80 patients (4.8%) in the prasugrel group (HR 1.12, 95% CI 0.83–1.51, p = 0.46). The absolute difference between the study groups of 15 haemorrhagic events is extremely difficult to interpret, given that 233 out of 2,006 patients (12%) from the prasugrel group, and only 23 out of 2,012 patients (1%) from the ticagrelor group, were excluded from this analysis.

Conclusions

The results of the ISAR-REACT 5 study raise a number of questions and must be interpreted with caution [17]. Particularly incomprehensible are the researchers' decisions to discontinue the study drug in the hospital phase, which

in effect led to a comparison of groups in which almost one third of patients was not treated with the assigned drug. Similarly, the assumption that more than 99% of patients purchased and took the prescribed drug without actual control of this fact seems at least to be risky. Such doubts multiply when comparing the results of this study with previous clinical trials in which the study groups were many times larger. The incidence of the primary endpoint in ticagrelor treated patients in the ISAR-REACT 5 study and the PLATO study was similar at 9.3% and 9.8%, respectively. However, the comparison of the results of the ISAR-REACT 5 study and the TRITON-TIMI 38 study shows surprising and difficult-to-explain differences: the incidence of the primary endpoint in the prasugrel treated patients being 6.9% and 9.9%, respectively.

Given the significant limitations of the ISAR-REACT 5 study, the results obtained should be treated with extreme caution and cannot be considered sufficient to alter the current treatment strategy. In addition, an in-depth reflection on the methodology of how clinical trials are conducted is called for.

Conflict of interest

JK — gave a lecture for AstraZeneca; the other authors declare no conflict of interest.

Streszczenie

Prasugrel i tikagrelor są doustnymi inhibitorami receptora $P2Y_{12}$ wskazywanymi w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego jako preferowane leczenie przeciwpłytkowe u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (ACS). Mimo wieloletniej i coraz powszechniejszej obecności w praktyce klinicznej obu tych leków, dotychczas nigdy nie porównywano ich bezpośrednio w dużym, randomizowanym badaniu klinicznym. Pierwszym takim badaniem była próba kliniczna ISAR-REACT 5, w której wykazano wyższość prasugrelu nad tikagrelorem. Tym niemniej, ze względu na wątpliwości odnośnie do metodologii planowania i przeprowadzenia tej próby klinicznej, jej wyniki należy interpretować z ostrożnością i nie powinno się ich uznawać za wystarczające do wprowadzenia zmian w dotychczasowej strategii leczenia pacjentów z ACS.

Słowa kluczowe: leczenie przeciwpłytkowe, ostre zespoły wieńcowe, prasugrel, tikagrelor

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 488–492

References

1. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2018; 40(2): 87–165, doi: 10.1093/eurheartj/ehy394, indexed in Pubmed: 30165437.
2. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018; 39(2): 119–177, doi: 10.1093/eurheartj/ehx393, indexed in Pubmed: 28886621.
3. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016; 37(3): 267–315, doi: 10.1093/eurheartj/ehv320, indexed in Pubmed: 26320110.
4. Wallentin L, Becker R, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009; 361(11): 1045–1057, doi: 10.1056/nejmoa0904327, indexed in Pubmed: 19717846.
5. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe C, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007; 357(20): 2001–2015, doi: 10.1056/nejmoa0706482, indexed in Pubmed: 17982182.
6. Welsh RC, Sidhu RS, Cairns JA, et al. Outcomes among clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor in ST-elevation myocardial infarction patients who underwent primary percutaneous coronary intervention from the TOTAL trial. Can J Cardiol. 2019 [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.cjca.2019.04.026, indexed in Pubmed: 31492492.
7. Dawwas GK, Dietrich E, Winchester DE, et al. Comparative effectiveness and safety of ticagrelor versus prasugrel in patients with acute coronary syndrome: a retrospective cohort analysis. Pharmacotherapy. 2019; 39(9): 912–920, doi: 10.1002/phar.2311, indexed in Pubmed: 31332815.
8. Krishnamurthy A, Keeble C, Anderson M, et al. Real-world comparison of clopidogrel, prasugrel and ticagrelor in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. Open Heart. 2019; 6(1): e000951, doi: 10.1136/openhrt-2018-000951, indexed in Pubmed: 31328001.
9. Yun JiE, Kim YJ, Park JiJ, et al. Safety and effectiveness of contemporary P2Y Inhibitors in an East Asian population with acute coronary syndrome: a nationwide population-based cohort study. J Am Heart Assoc. 2019; 8(14): e012078, doi: 10.1161/JAHA.119.012078, indexed in Pubmed: 31310570.

10. De Filippo O, Cortese M, D Ascenzo F, et al. Real-world data of prasugrel vs. ticagrelor in acute myocardial infarction: results from the RENAMI Registry. Am J Cardiovasc Drugs. 2019; 19(4): 381–391, doi: 10.1007/s40256-019-00339-3, indexed in Pubmed: 31030413.
11. Khan MS, Memon MM, Usman MS, et al. Prasugrel vs. ticagrelor for acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. Am J Cardiovasc Drugs. 2019 [Epub ahead of print], doi: 10.1007/s40256-019-00337-5, indexed in Pubmed: 30828769.
12. Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P, et al. PRAGUE-18 Study Group. 1-year outcomes of patients undergoing primary angioplasty for myocardial infarction treated with prasugrel versus tcagrelor. J Am Coll Cardiol. 2018; 71(4): 371–381, doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.008, indexed in Pubmed: 29154813.
13. Dimitroulis D, Golabkesh M, Naguib D, et al. Safety and efficacy in prasugrel- versus ticagrelor-treated patients with ST-elevation myocardial infarction. J Cardiovasc Pharmacol. 2018; 72(4): 186–190, doi: 10.1097/FJC.0000000000000609, indexed in Pubmed: 29985284.
14. Bundhun PK, Shi JX, Huang F. Head to head comparison of prasugrel versus ticagrelor in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. BMC Pharmacol Toxicol. 2017; 18(1): 80, doi: 10.1186/s40360-017-0189-7, indexed in Pubmed: 29233189.
15. Schulz S, Angiolillo DJ, Antoniucci D, et al. Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 5 Trial Investigators. Randomized comparison of ticagrelor versus prasugrel in patients with acute coronary syndrome and planned invasive strategy — design and rationale of the iNtracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 5 trial. J Cardiovasc Transl Res. 2014; 7(1): 91–100, doi: 10.1007/s12265-013-9527-3, indexed in Pubmed: 24371012.
16. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2019 [Epub ahead of print], doi: 10.1056/NEJMoa1908973, indexed in Pubmed: 31475799.
17. Kubica J, Jaguszewski M. ISAR-REACT 5 — what have we learned? Cardiol J. 2019; 26(5): 427–428, doi: 10.5603/cj.a2019.0090, indexed in Pubmed: 31536136.

Folia Cardiologica 2019
tom 14, nr 5, strony 493–497
DOI: 10.5603/FC.a2019.0077
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2353–7752

TAP-stenting as bail-out strategy for iatrogenic dissection of left main bifurcation

Stentowanie techniką TAP jako metoda ratunkowa w jatrogennym rozwarstwieniu lewej tętnicy wieńcowej w miejscu jej rozwidlenia

Santosh Kumar Sinha, Kumar Himanshu, Sunil Tripathi, Puneet Aggarwal, Mahmodullah Razi

Department of Cardiology, LPS Institute of Cardiology, G.S.V.M. Medical College, Kanpur, India

Abstract

Iatrogenic coronary dissection is a rare but potentially catastrophic complication of percutaneous coronary intervention A proximal left anterior descending (LAD) artery dissection may extend into distal left main bifurcation which may further engulf left circumflex artery (LCx). Here, we report the case of a 69 year-old male where dissection at the proximal edge of a well deployed stent led to total closure of left circumflex artery, causing haemodynamic compromise. This was bailed out using T-and-protrusion (TAP) stenting where LAD and LCx were stented using a 3.5 × 12 mm and a 3 × 24 mm sirolimus-eluting stent (Yukon Choice, Translumina Therapeutics, India) respectively. The TAP technique is a feasible and reasonable management strategy for immediate bail-out stenting for this lethal complication.

Key words: iatrogenic coronary dissection, left main bifurcation, TAP stenting, left anterior descending artery

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 493–497

Introduction

Iatrogenic dissection is a rare but potentially disastrous complication of percutaneous coronary intervention (PCI). It can progress antegrade and/or retrograde, leading to abrupt vessel closure. The dissection of proximal left anterior descending artery (LAD) may extend to left main (LM) dissection, which may further engulf the left circumflex artery as well. It is one of the leading causes of procedure failure that is associated with the risk of peri-procedural myocardial infarction, stent thrombosis, target vessel failure, arrhythmias, and death [1, 2]. In PCI for bifurcation lesions, single stenting of the main branch is the preferred approach; stenting of the side branch is only recommended when there are inadequate results of the side branch [3]. Various techniques have been developed for provisional and dedicated bifurcation lesion. Of these, T-and-protrusion (TAP) stenting is the one which may be used as a bail-out strategy, especially in distal left main artery involvement [4, 5].

Case report

A 69 year-old hypertensive male smoker presented with exertional angina Canadian Cardiovascular Society (CCS) class II of three years' duration which had worsened to class III in the past two weeks despite guideline-directed medical therapy. His treadmill test was strongly positive for exercise induced myocardial ischaemia. Blood pressure on presentation was 126/72 mm Hg. in the left arm in a supine position. Pulse rate was 68/min, regular in rhythm, normal in volume and character with no radio-radial or radio-femoral delay, with all pulses palpable. Other physical examinations were normal. An electrocardiogram showed ST-T changes suggestive of left ventricular hypertrophy. Echocardiography revealed mild concentric

Address for correspondence: Santosh Kumar Sinha MD, FAESC, Asst. Professor, Department of Cardiology, LPS Institute of Cardiology, G.S.V.M. Medical College, G.T. Road, Kanpur, Uttar Pradesh 208002, India, fax +91 0512 255 61 99/255 65 21, e-mail: fionasan@rediffmail.com

Figure 1. Antero-posterior caudal view showing bifurcation lesion of left anterior descending artery (red arrow) involving large diagonal branch (red arrowhead)

left ventricular hypertrophy, grade-I diastolic dysfunction, and normal systolic function, with an ejection fraction of 68%. His coronary angiogram revealed LAD artery showing bifurcation lesion involving diagonal branch (Medina 1,1,1) while other arteries were normal (Figure 1). After proper consent, he was planned for PCI of the involved segment. A sirolimus-eluting stent (3 × 32 mm, Yukon Choice, Translumina, India) was successfully implanted in proximal LAD (Figure 2A, B). When performed post dilatation by noncompliant balloon (3.5/10 mm, Voyager NC, Abbott, USA) at 14 atm pressure (Figure 2C), a retrograde dissection was seen that extended from the proximal edge of the stent to distal LM and proximal left circumflex artery (Figure 3A). The patient started complaining of chest pain and the ECG started showing ST depression. Another Yukon Choice stent (3.5 × 12 mm) was implanted at 12 atm pressure from distal LM to LAD to bail out the dissection (Figure 3B). Suddenly, the patient became hypotensive with ECG showing ST elevation in inferior leads. His blood pressure came down to 80/60 mm Hg. On subsequent angiographic view, total occlusion of LCx was seen (Figure 4A). LCx was wired using a 0.014-inch runthrough wire (Terumo, Japan) through the proximal part of the LM stent after negotiating across its struts. Side cell of the stent was opened with a 2 × 10 mm semicompliant balloon (Voyager, Abbott) at 10 atm pressure. Thereafter, TAP-stenting in the LM bifurcation (3 × 24 mm in LCx, Yukon Choice, Translumina) was performed (Figure 4B). During stenting of LCx, the stent was positioned in such a way that two of its struts were protruding into the previously deployed stent of LM. His pain started to subside and haemodynamics started showing recovery. The LCx balloon was slightly pulled back and served along with the LM balloon (3.5 × 10 mm Voyager NC) for final kissing balloon inflation (FKI) approaches (Figure 5A).

The angiographic result was optimal, with no residual stenosis or dissection at the bifurcation, well deployed stents in both LM and LCx, and a TIMI-3 flow throughout the LAD and LCx, although ramus intermedius remained occluded (Figure 5B, C). The patient was discharged with ticagrelor — 90 mg twice daily, acetylsalicylic acid — 75 mg, rosuvastatin — 40 mg, and metoprolol — 100 mg, and remained asymptomatic at one year follow-up.

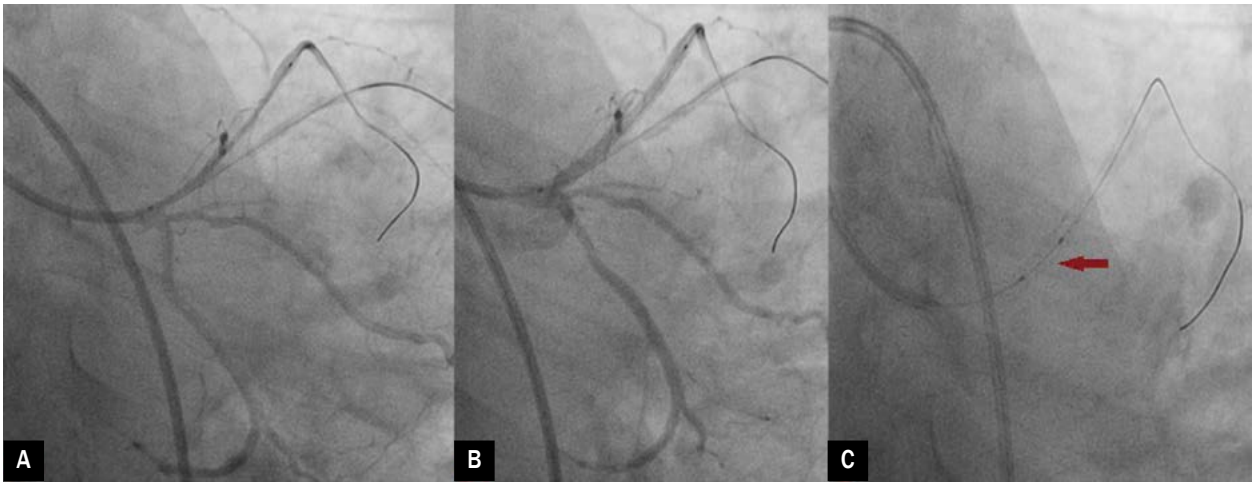


Figure 2. Left anterior descending (LAD) artery was stented with 3 × 32 mm Yukon Choice sirolimus-eluting stent (**A**, **B**); proximal part of stent was post dilated using 3.5/10 mm Voyager NC balloon (red arrow; **C**)

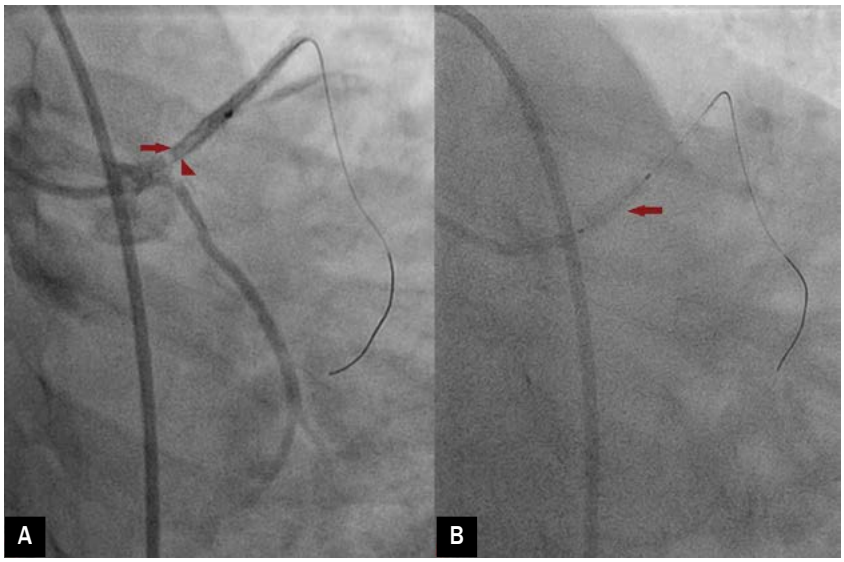


Figure 3A. Retrograde dissection was seen that extended from proximal edge of the stent (red arrow) to distal left main (LM) and proximal left circumflex artery (red arrowhead); **B.** 3.5 × 12 mm Yukon Choice stent (red arrow) was implanted at 12 atm pressure from distal LM to left anterior descending (LAD) artery

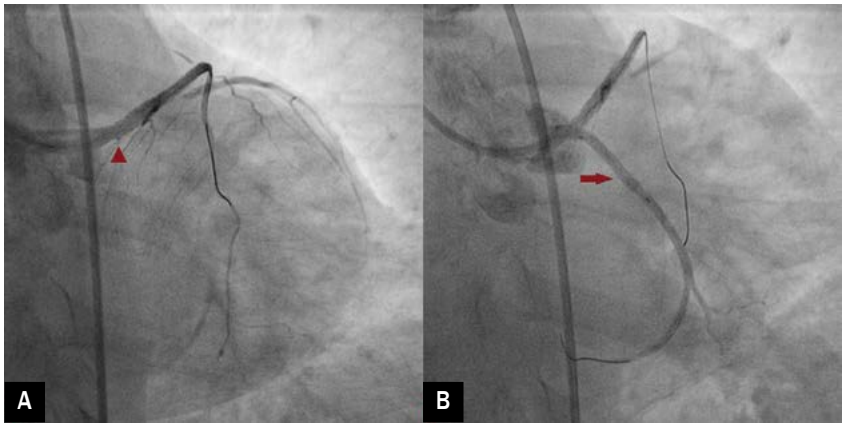


Figure 4A. Total occlusion of proximal left circumflex artery (LCx) was seen on subsequent angiographic view (arrowhead); **B.** LCx was stented using TAP (T And small Protrusion) technique using 3 × 24 mm Yukon Choice stent

Discussion

Iatrogenic dissection is one of the dreaded complications of PCI. In fact, sealing the entry site of dissection flap immediately by a simple prolonged inflation of a balloon or by stent implantation prevents the rapid development of a haematoma. Therefore, one should immediately make every effort to prevent progression of dissection flap. When dissection occurs at the bifurcation, it may progress in both directions, which can sometimes lead to total occlusion of a side branch. In the delicate situation of a dissection involving LM bifurcation, one should choose a simple stenting technique to reduce the difficulty and complexity of management. Initially, all efforts should be made to cover any dissection flap to achieve haemodynamic stability. If bifurcation stenting is unavoidable, as in our case, the TAP-stenting (T And small Protrusion) technique is relatively simple, as it allows full coverage of bifurcation lesions and facilitates the final kissing balloon [6]. In our case, high pressure post dilatation was responsible for iatrogenic left main distal dissection. Once circumflex branch was occluded, it was bailed by TAP. This is currently the preferred approach to side-branch stenting with the recommended strategy of provisional bifurcation stenting.

A provisional stenting strategy is recommended for the majority of coronary bifurcation lesions [3]. Although

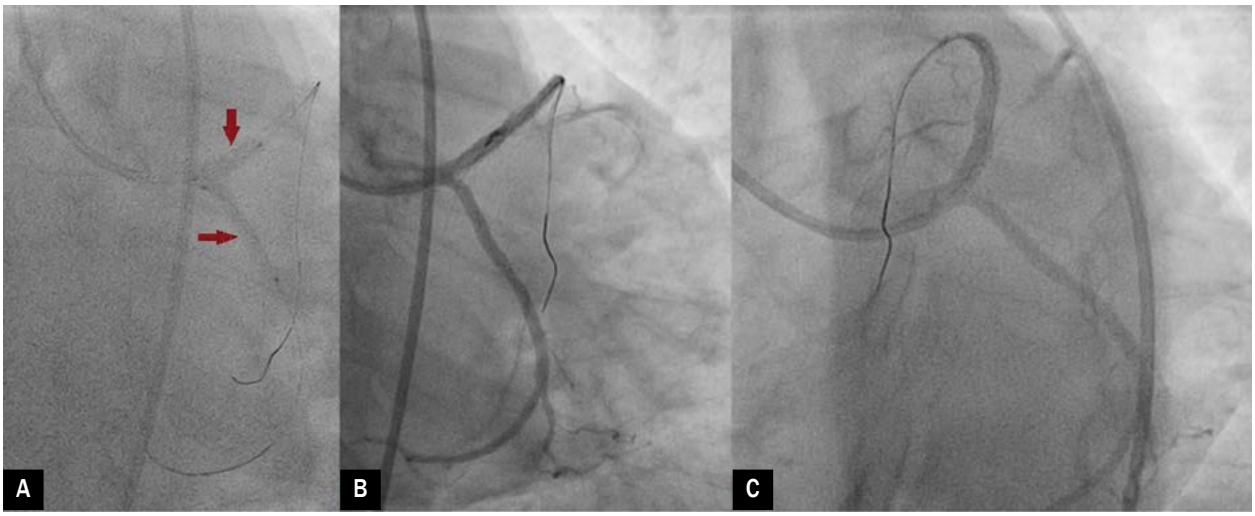


Figure 5. Final kissing balloon inflation was performed using 3.5 × 10 mm Voyager NC in distal left main (LM) and 3 × 24 mm stent balloon in left circumflex artery (LCx) (**A**); subsequent angiographic view showed well apposed stents with optimal result (antero-posterior caudal view — **B**; left anterior oblique view with caudal angulation — **C**)

a single-stent approach focusing on the main vessel (MV) is often preferred owing to improved long-term results, a two--stent technique targeting the MV and the side branch (SB) is sometimes required when a large SB is in jeopardy. This technique is associated with reasonable clinical outcomes [7]. It provides a full SB ostial coverage while avoiding the deployment of excessive hardware. The end result is achieved by creating a neocarina composed of a layer of single-stent struts due to the intentional minimal protrusion of the SB stent within the MV stent [5].

The conversion from one-stent strategy to TAP could be achieved smoothly and often leads to good results. Technically, optimal positioning of the SB stent to achieve the required protrusion into the lumen of the MV remains a challenge, but such issues can be addressed by ensuring the bifurcation angle is wide enough.

Conflict(s) of interest

The authors report no conflict of interest.

Streszczenie

Jatrogenne rozwarstwienie tętnicy wieńcowej to rzadkie, ale potencjalnie katastrofalne w skutkach powikłanie przezskórnej interwencji wieńcowej. Rozwarstwienie w proksymalnym odcinku gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej (LAD) może się rozszerzyć na rozwidlenie lewej tętnicy wieńcowej, a następnie objąć również gałąź okalającą (LCx). W niniejszej pracy opisano przypadek 69-letniego mężczyzny, u którego rozwarstwienie tętnicy przy bliższym końcu skutecznie zaimplantowanego stentu doprowadziło do całkowitej niedrożności gałęzi okalającej powodującej zaburzenia hemodynamiczne. W ramach działań interwencyjnych wykonano zabieg z zastosowaniem techniki stentowania TAP (*T-and-protrusion*), w którym do LAD i LCx wprowadzono stenty uwalniające sirolimus (Yukon Choice, Translumina) o wymiarach odpowiednio 3.5 × 12 mm i 3 × 24 mm. Technika TAP jest dostępną i skuteczną metodą stentowania ratunkowego w ramach leczenia tego zagrażającego życiu powikłania.

Słowa kluczowe: jatrogenne rozwarstwienie tętnicy wieńcowej, rozwidlenie lewej tętnicy wieńcowej, stenowanie techniką TAP, gałąź przednia zstępująca lewej tętnicy wieńcowej

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 493–497

References

1. Liao MT, Liu SC, Lee JK, et al. Aortocoronary dissection with extension to the suprarenal abdominal aorta: a rare complication after percutaneous coronary intervention. JACC Cardiovasc Interv. 2012; 5(12): 1292–1293, doi: 10.1016/j.jcin.2012.06.027, indexed in Pubmed: 23257380.
2. Eshtehardi P, Adorjan P, Togni M, et al. Iatrogenic left main coronary artery dissection: incidence, classification, management, and long-term follow-up. Am Heart J. 2010; 159(6): 1147–1153, doi: 10.1016/j.ahj.2010.03.012, indexed in Pubmed: 20569732.
3. Lassen JF, Holm NR, Banning A, et al. Percutaneous coronary intervention for coronary bifurcation disease: 11th consensus document from the European Bifurcation Club. EuroIntervention. 2016; 12(1): 38–46, doi: 10.4244/EIJV12I1A7, indexed in Pubmed: 27173860.
4. Burzotta F, Džavík V, Ferenc M, et al. Technical aspects of the T And small Protrusion (TAP) technique. EuroIntervention. 2015; 11(Suppl V): V91–V95, doi: 10.4244/EIJV11SVA20, indexed in Pubmed: 25983182.
5. Ferenc M, Ayoub M, Büttner HJ, et al. Randomized trial on routine vs. provisional T-stenting in the treatment of de novo coronary bifurcation lesions. Eur Heart J. 2008; 29(23): 2859–2867, doi: 10.1093/eurheartj/ehn455, indexed in Pubmed: 18845665.
6. Burzotta F, Gwon HC, Hahn JY, et al. Modified T-stenting with intentional protrusion of the side-branch stent within the main vessel stent to ensure ostial coverage and facilitate final kissing balloon: the T-stenting and small protrusion technique (TAP-stenting). Report of bench testing and first clinical Italian-Korean two-centre experience. Catheter Cardiovasc Interv. 2007; 70(1): 75–82, doi: 10.1002/ccd.21194, indexed in Pubmed: 17585382.
7. Chen X, Zhang D, Yin D, et al. Can "true bifurcation lesion" actually be regarded as an independent risk factor of acute side branch occlusion after main vessel stenting?: A retrospective analysis of 1,200 consecutive bifurcation lesions in a single center. Catheter Cardiovasc Interv. 2016; 87(Suppl 1): 554–563, doi: 10.1002/ccd.26403, indexed in Pubmed: 26863899.

Folia Cardiologica 2019
tom 14, nr 5, strony 498–503
DOI: 10.5603/FC.a2019.0085
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2353–7752

Embolisation of a covered stent during bailout of a coronary perforation — a case of double jeopardy

Migracja stentu powlekanego w czasie naprawy perforacji tętnicy wieńcowej — przypadek podwójnego zagrożenia

Santosh Kumar Sinha, Vinay Krishna, Mahmodullah Razi, Siddarth Samrat

Department of Cardiology, LPS Institute of Cardiology, G.S.V.M. Medical College, Kanpur, India

Abstract

Coronary perforation is a rare, but very serious, complication of percutaneous coronary intervention (PCI), which may be type I (extra luminal crater), II (myocardial or pericardial staining), or III (contrast streaming). Type III perforations, the most serious of all, are managed with reversal of anticoagulation and prolonged balloon tamponade, covered stents, and rarely emergency surgical repair.

Here, we report the case of a 74 year-old diabetic and hypertensive female who had suffered a type III perforation during PCI by predilatation with a semicompliant balloon of the mid left anterior descending artery (LAD) lesion as it was calcified. During deployment of the covered stent, it became embolised into the guiding catheter as we tried to forcefully push the stent, but could not do so as the bed was not fully prepared. It was successfully retrieved with a semicompliant monorail balloon, and deployed to seal the perforation. The LAD was finally stented with another drug-eluting stent distally overlapping with the covered stent proximally, achieving the optimal result.

Key words: coronary perforation, percutaneous coronary intervention, covered stent, stent embolisation

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 498–503

Introduction

Coronary perforation is an exceedingly rare, but very serious, complication of percutaneous coronary intervention (PCI). Its incidence varies from 0.1–0.5%, with mortality reaching up to 19% depending on the complexity of the procedure and the severity of the perforation. It may be just limited to an extra luminal crater, or it can complicate into pericardial effusion with or without tamponade which may require either deployment of a covered stent, or rarely emergency surgery [1]. Advanced age, female sex, chronic total occlusion, type C lesions, tortuous vessels, high-pressure balloon dilatation, and plaque modification using rota-ablation, a cutting or a scoring balloon, are a few of the risk factors [2].

Case report

A 74 year-old diabetic and hypertensive female presented with exertional angina of Canadian Cardiovascular Society (CCS) class II of two years' duration, with recent worsening for the past six weeks, despite guideline directed medical therapy. Her blood pressure was adequately controlled by medication. Her treadmill test was strongly positive for exercise induced myocardial ischaemia. Her haemogram and routine biochemistry were normal. An electrocardiogram showed ST-T changes suggestive of left ventricular hypertrophy. Echocardiography revealed mild concentric left ventricular hypertrophy, grade-II diastolic dysfunction, and normal systolic function with an ejection fraction of 60%. Her coronary angiogram (which was performed outside our

Address for correspondence: Santosh Kumar Sinha MD, FAESC, Asst. Professor, Department of Cardiology, LPS Institute of Cardiology, G.S.V.M. Medical College, G.T. Road, Kanpur, Uttar Pradesh 208002, India, fax +91 0512 255 61 99/255 65 21, e-mail: fionasan@rediffmail.com

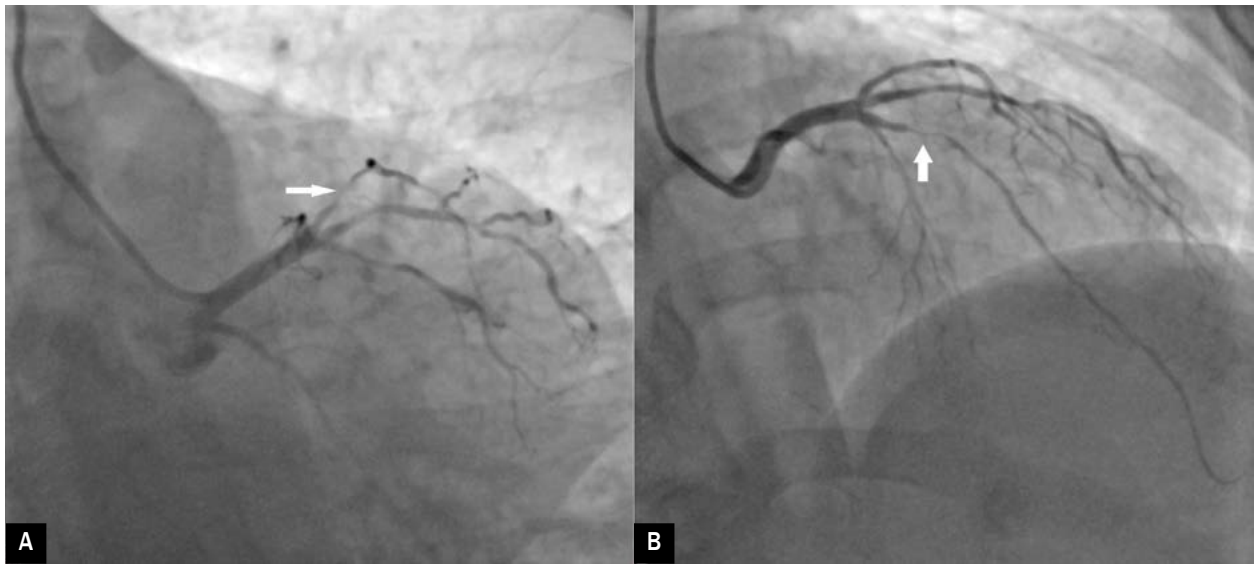


Figure 1. Coronary angiogram of left system showing diffuse disease with critical stenosis in mid left anterior descending (LAD) artery. LAD and left circumflex artery have separate ostia (**A** — antero-posterior caudal view; **B** — antero-posterior cranial view)

institute) suggested a diffuse and calcified lesion with 90% stenosis in the mid left anterior descending artery (LAD) (Figure 1). She visited our institute for PCI of the involved segment, which was planned through the transfemoral route after her consent.

After accessing the right femoral artery with a 6 F sheath and administering unfractionated heparin (100 U/kg), the left main artery was hooked with a 6 F Extra Backup guide catheter (EBU Medtronic, USA). The lesion was crossed with a 0.014" runthrough wire (Terumo, Japan) and was gradually predilated using 1.5 × 10 mm and 2 × 10 mm sapphire semicompliant balloons (Orbus Neisch, Netherlands) at 18 atm pressure as the lesion was not getting properly dilated. During dilatation by a 2.5 × 10 mm sapphire noncompliant balloon, the patient complained of severe chest pain (Figure 2A). Her blood pressure fell to 100/76 mm Hg. The balloon was withdrawn into the guide catheter and a check angiogram revealed grade III coronary perforation as contrast was streaming from the vessel (Figure 2B). Intravenous infusion of normal saline was started. The same 2.5 × 10 mm balloon was parked proximal to the site of the perforation and inflated for five minutes at 4 atm pressures with a constant watch over her haemodynamics as well as electrocardiography (ECG). This was repeated four times, but the leak was persistent (Figure 3A). A 2.75 × 18 mm Graftmaster (Jostent) coronary stent graft (Abbott, USA) was attempted to be deployed across the lesion, but as the bed was not fully dilated it could not be delivered despite a forceful push. The Graftmaster was withdrawn, but only a balloon came out of the haemostatic valve, suggesting stent dislodgement. On careful fluoroscopic review, the Graftmaster seemed to be visible at the tip of the guiding catheter (Figure 4A). As the situation was precarious, it was decided to recapture the embolised stent instead of pulling the entire system (*i.e.* stent, guide catheter and wire). Therefore, another 2 × 10 mm sapphire balloon was carefully pushed inside the dislodged covered stent, and then the stent-balloon assembly was gradually pushed across the perforated segment (Figure 4B), deployed at 18 atm pressure (Figure 5A, B), and post dilated using 2.5 × 10 and 2.75 × 18 mm sapphire noncompliant balloons at 16 atm pressure. Once the perforation had been sealed and the covered stent appeared adequately dilated, another 2.5 × 18 mm Endeavour Resolute zotarolimus-eluting stent (Medtronic, USA) was deployed distally overlapping with the Graftmaster proximally at 12 atm pressure achieving TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) III flow (Figure 6A, B). After sealing with the covered stent, blood pressure shot up to 118/86 mg, pain subsided, and ECG was normalised. Echocardiography was repeated over the next 72 hours so as to rule out late tamponade. She was discharged in a stable condition with ticagrelor — 180 mg, acetylsalicylic acid —75 mg, rosuvastatin — 40 mg, metoprolol — 100 mg, ramipril — 10 mg, hydrochlorthiazide — 12.5 mg, and gilbenclaimide — 2 mg once daily. She has been regularly followed up over the last 18 months, and is asymptomatic with the same drug regime.

Discussion

Coronary artery perforation may result in anything from minimal contrast staining to a complete rupture causing cardiac tamponade which can be lethal [3]. It is the outcome of dissection or intimal flap which may completely penetrate

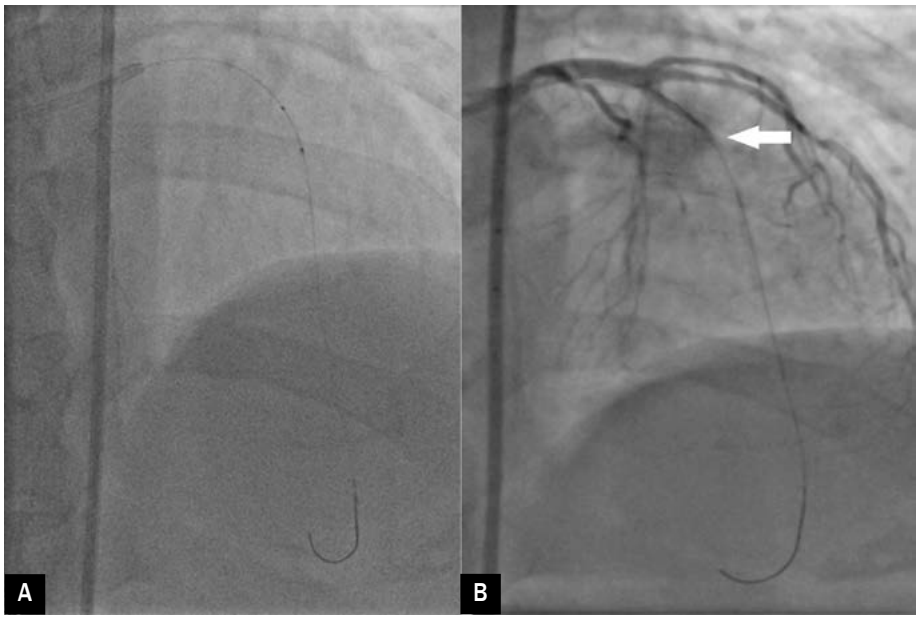


Figure 2. Predilatation being performed with semicompliant balloon (**A**); contrast streaming from mid left anterior descending (LAD) indicating perforation (white arrow showing spilling of contrast; **B**)

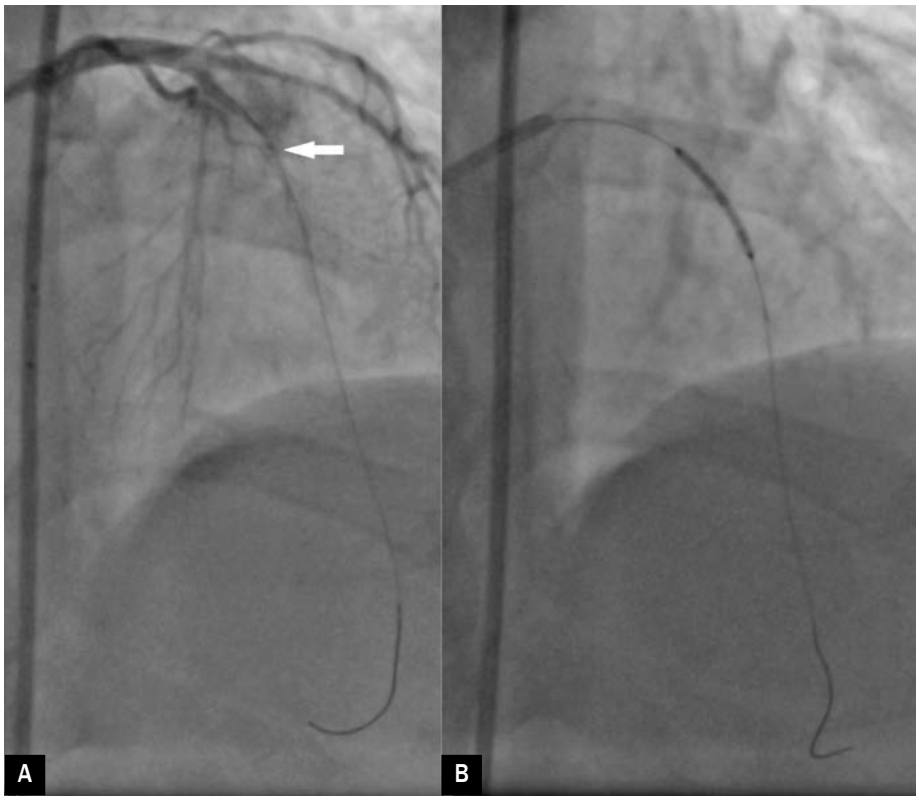


Figure 3. Contrast still streaming from site of perforation after balloon tamponade (white arrow showing spilling of contrast; **A**); covered stent being attempted to be positioned across the site of perforation (**B**)

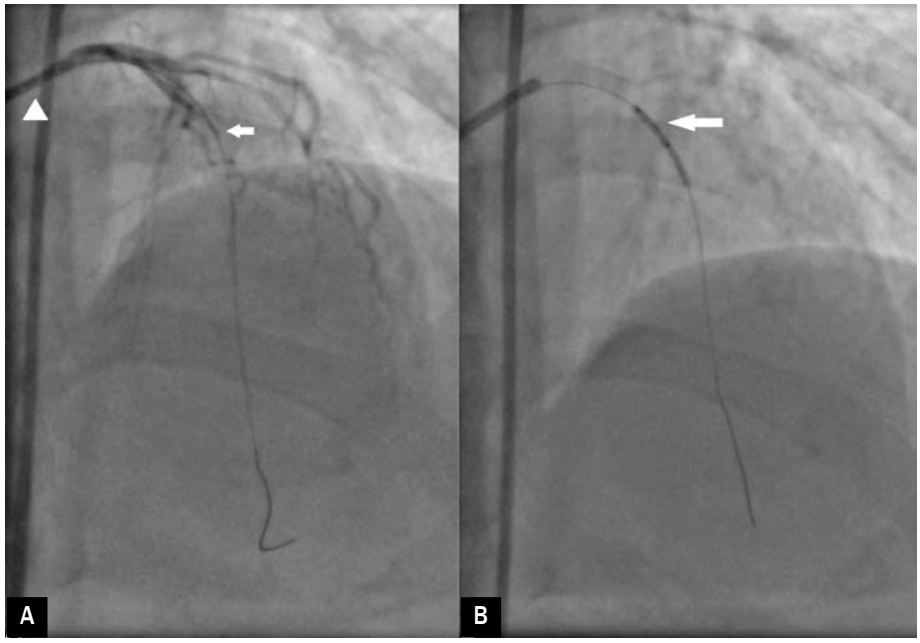


Figure 4. Embolised stent (white arrowhead) seen at the tip of the guiding catheter (**A**); embolised stent positioned across the site of perforation with the help of small semicompliant balloon (**B**)

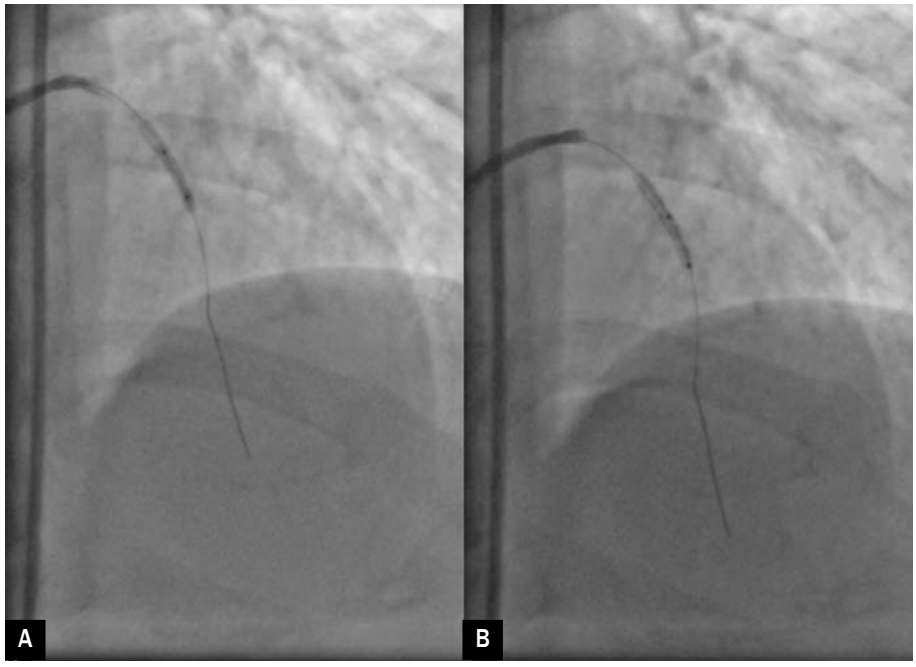


Figure 5A, B. Covered stent was inflated with 2 × 10 semicompliant balloon all across its length

the arterial wall. During PCI, guide wire manipulation from sub-intimal passage to false lumen, predilatation with oversized balloon, advancement and inflation of balloon or stent, calcified and tortuous vessel are a few of the causes. In a study by Shimony et al. of 57 perforations out of 9,568 interventions, wires, balloons, and stents were responsible for 52%, 26%, and 21% of the cases respectively [4]. Perforations vary from type I — extra luminal crater without extravasations, to type II — pericardial or myocardial blushing, and type III — perforation ≥ 1-mm diameter with contrast streaming and cavity spilling as defined by Ellis et al. [5]. Only close monitoring is required for type I and II perforations, which are predominately guidewire-induced and tend to seal spontaneously [1]. Sometimes, prolonged

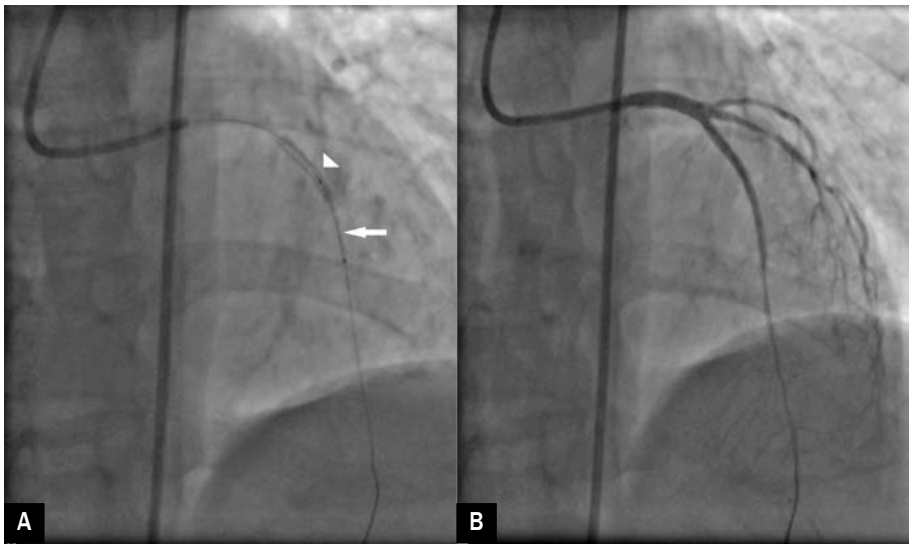


Figure 6. 2.5 × 18 mm Endeavour Resolute being deployed distally overlapping with the Graftmaster proximally (**A**); final angiogram revealed well opposed stents with TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) III flow in left anterior descending (LAD) and complete sealing of perforation (**B**)

and repeated balloon inflation proximal to the site of the perforation, and reversal of anticoagulation with protamine to keep an activated clotting time (ACT) < 150 seconds may be required. In cases of distal perforations, micro coils, gel foam, thrombin, fibrin-glue, collagen, autologous subcutaneous fat, and polyvinyl alcohol (PVA) particles are the options. Proximal perforations causing haemopericardium or haemodynamic instability require either the implantation of a covered stent, bare metal stents with narrow struts, or immediate surgical exploration [6].

Covered stents are bulkier, less flexible, have higher profiles, and are less easily deliverable as their 'trackability' across the tortuous and calcified vessels is difficult. The target vessel must be of an appropriate size as the current generation of covered stents are available in only limited sizes and diameters. If covered stents fail, emergency surgery is the only option in a precarious situation, which itself is associated with significant morbidity and mortality [1]. However, only 3–5% of cases require surgery because the percutaneous approach is successful in the majority of cases [3, 7]. A Graftmaster Jostent (covered stent; Abbott Vascular, USA) consists of an ultrathin, biocompatible, and expandable polytetrafluoroethylene (PTFE) layer sandwiched between two coaxially aligned stainless steel stents. The PTFE layer acts as a mechanical barrier which seals the perforation. Autologous veins or an equine pericardium are being utilised in the newer generation of covered stents to improve flexibility and also decrease thrombogenicity [8]. Lansky et al. have described the deployment of 52 Graftmasters to seal 41 perforations, with an overall procedure success rate of 96% with no in-hospital myocardial infarction, death or the need for emergency surgery, thereby making its use reliable and highly effective [9]. When a major side branch is likely to be occluded, cardiac surgery may be exercised as an alternative treatment option, as all covered stents carry the inherent risk of side branch occlusion. These stents are associated with an increased incidence of sub-acute stent thrombosis, restenosis, and target lesion revascularisation because of increased thrombogenicity and delayed endothelialisation. Therefore, dual-antiplatelet therapy must be maintained for a minimum of 12 months [10].

As the current generation of stents come with premounted systems, so the risk of stent embolisation has drastically reduced [11]. Extreme angulation, unfavourable anatomy, coronary calcification, underestimation of stent size, inadequate predilatation, and direct stenting are some of the risk factors of stent embolisation. Stent dislodgement from the delivery system most often occurs when the stent balloon assembly is pulled back into the guiding catheter [12]. In our case, underlying calcium was the hurdle which led to the bed being inadequately prepared, despite graduated predilatation with multiple balloons. Secondly, the stent was forcefully pushed across an angulated branch which didn't allow it. Therefore, plaque modification should be done with rota ablation, a scoring balloon, a cutting balloon, or a high-pressure balloon before attempting to deliver the stent in such a situation.

Low-profile angioplasty balloon catheters, gooseneck snares, myocardial biopsy forceps, and multipurpose baskets are just a few of the percutaneous techniques that can be deployed to retrieve embolised stents from coronary and peripheral circulation. In our case, as the embolised

stent was within the guiding catheter, a wire was placed in the distal artery. The small balloon assisted not only in its retrieval, but also in its delivery across the perforated segment. In this case, it might have been more suitable and useful to pull the entire assembly and rewire the vessel, had there been no perforation. Therefore, in cases of perforation or dissection, the utmost care should be taken to keep the wire as distal as possible because it will act as a 'rail road', allowing all devices including balloon, coil, and stent to bail out.

Conflict(s) of interest

The authors declare no conflict of interest.

Streszczenie

Perforacja tętnicy wieńcowej to rzadkie, lecz bardzo poważne powikłanie przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI). Wyróżnia się trzy stopnie perforacji: typu I — krater pozanaczyniowy, typ II — zacienienie kontrastem miokardium lub nasierdzia oraz typ III — wynaczynienie kontrastu. W leczeniu perforacji typu III, które są najpoważniejsze, stosuje się odwrócenie antykoagulacji i długotrwałą tamponadę balonową, stenty powlekane i, rzadko, naprawczy zabieg chirurgiczny w trybie nagłym.

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 74-letniej kobiety z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym, u której w trakcie PCI doszło do perforacji III stopnia. Miało to miejsce w momencie wstępnego rozszerzania zwapniałej zmiany zlokalizowanej w środkowej części gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej (LAD). Podczas umieszczania w naczyniu powlekanego stentu nastąpiło jego przemieszczenie, kiedy na siłę próbowano go przepchnąć przez zmianę, co było niemożliwe ze względu na to, że nie przygotowano odpowiednio miejsca implantacji. Stent udało się przechwycić półpodatnym balonem typu *monorail*, a następnie zaimplantować w zmianie w celu uszczelnienia miejsca perforacji. Stentowanie LAD przeprowadzono ostatecznie przy użyciu innego stentu uwalniającego lek, umieszczonego proksymalnie na zakładkę ze stentem powlekanym, co pozwoliło uzyskać optymalny wynik zabiegu.

Słowa kluczowe: perforacja tętnicy wieńcowej, przezskórna interwencja wieńcowa, stent powlekany, migracja stentu

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 498–503

References

1. Al-Mukhaini M, Panduranga P, Sulaiman K, et al. Coronary perforation and covered stents: an update and review. Heart Views. 2011; 12(2): 63–70, doi: 10.4103/1995-705X.86017, indexed in Pubmed: 22121463.
2. Shirakabe A, Takano H, Nakamura S, et al. Coronary perforation during percutaneous coronary intervention. Int Heart J. 2007; 48(1): 1–9, indexed in Pubmed: 17379974.
3. Kiernan TJ, Yan BP, Ruggiero N, et al. Coronary artery perforations in the contemporary interventional era. J Interv Cardiol. 2009; 22(4): 350–353, doi: 10.1111/j.1540-8183.2009.00469.x, indexed in Pubmed: 19453819.
4. Shimony A, Zahger D, Van Straten M, et al. Incidence, risk factors, management and outcomes of coronary artery perforation during percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2009; 104(12): 1674–1677, doi: 10.1016/j.amjcard.2009.07.048, indexed in Pubmed: 19962473.
5. Ellis SG, Ajluni S, Arnold AZ, et al. Increased coronary perforation in the new device era. Incidence, classification, management, and outcome. Circulation. 1994; 90(6): 2725–2730, doi: 10.1161/01.cir.90.6.2725, indexed in Pubmed: 7994814.
6. Karabulut A, Topçu K. Coronary perforation due to sirolimus-eluting stent's strut rupture with post-dilatation. Kardiol Pol. 2011; 69(2): 183–186; discussion 187, indexed in Pubmed: 21332068.
7. Jamshidi P, Mahmoody K, Erne P. Covered stents: a review. Int J Cardiol. 2008; 130(3): 310–318, doi: 10.1016/j.ijcard.2008.04.083, indexed in Pubmed: 18672301.
8. Lee WC, Hsueh SK, Fang CY, et al. Clinical outcomes following covered stent for the treatment of coronary artery perforation. J Interv Cardiol. 2016; 29(6): 569–575, doi: 10.1111/joic.12347, indexed in Pubmed: 27781308.
9. Lansky AJ, Yang Ym, Khan Y, et al. Treatment of coronary artery perforations complicating percutaneous coronary intervention with a polytetrafluoroethylene-covered stent graft. Am J Cardiol. 2006; 98(3): 370–374, doi: 10.1016/j.amjcard.2006.02.041, indexed in Pubmed: 16860026.
10. Nasrin S, Cader FA, Haq MM, et al. Right coronary artery perforation extending to the coronary sinus of Valsalva during percutaneous intervention successfully sealed with polytetrafluoroethylene-covered stent: a case report. BMC Res Notes. 2017; 10(1): 537, doi: 10.1186/s13104-017-2867-3, indexed in Pubmed: 29084606.
11. Brilakis ES, Best PJM, Elesber AA, et al. Incidence, retrieval methods, and outcomes of stent loss during percutaneous coronary intervention: a large single-center experience. Catheter Cardiovasc Interv. 2005; 66(3): 333–340, doi: 10.1002/ccd.20449, indexed in Pubmed: 16142808.
12. Holmes DR, Garratt KN, Popma J. Stent complications. J Invasive Cardiol. 1998; 10(7): 385–395, indexed in Pubmed: 10973355.

Folia Cardiologica 2019
tom 14, nr 5, strony 504–508
DOI: 10.5603/FC.2019.0102
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2353–7752

Percutaneous angioplasty of venous Y-bypass-graft in patient with unstable angina: Y-bypass graft bifurcation lesions remain a challenge

Przezskórna angioplastyka Y-pomostu żylnego u pacjenta z niestabilną dławicą piersiową. Czy zwężenie bifurkacji Y-pomostu żylnego jest nadal wyzwaniem?

Piotr Szolc, Łukasz Niewiara, Elżbieta Ostrowska-Kaim, Krzysztof Żmudka, Jacek Legutko, Bartłomiej Guzik

Department of Interventional Cardiology, Jagiellonian University Medical College, The John Paul II Hospital, Krakow, Poland

Abstract

A 71 year-old patient with a history of coronary artery bypass grafting was admitted to the Department of Interventional Cardiology, John Paul II Hospital, Krakow with acute coronary syndrome — unstable angina. Coronary angiography revealed significant narrowing of a bifurcated venous bypass graft as the last remaining vessel. After consultation from the Heart Team, he underwent percutaneous coronary angioplasty of the venous bypass with implantation of a self-apposing sirolimus-eluting stent (Stentys). The technical aspects of this procedure, such as the use of a left ventricle assist device, additional imaging (intravascular ultrasound), the type of approach and stent, and the protection of the vessel are discussed in this article. A patient with numerous co-morbidities and severely decreased function of the left ventricle was in fact a candidate for percutaneous revascularisation. Eight months later, the patient had a cardioverter-defibrillator implanted in primary prevention of sudden cardiac death due to symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction. This discussion raises the topic of the long-term effectiveness of angioplasty in this group of patients. Myocardial revascularisation in a patient with severe symptoms and a diseased last remaining vessel should be obligatory. However, multiple comorbidities increase the risk of cardiac surgery as well as of percutaneous angioplasty. The critical question here is: should the treatment be invasive or would the better option be optimal medical treatment?

Key words: angioplasty, revascularisation, coronary artery disease, heart failure, venous bypass, bifurcation

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 504–508

Case report

A 71 year-old patient was admitted to our department with unstable angina, recently advancing to class III of the Canadian Cardiovascular Society classification. Levels of myocardial necrosis markers were within the normal range [high-sensitivity troponin T (hsTnT) 0.011 ng/mL, creatine kinase myocardial bound [CK-MB] 11 U/L; Table 1). The patient had a previous history of arterial hypertension, dyslipidemia, chronic heart failure with reduced ejection fraction, persistent atrial fibrillation, Leriche syndrome and chronic kidney disease (stage III).

In 1995, the patient underwent coronary artery bypass grafting with Y-graft [saphenous vein grafts (SVG)] to diagonal and marginal branches as treatment of acute coronary syndrome. Since then, the patient had had two

Address for correspondence: dr n. med. Bartłomiej Guzik, Klinika Kardiologii Interwencyjnej, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, ul. Prądnicka 80, 31–202, Kraków, Poland, tel. +48 12 614 35 01, e-mail: b.guzik@uj.edu.pl

Table 1. Laboratory results during follow-up

Parameter	Admission	Discharge	9 months
Haemoglobin [g/dL]	12.9	13.6	11.8
K^+ [mmol/L]	4.2	4.2	4.1
Creatinine [μmol/L]	122	120	133
eGFR	51	52	46
Total cholesterol [mmol/L]	3.24		2.39
LDL [mmol/L]	2.13		1.46
HDL [mmol/L]	0.83		1.04
Triglycerides [mmol/L]	0.86		0.5

K — potassium; eGFR — estimated glomerular filtration rate; LDL — low-density lipoproteins; HDL — high-density lipoproteins

non-ST-segment myocardial infarctions (NSTEMI). These were treated with coronary angioplasty of SVG to marginal branch in 2009 (bare metal stent), and of SVG to diagonal branch in 2012 (drug eluting stent).

The echocardiography performed on admission showed severely reduced left ventricular ejection fraction (LVEF = 26%), mild mitral regurgitation, and severe tricuspid regurgitation with features of severe pulmonary hypertension [RVSP (right ventricular systolic pressure) = 69 + 13 mm Hg]. Coronary angiography revealed severe stenosis in the Y-graft (SVG) prior to its bifurcation, with an optimal effect of the previous angioplasty procedures (Figures 1A, B).

The patient was consulted by the local Heart Team, who suggested percutaneous revascularisation. This procedure was performed through right brachial access using an Amplatz Right 2.0/7 F guide catheter. A FilterWire was delivered to the SvG-Dg graft branch supplying the larger area of the myocardium and a Whisper ES was delivered to protect the second branch of the Y-graft [SVG to obtuse marginal branch (OM)] as a side branch (Figure 1C). Predilatation with non-compliant (NC) balloons (3.5/15 mm and 4.0/15 mm) was performed (Figure 1D). A Stentys X-Position 3.5–4.5/22 mm stent was implanted in the Y-junction (bifurcation) over the FilterWire (Figure 1E). Proximal optimisation was carried out with the balloon, and rewiring of OM was carried out with the Whisper ES. A final kissing technique using an NC 5.0/15 mm balloon in SVG to Dg and an NC 3.0/15 mm balloon in SVG to OM was performed (Figure 1F). Finally, the FilterWire was removed, and we achieved the optimal result, with TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) III flow to both branches (Figure 1G, H). The patient received 440 mL of isotonic contrast (Visipaque 320). The radiation dose was 2,382 mGy. We observed slightly increased levels of myocardial necrosis markers (hsTnT 0.120 ng/mL, CK-MB 22 U/L) without other criteria for type IV acute coronary syndrome (ACS) (Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction). The patient was discharged home after four days.

On discharge, the patient received: acetylsalicylic acid (ASA), clopidogrel, dabigatran at 110 mg, metoprolol succinate, ramipril, spironolactone, furosemide, atorvastatin, and pantoprazole. ASA was discontinued after one month.

Follow-up

Follow up was performed seven months later. All symptoms had decreased [class I/II Canadian Cardiovascular Society (CCS)] with persistent symptoms of heart failure [class II New York Heart Association (NYHA)]. The patient reported intermittent claudication at class IIb Fontaine with a distance < 100 m.

Echocardiography showed severely reduced LVEF (22%), moderate mitral regurgitation, and severe tricuspid regurgitation with features of severe pulmonary hypertension (RVSP = 65 + 15 mm Hg). The result of N-terminal fragment pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) was elevated (2,925 pg/mL).

An implantable cardioverter-defibrillator (ICD) was successfully implanted in August 2017. At the most recent follow-up, the patient's family informed us that the patient died in November 2017.

Discussion

The advantages of venous Y-graft over multiple venous grafts are: fewer anastomoses on the ascending aorta and better position of the graft around the heart. On the other hand, proximal narrowing or the occlusion of the Y-graft causes ischaemia of the larger area of the myocardium [1]. Coronary angioplasty of bifurcation lesions remains a complex and insufficiently studied subject, particularly in SVG. The treatment of recurrent significant atherosclerotic lesions in grafts has always been a challenging issue, and should be considered as such [2].

In cases of unusual anastomoses, it may be beneficial to consider the Heart Team's advice and be especially careful regarding equipment selection. As has been demonstrated, appropriate referral to the Heart Team has beneficial long-term effects on clinical events after revascularisation [3, 4]. Gradually progressing reduction of left

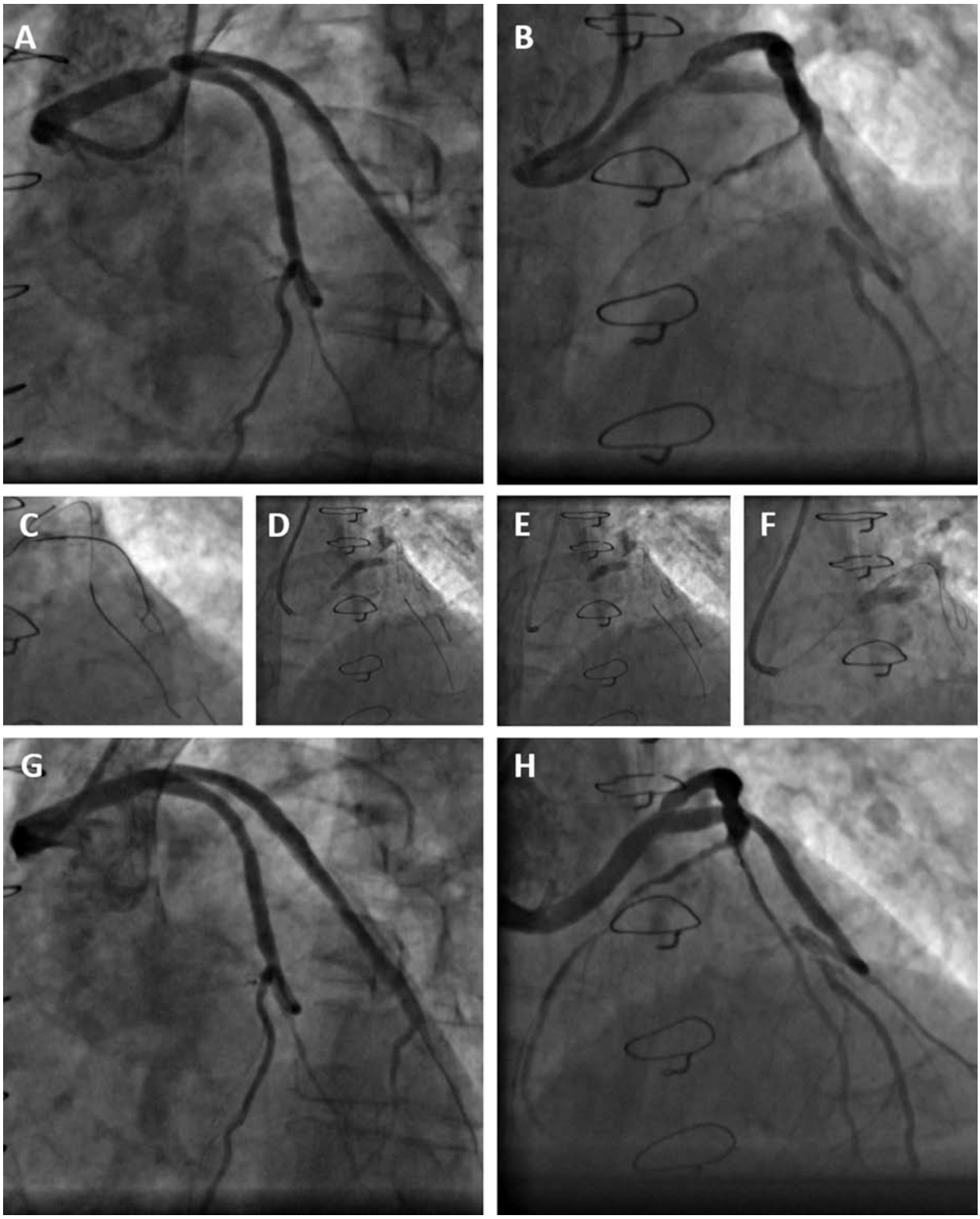


Figure 1A, **B.** Coronary angiography presenting bifurcation lesion before percutaneous coronary intervention (PCI); **C.** Protection of venous graft's branch to Dg; **D.** Pre-dilatation of bifurcation lesion; **E.** Implantation of self-apposing sirolimus-eluting stent (Stentys); **F.** Optimisation using the 'kissing balloons' technique; **G, H.** Coronary angiogram presenting the final result of bifurcation lesion angioplasty

ventricle function is in fact the result of factors other than weak myocardial perfusion [5].

In this case, a significantly narrowed venous graft as the last remaining vessel in a patient with ACS was an indication for performing coronary angioplasty. As we mentioned before, the Heart Team suggested percutaneous revascularisation as the preferred option for a patient with (last remaining vessel/such coronary status) and low ejection fraction. Referring such patients to centres with highly experienced staff is advisable in order to ensure patient safety. The efficiency of the percutaneous coronary intervention (PCI) technique is gradually evolving as new devices are introduced. We prefer a radial approach for coronary percutaneous procedures; however we did not use a sirolimus-eluting coronary stent-on-a-wire Integrated Delivery System (Slender IDS), nor a sheathless guide. Since this patient had Leriche syndrome and we needed 7 F access, a brachial artery was chosen. Because of the lack of an available proximal protection device, or any other solutions to protect both branches of the venous graft during the angioplasty, we decided to use distal protection with a FilterWire to the branch supplying the larger myocardial area. The morphology of the bifurcated venous graft in our patient, especially the disproportion in the vessel lumen diameter, encouraged us to use a self-apposing sirolimus-eluting coronary stent (Stentys), as this device has been widely recommended in such complex conditions. In bifurcation lesions, provisional stenting is the preferred technique.

In our case, we used a self-apposing stent, although in the literature other techniques such as 'DK crush stenting' have been described [6, 7]. In a case of intervention in a patient afflicted with numerous co-morbidities and a low ejection fraction, the use of a left ventricle assist device (LVAD) should be considered. We could not use any LVAD, but because the haemodynamic status remained stable during the whole procedure, we decided not to use an intra-aortic balloon pump (IABP).

Additional imaging methods [*e.g.* intravascular ultrasound (IVUS)] could be considered to verify the effectiveness. However, in this case we decided not to perform it since a self-apposing system ensures optimal stent apposition. The patient obtained a high radiation dose as well as a high volume of contrast dye simultaneously during this procedure.

Ischaemic aetiology of cardiomyopathy is one of the most common reasons for chronic heart failure. Myocardial revascularisation in patients suffering from chronic heart failure should be obligatory when there are severe symptoms. However, due to the high risk of recurrent surgery, percutaneous intervention is the preferred option. Multiple comorbidities increase the risk of cardiac surgery as well as that of percutaneous procedures.

Therefore the decision whether to treat invasively, or to defer and treat with optimal medical therapy, is a question of critical importance.

Conflict(s) of interest

The authors declare no conflict of interest.

Streszczenie

Pacjenta w wieku 71 lat po przebytej operacji pomostowania aortalno-wieńcowego przyjęto do Kliniki Kardiologii Interwencyjnej Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II z powodu ostrego zespołu wieńcowego — niestabilnej dławicy piersiowej. W angiografii wieńcowej wykazano obecność istotnego zwężenia rozwidlonego żylnego pomostu wieńcowego jako ostatniego funkcjonującego naczynia. Po kwalifikacji przez lokalny zespół sercowy u pacjenta wykonano angioplastykę rozwidlonego pomostu żylnego z implantacją samorozprężalnego stentu uwalniającego sirolimus (Stentys). W opisie przypadku jest mowa o technicznych aspektach, takich jak wykorzystanie urządzeń do wspomagania funkcji lewej komory, dodatkowych metod obrazowania wieńcowego, rodzaju dostępu zabiegowego, rodzaju stentu i dystalnej protekcji naczynia. Pacjent z licznymi obciążeniami i istotnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory jest raczej kandydatem do przezskórnej rewaskularyzacji niż do klasycznej operacji. Osiem miesięcy po zabiegu pacjentowi implantowano automatyczny kardiowerter-defibrylator w ramach prewencji pierwotnej nagłej śmierci sercowej w związku z objawową przewlekłą niewydolnością serca. W dyskusji omówiono problem długoterminowego efektu leczenia przezskórnego w tej grupie chorych. Rewaskularyzacja wieńcowa pacjenta z silnymi objawami ze zwężeniem ostatniego funkcjonującego naczynia wieńcowego powinna być obowiązkowa, choć liczne choroby współtowarzyszące zwiększają ryzyko zarówno operacji klasycznej, jak i przezskórnej angioplastyki. Zasadnicze pytanie brzmi: leczyć zabiegowo czy zachowawczo?

Słowa kluczowe: angioplastyka, rewaskularyzacja, choroba wieńcowa, niewydolność serca, pomost żylny, bifurkacja

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 504–508

References

1. Lusini M, Pollari F, Sedati P, et al. Natural "Y" venous graft for coronary revascularization. Tex Heart Inst J. 2013; 40(5): 628–629, indexed in Pubmed: 24391344.
2. Wadey K, Lopes J, Bendeck M, et al. Role of smooth muscle cells in coronary artery bypass grafting failure. Cardiovasc Res. 2018; 114(4): 601–610, doi: 10.1093/cvr/cvy021, indexed in Pubmed: 29373656.
3. Bonzel T, Schächinger V, Dörge H. Description of a Heart Team approach to coronary revascularization and its beneficial long-term effect on clinical events after PCI. Clin Res Cardiol. 2016; 105(5): 388–400, doi: 10.1007/s00392-015-0932-2, indexed in Pubmed: 26508415.
4. Guzik B, Niewiara Ł, Fila M, et al. Heart Team decision retention and outcome of patients with multivessel coronary artery disease. Przegl Lek. 2018; 2: 64–67.
5. Cleland JGF, Calvert M, Freemantle N, et al. The Heart Failure Revascularisation Trial (HEART). Eur J Heart Fail. 2011; 13(2): 227–233, doi: 10.1093/eurjhf/hfq230, indexed in Pubmed: 21156659.
6. Chen KJ, Lee WL, Liu TJ, et al. "DK crush" technique for a tightly stenosed conjoined SVG lesion in a patient with acute coronary syndrome and cardiogenic shock. Acta Cardiol Sin. 2015; 31(3): 253–256, doi: 10.6515/ACS20140918A.
7. Karalis I, Kochiadakis G, Igoumenidis N, et al. The „crush" technique as a therapeutic approach for a bifurcation lesion in a saphenous venous graft. Hellenic J Cardiol. 2010; 51(4): 368–373, indexed in Pubmed: 20650837.

Folia Cardiologica 2019
tom 14, nr 5, strona 509
DOI: 10.5603/FC.2019.0107
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2353–7752

Anomalous coronary artery as a rare cause of angina pectoris

Anomalia tętnic wieńcowych jako rzadka przyczyna dławicy piersiowej

Paweł Gać[1, 2], Bartłomiej Kędzierski[1], Martyna Głośna[1], Łukasz Hajac[1], Rafał Poręba[3]

[1]Centre for Diagnostic Imaging, 4th Military Hospital, Wroclaw, Poland
[2]Department of Hygiene, Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland
[3]Department of Internal Diseases, Occupational Medicine and Hypertension, Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland

A 53 year-old man was admitted to the emergency department with signs of angina pectoris. The symptoms that appeared were: general fatigue, shortness of breath, and chest pain. The patient did not have any medical history of heart disease or of any other health problems. Physical examination showed no other significant pathologies. His blood pressure and heart rate were within the normal ranges.

The electrocardiography (ECG) presented a sinus rhythm with a normal QRS complex, an isoelectric ST segment, a QTc duration within the normal range, and no pathological Q waves. The results for troponins, electrolytes, biochemistry tests, and blood count did not show any clinically significant deviations. It was decided to perform a coronary computed tomography angiography.

The coronary artery calcium score was 0.0, which signified the absence of calcifications in the coronary arteries and excluded significant coronary stenosis with a high degree of confidence [1]. The type of vascularisation showed domination of the left coronary artery. The left main coronary artery (LM) was wide, and the left anterior descending artery (LAD) gave typical diagonal and septal branches with no sign of stenosis. The left circumflex artery (LCx) created marginal branches, showing no pathology either. The right coronary artery (RCA) was divided into three marginal branches with no abnormalities. However, a significant anomaly was found in the additional coronary vessels.

The first was autonomically descending at an acute angle from the Valsalva aortic sinus near the RCA. At the beginning, it travelled inter-arterially between the pulmonary trunk and the aorta, and then into the interventricular septum through the myocardium for a distance of 4.5 cm. It later left the myocardium and ran into the further end of the anterior interventricular groove.

The second vessel branched from the beginning of the RCA just outside the aortic sinus. The course of this coronary artery was ascending around the aorta to its posterior wall before disappearing into the right atrium — which could be the sinus node artery.

The left ventricular ejection fraction was 80%. All valves were working properly, and no excessive pericardial fluid was found. There were no pathological lymph nodes and no sign of any lung disease. Spondylithic changes in the thoracic spine were imaged.

An aberrant coronary artery is a very rare entity; prospective screening data estimates that 0.1–0.2% of the population have this anomaly [2]. An inter-arterial course between the aorta and the pulmonary artery is called malignant because it is the most dangerous, carrying a high risk of sudden cardiac death in otherwise healthy and asymptomatic individuals [2, 3]. Currently, patients may undergo surgery as treatment for this condition. This is supported by the guidelines for the management of adults with congenital heart disease [4]. On the other hand,, the retro-aortic run of such an artery is considered to be benign. Whether congenital coronary artery fistulae should be treated remains controversial, and the decision depends upon the symptoms or whether the shunt is haemodynamically relevant. But it may still have some influence on survival [5].

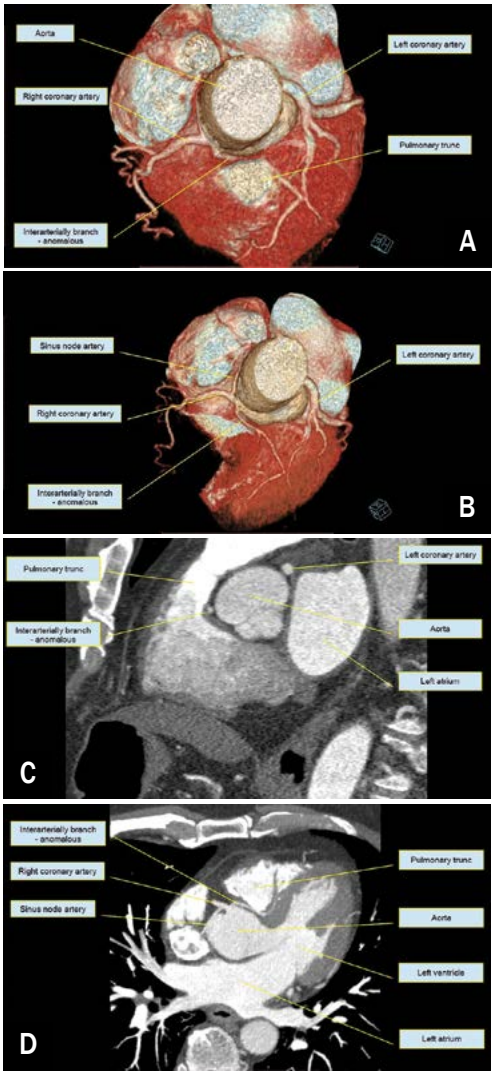


Figure 1. Anomalous coronary artery in cardiac computed tomography: **A.** Volume rendering technique (VRT) reconstruction — view from above; **B.** VRT reconstruction — view from above. The pulmonary trunk has been removed for better visualisation of the inter-arterial anomaly; **C.** Multiplanar reformated (MPR) reconstruction — sagittal view; **D.** Maximum intensity projection (MIP) reconstruction — axial view

Conflict(s) of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Konieczyńska M, Tracz W, Pasowicz M, et al. Use of coronary calcium score in the assessment of atherosclerotic lesions in coronary arteries. Kardiol Pol. 2006; 64(10): 1073–9; discussion 1080, indexed in Pubmed: 17089239.
2. Peñalver JM, Mosca RS, Weitz D, et al. Anomalous aortic origin of coronary arteries from the opposite sinus: a critical appraisal of risk. BMC Cardiovasc Disord. 2012; 12: 83, doi: 10.1186/1471-2261-12-83, indexed in Pubmed: 23025810.
3. Wu GR, Saini A, Ahmed I, et al. Interarterial course of anomalous right coronary artery: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Radiol Case Rep. 2017; 12(4): 664–667, doi: 10.1016/j.radcr.2017.06.006, indexed in Pubmed: 29484044.
4. Stout KK, Daniels C, Aboulhosn J, et al. 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease. J Am Coll Cardiol. 2019; 73(12): e81–e192, doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1029.
5. Click RL, Holmes DR, Vlietstra RE, et al. Anomalous coronary arteries: location, degree of atherosclerosis and effect on survival — a report from the Coronary Artery Surgery Study. J Am Coll Cardiol. 1989; 13(3): 531–537, doi: 10.1016/0735-1097(89)90588-3, indexed in Pubmed: 2918156.

Address for correspondence: dr hab. n. med. Paweł Gać, Ośrodek Diagnostyki Obrazowej, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny, ul. Weigla 5, 50–981 Wrocław, Poland, phone +48 26 16 60 480, e-mail: pawelgac@interia.pl

Folia Cardiologica 2019
tom 14, nr 5, strony 510–515
DOI: 10.5603/FC.2019.0103
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2353–7752

Sakubitril/walsartan dla pacjenta z ostrą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory w okresie przedwypisowym — im wcześniej, tym lepiej

Sacubitril/valsartan predischarge for patient in acute heart failure with reduced ejection fraction of left ventricle — the earlier, the better

Małgorzata Lelonek

Zakład Kardiologii Nieinwazyjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Stanowisko eksperckie Asocjacji Niewydolności Serca Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2019 roku wskazuje, że rozpoczęcie terapii lekiem sakubitril/walsartan można rozważyć zamiast inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE) czy antagonisty receptora AT_1 dla angiotensyny II u chorych hospitalizowanych z powodu ostrej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF) (*de novo* lub zaostrzenia przewlekłej HF) w celu poprawy rokowania w okresie krótkoterminowym i ułatwienia prowadzenia leczenia (uniknięcie leczenia inhibitorem ACE z zasadą zwiększania dawek i zamiany na antagonistę receptora AT_1 dla angiotensyny II i inhibitora neprylizyny [ARNI]). Stanowisko to opiera się na wynikach dwóch opublikowanych badań — TRANSITION oraz PIONEER-HF. W poniższym artykule przedstawiono dane z tych badań.

Słowa kluczowe: sakubitril/walsartan, ostra niewydolność serca, HFrEF, okres przedwypisowy

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 510–515

Od ogłoszenia ostatnich wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society Cardiology*) dotyczących niewydolności serca (HF, *heart failure*) w 2016 roku pojawiły się nowe dane pochodzące z kolejnych badań z zastosowaniem leku sakubitril/walsartan, wskazujące na korzyści kliniczne z terapii tym lekiem w coraz szerszej populacji chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*).

Badanie TRANSITION jest wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą otwartej próby w grupach równoległych służącym porównaniu dwóch sposobów leczenia sakubitrilem/walsartanem u pacjentów z HFrEF hospitalizowanych z powodu epizodu ostrej niewydolności serca (AHF, *acute heart failure*) [1]. Celem tego badania było wykazanie bezpieczeństwa zastosowania sakubitrilu/walsartanu i tolerancji wczesnego włączenia leku u pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej HFrEF, którzy zostali ustabilizowani hemodynamicznie. Do badania włączeni byli pacjenci zarówno z występującą wcześniej lub nowo rozpoznaną (*de novo*) HF.

Badanie było prowadzone wśród pacjentów przyjmujących przed przyjęciem do szpitala inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) lub antagonistę receptora AT_1 dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin II type 1 receptor blocker*) w dowolnej dawce lub nieleczonych wcześniej inhibitorem ACE/ARB.

Kryteria włączenia do badania TRANSITION przedstawiono w tabeli 1.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Małgorzata Lelonek FESC, FHFA, Zakład Kardiologii Nieinwazyjnej, Katedra Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeromskiego 113, 90–549 Łódź, tel. 42 639 35 71, faks 42 639 37 30, e-mail: malgorzata.lelonek@umed.lodz.pl

Tabela 1. Kryteria włączenia do badania TRANSITION (źródło [1])

Mężczyźni lub kobiety w wieku ≥ 18 lat
Hospitalizowani z powodu epizodu AHF uznanego za rozpoznanie zasadnicze
Rozpoznanie HF II–IV klasy wg NYHA i obniżona EF w badaniach przesiewowych
LVEF ≤ 40% w badaniach przesiewowych*
Pacjenci, u których nie stosowano dożylnych leków rozszerzających naczynia (z wyjątkiem azotanów) ani dożylnych leków inotropowych w okresie od wystąpienia AHF do randomizacji
Ustabilizowani (podczas hospitalizacji) od ≥ 24 h, którzy spełniali następujące kryteria: • brak potrzeby dożylnego podawania diuretyków w okresie ostatnich 24 h • SBP ≥ 110 mm Hg od ≥ 6 h poprzedzających randomizację
Spełnianie 1 z następujących kryteriów: • przyjmowanie inhibitora ACE lub ARB w dowolnej dawce przed przyjęciem do szpitala • nieleczenie wcześniej inhibitorem ACE/ARB oraz nieleczenie inhibitorem ACE/ARB w okresie ≥ 4 tyg. poprzedzających przyjęcie

*Jeśli nie oceniono w badaniach przesiewowych, to wynik EF ≤ 40% w dowolnym pomiarze wykonanym lokalnie w okresie ostatnich 12 miesięcy; AHF (*acute heart failure*) — ostra niewydolność serca; HF (*heart failure*) — niewydolność serca; NYHA — *New York Heart Association*; EF (*ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — konwertaza angiotensyny; ARB (*angiotensin II type 1 receptor blocker*) — antagonista receptora AT_1 dla angiotensyny II

Oceniano dwie strategie rozpoczęcia terapii lekiem sakubitril/walsartan:

— co najmniej 12 godzin przed wypisaniem ze szpitala (*predischarge*) oraz
— 1–14 dni po wypisaniu ze szpitala (*postdischarge*).

Pierwszorzędowym punktem końcowym było osiągnięcie dawki docelowej sakubitrilu/walsartanu 97/103 mg 2 razy/dobę w 10. tygodniu po randomizacji w grupach, w których leczenie włączono przed wypisaniem i po wypisaniu ze szpitala.

Drugorzędowe punkty końcowe stanowiły:

— osiągnięcie i utrzymanie dawki sakubitrilu/walsartanu 49/51 mg lub 97/103 mg 2 razy/dobę przez co najmniej 2 tygodnie prowadzące do 10. tygodnia po randomizacji (niezależnie od wcześniejszego czasowego przerwania terapii lub zmniejszenia dawki w okresie leczenia);
— osiągnięcie i utrzymanie dowolnej dawki sakubitrilu/walsartanu przez co najmniej 2 tygodnie prowadzące do tygodnia 10. po randomizacji;
— odstawienie sakubitrilu/walsartanu na stałe z powodu działań niepożądanych w 10-tygodniowym okresie obserwacji.

Charakterystykę populacji badania TRANSITION przedstawiono w tabeli 2.

Pierwszorzędowy i drugorzędowe punkty końcowe dotyczące dawki leku osiągnięto u porównywalnego odsetka pacjentów, u których leczenie włączono przed

Tabela 2. Charakterystyka populacji badania TRANSITION (źródło [1])

Oceniane parametry	Przed wypisaniem n = 497	Po wypisaniu n = 496	Ogółem n = 993
Wiek (średnia) [lata]	66,7	66,9	66,8
Płeć męska, n (%)	372 (74,8)	373 (75,2)	745 (75,0)
Rasa biała, n (%)	484 (97,4)	480 (96,8)	964 (97,1)
BMI [kg/m^2], mediana (min.–maks.)	27,9 (17,6–58,8)	28,8 (17,1–80,9)	28,4 (17,1–80,9)
LVEF (%), średnia ± SD	28,63 ± 7,49	28,94 ± 7,62	28,79 ± 7,55
Klasa wg NYHA			
Klasa I, n (%)	0 (0,0)	3 (0,6)	3 (0,3)
Klasa II, n (%)	321 (64,6)	315 (63,5)	636 (64,0)
Klasa III, n (%)	167 (33,6)	172 (34,7)	339 (34,1)
Klasa IV, n (%)	7 (1,4)	5 (1,0)	12 (1,2)
SBP [mm Hg], średnia ± SD	124 ± 13,7	124 ± 14,1	124 ± 13,9
eGFR [ml/min/1,73 m^2], średnia ± SD	62 ± 20,5	62 ± 19,4	62 ± 20,0
HF o etiologii niedokrwiennej, n (%)	219 (44,1)	239 (48,2)	458 (46,1)

n — liczba pacjentów; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; NYHA — *New York Heart Association*; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; HF (*heart failure*) — niewydolność serca

wypisaniem ze szpitala i po wypisaniu, niezależnie od leczenia przez hospitalizacją (inhibitor ACE lub ARB, bez leczenia inhibitorem ACE/ARB). U około połowy pacjentów z HFrEF ustabilizowanych po epizodzie AHF osiągnięto dawkę docelową wynoszącą 97/103 mg sakubitrilu/walsartanu 2 razy/dobę w tygodniu 10. Ponad 86% pacjentów w obu grupach przyjmowało dowolną dawkę leku przez 2 tygodnie lub dłużej, bez przerw w leczeniu w trakcie 10 tygodni obserwacji.

Lek był dobrze tolerowany; najczęstszym działaniem niepożądanym było niedociśnienie, które występowało u 12,1% chorych poddanych strategii *predischarge* i u 9% poddanych strategii *postdischarge* (p = 0,123). Z powodu działań niepożądanych leczenie przerwano na stałe u 7,3% chorych oraz u 4,9%, odpowiednio w grupach *pre-* i *postdischarge* (p = 0,117).

W badaniu TRANSITION udokumentowano, że włączenie sakubitrilu/walsartanu wcześnie po epizodzie AHF w trakcie hospitalizacji lub krótko po wypisaniu ze szpitala było wykonalne i dobrze tolerowane u szerokiej populacji pacjentów z HFrEF.

W badaniu TRANSITION wśród pacjentów rozpoczynających leczenie sakubitrilem/walsartanem **predischarge stwierdzono istotne obniżenie o 28% stężeń N-końcowego fragmentu propetydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide***) liczone jako średnia geometryczna [GMR *geometric mean ratio*] w momencie wypisania w porównaniu z punktem początkowym (0,718; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,677–0,762; p < 0,0001) [2]. Natomiast w grupie pacjentów ***postdischarge***, którzy byli początkowo leczeni lekami stanowiącymi standardową terapię w HFrEF, nie wykazano istotnych zmian stężenia NT-proBNP (GMR 0,966; 95% CI: 0,905–1,031; p = 0,293). W momencie wypisu pacjenta ze szpitala różnica między analizowanymi grupami chorych (*predischarge vs. postdischarge*) była istotna statystycznie dla stężenia NT-proBNP (p < 0,001). Rozpoczęcie stosowania sakubitrilu/walsartanu w szpitalu wiązało się również z **istotnym obniżeniem stężeń wysokoczułej troponiny T (hsTnT, *high-sensitivity troponin T*)** od punktu początkowego do wypisania ze szpitala dla chorych *predischarge*, lecz nie dla chorych *postdischarge* na standardowej terapii HFrEF. Dalsze obniżenie od punktu początkowego stwierdzono w obu badanych grupach dla obu biomarkerów w tygodniach 4. oraz 10. i nie było istotnych różnic pomiędzy grupami *predischarge* oraz *postdischarge* [2].

Rozpoczęcie terapii lekiem sakubitril/walsartan w okresie przedwypisowym u pacjentów hospitalizowanych z powodu AHF po uzyskaniu stabilizacji hemodynamicznej wiąże się z wczesną i długotrwałą poprawą dotyczącą biomarkerów naprężenia ścian serca oraz uszkodzenia mięśnia sercowego, wskazując na patofizjologiczne korzyści w szerokiej grupie osób z HFrEF.

Kolejnym badaniem z zastosowaniem sakubitrilu/walsartanu w populacji chorych z AHF jest **PIONEER-HF** [3]. Najważniejsze kryteria włączenia do tego badania obejmowały:

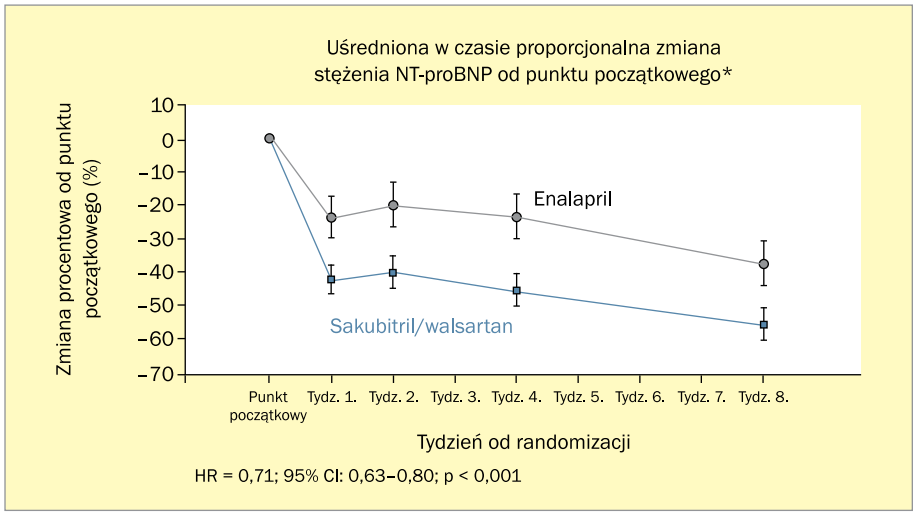
- hospitalizację z powodu AHF (*de novo* ok. 1/3 populacji, 2/3 populacji zaostrzenie przewlekłej HF);
- LVEF nieprzekraczająca 40% w ostatnich 6 miesiącach;
- stężenie NT-proBNP nie mniejsze niż 1600 pg/ml lub peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) nie mniejsze niż 400 pg/ml;
- stabilizacja hemodynamiczna podczas hospitalizacji definiowana jako:
  - skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP, *systolic blood pressure*) większe lub równe 100 mm Hg w ostatnich 6 godzinach; bez objawowego niedociśnienia tętniczego,
  - niezwiększanie dawek dożylnych leków moczopędnych w ostatnich 6 godzinach,
  - niestosowanie dożylnych leków rozszerzających naczynia w ostatnich 6 godzinach,
  - niestosowanie dożylnych leków inotropowych w ostatnich 24 godzinach.

Charakterystykę populacji zawarto w tabeli 3.

Tabela 3. Charakterystyka populacji badania PIONEER-HF (źródło [3])

Oceniany parametr	Sakubitril/walsartan (n = 440)	Enalapril (n = 441)
Wiek (lata)	61 (50,5–71)	63 (54–72)
Kobiety (%)	25,7	30,2
Rasa czarna (%)	35,9	35,8
Wcześniejsze rozpoznanie HF (%)	67,7	63,0
LVEF (%), mediana (25., 75.)	24 (18–30)	25 (20–30)
Skurczowe ciśnienie tętnicze, mediana (25., 75.) [mm Hg]	118 (110–133)	118 (109–132)
Stężenia NT-proBNP, mediana (25., 75.) [pg/ml] w momencie randomizacji	2883 (1610–5403)	2536 (1363–4917)
Leczenie inhibitorem ACE/ARB (%)	47,3	48,5
Leki blokujące aktywność receptorów beta-adrenergicznych (%)	59,6	59,6

n — liczba pacjentów; HF (*heart failure*) — niewydolność serca; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — konwertaza angiotensyny; NT-proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) — N-końcowy fragment propetydu natriuretycznego typu B; ARB (*angiotensin II type 1 receptor blocker*) — antagonista receptora AT_1 dla angiotensyny II



Rycina 1. Wyniki badania PIONEER-HF w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (na podstawie [3]); *procentowa (%) zmiana od punktu początkowego do średniej wartości w tygodniach 4. i 8.; NT-proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) — N-końcowy fragment propetydu natriuretycznego typu B; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

Komparatorem w tym badaniu, podobnie jak w PARADIGM-HF, był enalapril w dawce 10 mg podawany 2 razy/ /dobę. Obserwacja obejmowała 8 tygodni.

W badaniu PIONEER-HF oceniano:

— **pierwszorzędowy punkt końcowy** — uśrednioną w czasie proporcjonalną zmianę stężenia NT-proBNP od punktu początkowego do tygodni 4. i 8.;
— **bezpieczeństwo terapii:**
  • pogorszenie czynności nerek,
  • hiperkaliemię,
  • objawowe niedociśnienie tętnicze,
  • obrzęk naczynioruchowy;
— **eksploracyjne kliniczne miary oceny: złożony punkt końcowy** obejmujący poważne zdarzenia kliniczne: zgon, hospitalizację z powodu HF, konieczność wszczepienia systemu wspomagającego czynność lewej komory (LVAD, *left ventricular assist device*) lub umieszczenie na liście osób oczekujących na przeszczepienie serca.

W trakcie 8 tygodni obserwacji dla chorych leczonych lekiem sakubitril/walsartan udokumentowano wczesne oraz istotnie większe obniżenie stężenia NT-proBNP (ryc. 1) oraz redukcję wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego poważne zdarzenia kliniczne w porównaniu do chorych leczonych enalaprilem (ryc. 2) [3].

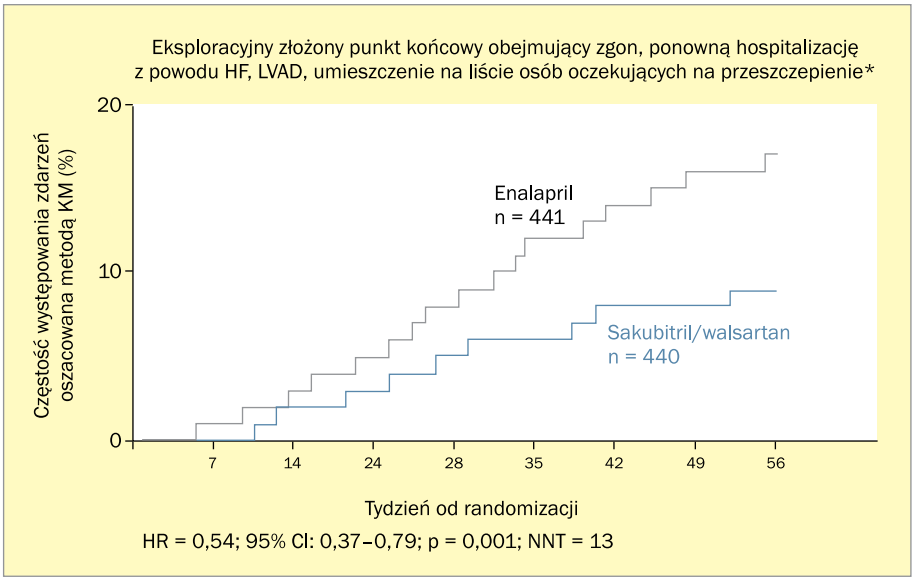
Lek był dobrze tolerowany; spośród działań niepożądanych najczęściej zarejestrowano objawowe niedociśnienie tętnicze (15% leczonych sakubitrilem/walsartanem *vs.* 12,7% leczonych enalaprilem), pogorszenie czynności nerek (13,6% leczonych sakubitrilem/walsartanem *vs.* 14,7% leczonych enalaprilem) oraz hiperkaliemię (11,6% leczonych sakubitrilem/walsartanem *vs.* 9,6% leczonych enalaprilem) i epizody obrzęku naczynioruchowego u pojedynczych chorych (0,2% leczonych sakubitrilem/walsartanem *vs.* 1,4% leczonych enalaprilem).

Rozpoczęcie terapii lekiem sakubitril/walsartan w okresie przedwypisowym u pacjentów hospitalizowanych z powodu AHF po uzyskaniu stabilizacji hemodynamicznej jest bezpieczne i wpływa korzystnie na obniżenie biomarkerów naprężenia ścian serca oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń klinicznych.

Mimo ograniczeń obu badań, które zostały omówione w oryginalnych publikacjach, wyniki badań TRANSITION i PIONEER-HF stanowią podstawę do rozszerzenia zastosowań leku sakubitril/walsartan w HFrEF.

Podsumowanie

Wyniki badań TRANSITION oraz PIONEER-HF udokumentowały korzyści z rozpoczęcia terapii lekiem sakubitril/ /walsartan dla pacjentów z HFrEF będących w okresie przedwypisowym z powodu AHF. Okres przedwypisowy oraz pierwsze miesiące po zakończeniu hospitalizacji z powodu AHF należą do *vulnerable phase*. *Vulnerable phase* charakteryzuje się wysokim ryzykiem zgonów, rehospitalizacji z powodu zaostrzeń HF oraz nadmierną aktywacją neurohormonalną [4, 5]. Zgodnie z protokołem badań, by **rozpocząć terapię lekiem sakubitril/walsartan, konieczne jest uzyskanie stabilności hemodynamicznej pacjenta podczas hospitalizacji, tj. przez co najmniej 6 godzin bez podaży dożylnej leków moczopędnych i rozszerzających naczynia oraz 24 godziny bez podawania**



Rycina 2. Wyniki badania PIONEER-HF w zakresie eksploracyjnego złożonego punktu końcowego (na podstawie [3]); *za częstość występowania eksploracyjnego punktu końcowego, obejmującego poważne zdarzenia kliniczne, odpowiadało obniżenie ryzyka zgonu oraz częstości ponownych hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HF, *heart failure*); LVAD (*left ventricular assist device*) — system wspomagający czynność lewej komory; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; NNT (*number needed to treat*) — liczba osób, którą trzeba leczyć, aby uniknąć jednego zdarzenia; n — liczba pacjentów

dożylnych leków inotropowych, dodatkowo z SBP wynoszącym co najmniej 100 mm Hg bez objawowego niedociśnienia tętniczego.

Wyniki badań TRANSITION oraz PIONEER-HF uwzględniono w stanowisku eksperckim Asocjacji Niewydolności Serca ESC z 2019 roku [6], w którym wskazuje się, że **rozpoczęcie terapii lekiem sakubitril/walsartan można rozważyć zamiast inhibitora ACE czy ARB u chorych hospitalizowanych z ostrymi objawami HF (*de novo* lub zaostrzenie przewlekłej HF)** w celu poprawy rokowania w okresie krótkoterminowym i ułatwienia prowadzenia leczenia (uniknięcie leczenia inhibitorem ACE z zasadą zwiększania dawek i zamiany na antagonistę receptora AT_1 dla angiotensyny II i inhibitora neprylizyny [ARNI, *angiotensin receptor neprilysin inhibitor*]). Rozpoczęcie terapii lekiem sakubitril/walsartan nie wymaga oznaczenia NT-proBNP, ponieważ chory w okresie przedwypisowym należy do grupy wysokiego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Konflikt interesów

Udział w badaniach klinicznych z LCZ696.

Abstract

Based on results of trials TRANSITION and PIONIEER-HF the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology reported an expert consensus 2019 that the initiation of sacubitril/valsartan rather than an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or an angiotensin II type 1 receptor blocker may be considered for patients hospitalized with new-onset heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) or decompensated chronic HFrEF to reduce the short-term risk of adverse events and to simplify management by avoiding the need to titrate ACE inhibitors first and then switch to angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI). The paper described the new data from the two trials TRANSITION and PIONIEER-HF.

Key words: sacubitril/valsartan, acute heart failure, HFrEF, predischarge

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 510–515

Piśmiennictwo

1. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. Eur J Heart Fail. 2019; 21(8): 998–1007, doi: 10.1002/ejhf.1498, indexed in Pubmed: 31134724.
2. Pascual-Figal D, Senni M, Belohlavek J, et al. Short-term effect on cardiac biomarkers of initiation of sacubitril/valsartan in hospitalized patients with heart failure and reduced ejection fraction: results of the TRANSITION study. Poster [Su2183] presented at AHA Congress 2018, Chicago, USA.
3. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. N Engl J Med. 2019; 380(6): 539–548, doi: 10.1056/NEJMoa1812851, indexed in Pubmed: 30415601.
4. Matyjas K, Lelonek M. Pacjent z niewydolnością serca w okresie vulnerable phase. Folia Cardiol. 2018; 13(1): 71–78, doi: 10.5603/fc.2018.0014.
5. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, et al. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. Nat Rev Cardiol. 2015; 12(4): 220–229, doi: 10.1038/nrcardio.2015.14, indexed in Pubmed: 25666406.
6. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2019 [Epub ahead of print], doi: 10.1002/ejhf.1531, indexed in Pubmed: 31129923.

Folia Cardiologica 2019
vol. 14, no. 5, pages 516–521
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2353–7752

Sacubitril/valsartan predischarge for patient in acute heart failure with reduced ejection fraction of left ventricle — the earlier, the better

Sakubitril/walsartan dla pacjenta z ostrą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory w okresie przedwypisowym — im wcześniej, tym lepiej

Małgorzata Lelonek

Department of Noninvasive Cardiology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Lelonek M. Sakubitril/walsartan dla pacjenta z ostrą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory w okresie przedwypisowym — im wcześniej, tym lepiej. Folia Cardiol. 2019; 14(5): 511–516.
DOI: 10.5603/FC.2019.0103. Należy cytować wersję pierwotną

Abstract

Based on the results of the TRANSITION and PIONEER-HF trials, the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology has reported an expert consensus in 2019 that the initiation of sacubitril/valsartan, rather than an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor or an angiotensin II type 1 receptor blocker, may be considered for patients hospitalised with new-onset heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) or decompensated chronic HFrEF to reduce the short-term risk of adverse events and to simplify management by avoiding the need to titrate ACE inhibitors first, and then switch to an angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI). This paper describes the new data from the two trials, TRANSITION and PIONEER-HF.

Key words: sacubitril/valsartan, acute heart failure, HFrEF, predischarge

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 516–521

Since the announcement in 2016 of the latest guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) on heart failure (HF), new data has emerged from subsequent studies using the drug sacubitril/valsartan, indicating the clinical benefits of this drug in an ever-wider population of patients in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF).

The **TRANSITION study** is a multi-centre, randomised, open-label, parallel-group study that compares two strategies of treatment with sacubitril/valsartan in patients with HFrEF who were hospitalised due to acute heart failure (AHF) [1].

The purpose of this study was to demonstrate the safety of sacubitril/valsartan and the tolerance of early incorporation of the drug in patients hospitalised owing to acute HFrEF who were stabilised haemodynamically. The study included patients with pre-existing or newly diagnosed (*de novo*) HF.

The study was conducted among patients taking an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor or an angiotensin II type 1 receptor blocker (ARB) at any dose before admission to hospital or patients who were previously not treated with an ACE inhibitor/ARB.

Address for correspondence: Małgorzata Lelonek Professor, MD, PhD, FESC, FHFA, Zakład Kardiologii Nieinwazyjnej, Katedra Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeromskiego 113, 90–549 Łódź, Poland, phone 42 639 35 71, fax 42 639 37 30, e-mail: malgorzata.lelonek@umed.lodz.pl

Table 1. Inclusion criteria for the TRANSITION study (source [1])

Men or women aged ≥ 18
Hospitalised due to an episode of AHF recognised as the primary diagnosis
NYHA class II–IV HF diagnosis with reduced EF in screening tests
LVEF ≤ 40% in screening tests*
Patients who did not receive intravenous vasodilators (except nitrates) or intravenous inotropic drugs in the period between the occurrence of AHF and randomisation
Patients stabilised (during hospitalisation) for ≥ 24 h, meeting the following criteria: • no need for intravenous use of diuretics in the last 24 h • SBP ≥ 110 mm Hg from ≥ 6 h prior to randomisation
Meeting one of the following criteria: • taking an ACE inhibitor or an ARB at any dose before being admitted to hospital • patients previously not treated with an ACE inhibitor/ARB or not treated with an ACE inhibitor/ARB during ≥ 4 weeks prior to admission

*If not screened, EF ≤ 40% in any measurement taken locally over the last 12 months; AHF — acute heart failure; HF — heart failure; NYHA — New York Heart Association; EF — ejection fraction; LVEF — left ventricular ejection fraction; SBP — systolic blood pressure; ACE — angiotensin-converting enzyme; ARB — angiotensin II type 1 receptor blocker

The inclusion criteria for the TRANSITION study are presented in Table 1.

Two strategies for initiating sacubitril/valsartan treatment were evaluated:

— at least 12 hours before discharge from hospital (*predischarge*) and
— 1–14 days after discharge from hospital (*postdischarge*).

The primary endpoint was reaching the target dose of sacubitril/valsartan at 97/103 mg twice a day during week 10 after randomisation in groups in which the treatment was initiated prior to discharge and after discharge from the hospital.

Secondary endpoints were:

— reaching and maintaining a dose of sacubitril/valsartan at 49/51 mg or 97/103 mg dose twice a day for at least two weeks leading to week 10 after randomisation (irrespective of any earlier temporary discontinuation of the treatment or dose reduction during the treatment period);
— reaching and maintaining any dose of sacubitril/valsartan for at least two weeks leading to week 10 after randomisation;
— permanent discontinuation of sacubitril/valsartan due to adverse reactions over a 10-week follow-up period.

The characteristics of the TRANSITION study population are shown in Table 2.

Primary and secondary dose endpoints were achieved in a comparable percentage of patients whose treatment was initiated before and after discharge, regardless of treatment prior to hospitalisation (ACE inhibitor or ARB, with no ACE inhibitor/ARB treatment). About half of HFrEF patients stabilised after an AHF episode reached a target dose of

Table 2. Characteristics of the TRANSITION study population (source [1])

Assessed parameters	Before discharge N = 497	After discharge N = 496	Total N = 993
Age (average) [years]	66.7	66.9	66.8
Male, N [%]	372 (74.8)	373 (75.2)	745 (75.0)
Caucasian, N [%]	484 (97.4)	480 (96.8)	964 (97.1)
BMI [kg/m^2], median (min–max)	27.9 (17.6–58.8)	28.8 (17.1–80.9)	28.4 (17.1–80.9)
LVEF [%], mean ± SD	28.63 ± 7.49	28.94 ± 7.62	28.79 ± 7.55
Class according to NYHA			
Class I, N [%]	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.3)
Class II, N [%]	321 (64.6)	315 (63.5)	636 (64.0)
Class III, N [%]	167 (33.6)	172 (34.7)	339 (34.1)
Class IV, N [%]	7 (1.4)	5 (1.0)	12 (1.2)
SBP [mm Hg], mean ± SD	124 ± 13.7	124 ± 14.1	124 ± 13.9
eGFR [ml/min/1.73 m^2], mean ± SD	62 ± 20.5	62 ± 19.4	62 ± 20.0
HF with ischaemic aetiology, N [%]	219 (44.1)	239 (48.2)	458 (46.1)

N — number of patients; BMI — body mass index; LVEF — left ventricular ejection fraction; SD — standard deviation; NYHA — New York Heart Association; SBP — systolic blood pressure; eGFR — estimated glomerular filtration rate; HF — heart failure

97/103 mg of sacubitril/valsartan two times/day during week 10. More than 86% of the patients in both groups took any dose of the drug for two weeks or more without any discontinuation of the treatment during 10 weeks of observation.

The drug was well tolerated; hypotension was the most common adverse reaction, which occurred in 12.1% of patients subjected to the predischarge strategy and 9% of patients subjected to the postdischarge strategy (p = 0.123). Due to adverse reactions, treatment was permanently discontinued in 7.3% of patients and 4.9% in the pre- and postdischarge groups, respectively (p = 0.117).

The TRANSITION study documented that the initiation of sacubitril/valsartan soon after an AHF episode during hospitalisation or shortly after discharge from hospital was feasible and well tolerated in a wide population of patients with HFrEF.

In the TRANSITION study, among the patients starting treatment with sacubitril/valsartan **predischarge, a significant 28% reduction in the concentration of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP)** was found as geometric mean ratio at the time of discharge compared to the starting point [0.718, 95% confidence interval (CI): 0.677–0.762, p < 0.0001] [2]. In contrast, in the group of **postdischarge** patients, who were initially treated with standard therapy drugs in HFrEF, there were no significant changes in the NT-proBNP concentration (GMR 0.966, 95% CI: 0.905–1.031, p = 0.293). At the time of discharge from the hospital, the difference between the analysed groups of patients (*predischarge vs. postdischarge*) was statistically significant in terms of the NT-proBNP concentration (p < 0.001). The use of sacubitril/valsartan during hospitalisation was also associated with **a significant reduction in the levels of high-sensitivity troponin T (hsTnT)** from the starting point to discharge from the hospital for predischarge patients, but not for postdischarge patients on a standard HFrEF treatment. A further decrease from the starting point was found in both examined groups for both biomarkers in weeks 4 and 10 with no significant differences between the predischarge versus postdischarge groups [2].

The initiation of predischarge treatment with sacubitril/valsartan in patients hospitalised due to AHF after achieving haemodynamic stability is associated with early and long-term improvement in biomarkers of cardiac wall stress and myocardial damage, indicating pathophysiological benefits in a wide group of people with HFrEF.

PIONEER-HF is another study using sacubitril/valsartan in a population of patients with AHF [3]. The most important criteria for inclusion in the study were:

- hospitalisation due to AHF (*de novo* about 1/3 of the population, 2/3 of the population exacerbation of chronic HF);
- LVEF not exceeding 40% in the last six months;
- concentration of NT-proBNP not less than 1,600 pg/mL or B-type natriuretic peptide (BNP) not less than 400 pg/mL;
- haemodynamic stabilisation during hospitalisation defined as:
  - systolic blood pressure (SBP) greater than or equal to 100 mm Hg in the last six hours; without symptomatic hypotension,
  - no increase in the dose of intravenous diuretics in the last six hours,
  - no use of any intravenous vasodilators in the last six hours,
  - not use of any intravenous inotropic drugs in the last 24 hours.

The characteristics of the population are shown in Table 3.

Table 3. Characteristics of the PIONEER-HF study population (source [3])

Assessed parameters	Sacubitril/valsartan (N = 440)	Enalapril (N = 441)
Age [years]	61 (50.5–71)	63 (54–72)
Women [%]	25.7	30.2
African origin [%]	35.9	35.8
Prior HF diagnosis [%]	67.7	63.0
LVEF [%], median (25., 75.)	24 (18–30)	25 (20–30)
Systolic blood pressure, median (25., 75.) [mm Hg]	118 (110–133)	118 (109–132)
NT-proBNP concentrations, median (25., 75.) [pg/mL] at the time of randomisation	2,883 (1,610–5,403)	2,536 (1,363–4,917)
ACE inhibitor/ARB treatment [%]	47.3	48.5
Drugs blocking beta-adrenoreceptor activity [%]	59.6	59.6

N — number of patients; HF — heart failure; LVEF — left ventricular ejection fraction; ACE — angiotensin-converting enzyme; NT-proBNP — N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; ARB — angiotensin II type 1 receptor blocker

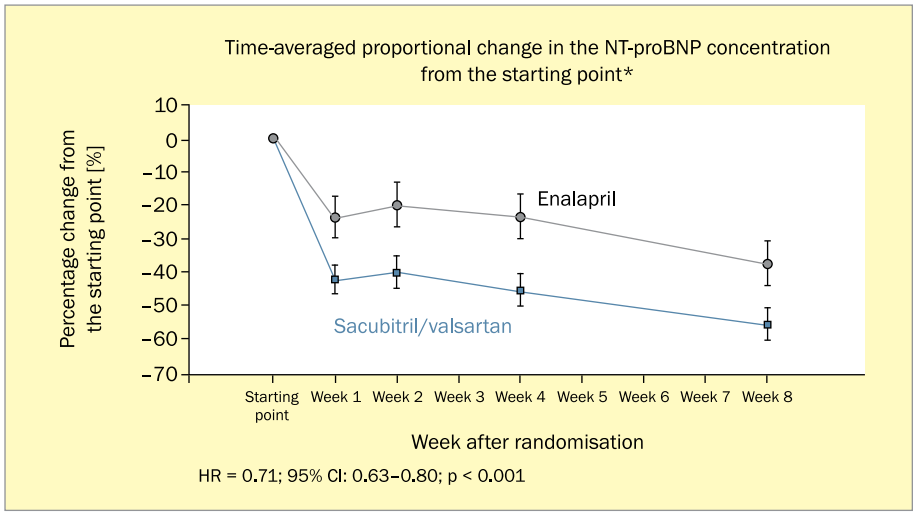


Figure 1. Results of the PIONEER-HF study in terms of the primary endpoint (based on [3]); *percentage (%) change from the starting point to the mean value during weeks 4 and 8; NT-proBNP — N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; HR — hazard ratio; CI — confidence interval

The comparator in this study, as in the PARADIGM-HF trial, was 10 mg enalapril administered twice a day. The follow-up comprised eight weeks.

The PIONEER-HF study evaluated:

— **the primary endpoint** — time-averaged proportional change in the concentration of NT-proBNP from the starting point to weeks 4 and 8;

— **treatment safety:**
  - worsening of kidney function,
  - hyperkalemia,
  - symptomatic hypotension,
  - angioedema;

— **exploratory clinical evaluation measures: composite endpoint** including major clinical events: death, hospitalisation due to HF, the need to implant a left ventricular assist device (LVAD) or listing for a heart transplant.

During the eight weeks of observation, early and significantly greater reductions in NT-proBNP (Figure 1), and a reduction of endpoints of serious clinical events compared to patients treated with enalapril were documented in the case of patients treated with sacubitril/valsartan (Figure 2) [3].

The drug was well tolerated; among the most common adverse reactions were symptomatic hypotension (15% of patients treated with sacubitril/valsartan vs. 12.7% of patients treated with enalapril), worsening of renal function (13.6% of patients treated with sacubitril/valsartan vs. 14.7% of patients treated with enalapril), and hyperkalemia (11.6% of those treated with sacubitril/valsartan vs. 9.6% of those treated with enalapril) and episodes of angioedema in individual patients (0.2% of those treated with sacubitril/valsartan vs. 1.4% of those treated with enalapril).

It is safe to initiate predischarge treatment with sacubitril/valsartan in patients hospitalised due to AHF after reaching haemodynamic stabilisation. It has a positive effect on lowering biomarkers of cardiac wall tension and it reduces the risk of serious clinical events.

Despite the limitations of both studies, which were discussed in the original publications, the results of the TRANSITION and PIONEER-HF studies provide the basis for extending the use of sacubitril/valsartan in HFrEF.

Conclusion

The results of the TRANSITION and PIONEER-HF studies documented the benefits of initiating treatment with sacubitril/valsartan in patients with HFrEF in the predischarge period due to AHF. The predischarge period and the first few months after the end of hospitalisation due to AHF belong to the vulnerable phase. The vulnerable phase is characterised by a high risk of death, prehospitalisation owing to HF exacerbations and excessive neurohormonal activation [4, 5]. According to the study protocols, **to initiate treatment with sacubitril/valsartan it is necessary to achieve haemodynamic stability of a patient during hospitalisation, *i.e.* for at least six hours without the administration of intravenous diuretics and vasodilators, and 24 hours without the administration of intravenous inotropic drugs, with an additional SBP of at least 100 mm Hg without any symptomatic hypotension.**

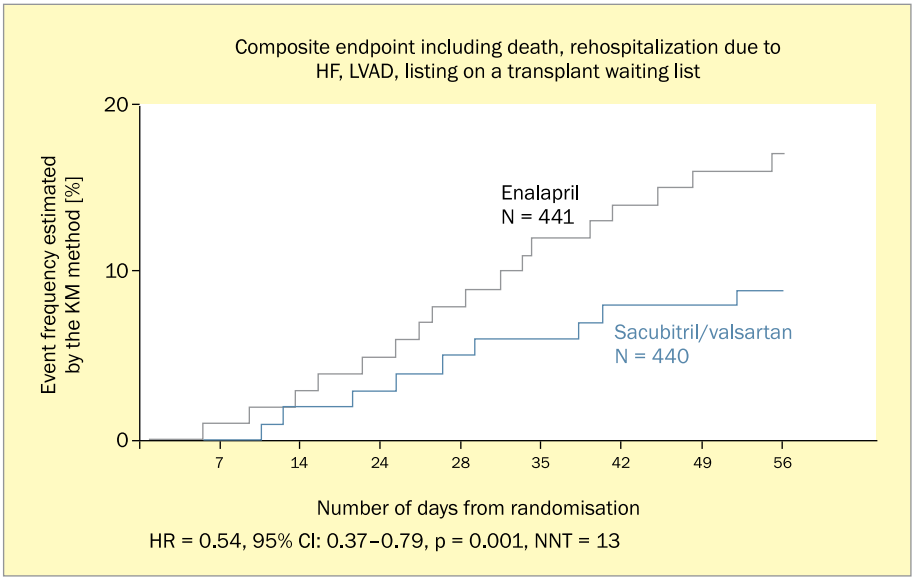


Figure 2. Results of the PIONEER-HF study in the exploratory composite endpoint (based on [3]); *the incidence of the exploratory endpoint, including major clinical events, were associated with a reduction in the risk of death and the frequency of re-hospitalisations due to heart failure (HF); LVAD — left ventricular assist device; HR — hazard ratio; CI — confidence interval; NNT — number needed to treat; N — number of patients

The results of the TRANSITION and PIONEER-HF studies were included in the expert report of the Association of Heart Failure ESC in 2019 [6], which indicates that **the initiation of treatment with sacubitril/valsartan can be considered instead of an ACE inhibitor or ARB in patients hospitalised due to acute HF symptoms (de novo or exacerbation of chronic HF)** to improve prognosis in the short term and facilitate treatment [avoiding ACE inhibitor treatment with the principle of increasing doses and switching to an AT_1 receptor antagonist for angiotensin II and a neprilysin inhibitor (ARNI)].

Initiating treatment with sacubitril/valsartan does not require NT-proBNP to be tested, because the patient in the predischarge period is at high risk of cardiovascular events.

Conflict of interest

Participation in LCZ696 clinical trials.

Streszczenie

Stanowisko eksperckie Asocjacji Niewydolności Serca Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2019 roku wskazuje, że rozpoczęcie terapii lekiem sakubitril/walsartan można rozważyć zamiast inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE) czy antagonisty receptora AT1 dla angiotensyny II u chorych hospitalizowanych z powodu ostrej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF) (*de novo* lub zaostrzenia przewlekłej HF) w celu poprawy rokowania w okresie krótkoterminowym i ułatwienia prowadzenia leczenia (uniknięcie leczenia inhibitorem ACE z zasadą zwiększania dawek i zamiany na antagonistę receptora AT_1 dla angiotensyny II i inhibitora neprylizyny [ARNI]). Stanowisko to opiera się na wynikach dwóch opublikowanych badań — TRANSITION oraz PIONEER-HF. W poniższym artykule przedstawiono dane z tych badań.

Słowa kluczowe: sakubitril/walsartan, ostra niewydolność serca, HFrEF, okres przedwypisowy

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 516–521

References

1. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. Eur J Heart Fail. 2019; 21(8): 998–1007, doi: 10.1002/ejhf.1498, indexed in Pubmed: 31134724.
2. Pascual-Figal D, Senni M, Belohlavek J, et al. Short-term effect on cardiac biomarkers of initiation of sacubitril/valsartan in hospitalized patients with heart failure and reduced ejection fraction: results of the TRANSITION study. Poster [Su2183] presented at AHA Congress 2018, Chicago, USA.
3. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. N Engl J Med. 2019; 380(6): 539–548, doi: 10.1056/NEJMoa1812851, indexed in Pubmed: 30415601.
4. Matyjas K, Lelonek M. Pacjent z niewydolnością serca w okresie vulnerable phase. Folia Cardiol. 2018; 13(1): 71–78, doi: 10.5603//fc.2018.0014.
5. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, et al. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. Nat Rev Cardiol. 2015; 12(4): 220–229, doi: 10.1038/nrcardio.2015.14, indexed in Pubmed: 25666406.
6. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2019 [Epub ahead of print], doi: 10.1002/ejhf.1531, indexed in Pubmed: 31129923.

Folia Cardiologica 2019
tom 14, nr 5, strony 522–526
DOI: 10.5603/FC.2019.0104
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2353–7752

Metody zapobiegania stymulacji nerwu przeponowego u chorych z wszczepionym układem resynchronizującym

Methods of preventing phrenic nerve stimulation in patients with cardiac resynchronisation therapy

Tomasz Wcisło, Jarosław D. Kasprzak

Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Terapia resynchornizująca serca jest uznaną metodą leczenia chorych z zaawansowaną niewydolnością serca, obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, szerokim zespołem QRS i obecnością dyssynchronii skurczu lewej komory mimo optymalnej farmakoterapii. Właściwa kwalifikacja oraz optymalne miejsce implantacji elektrody lewokomorowej mają kluczowe znaczenie w odpowiedzi na zastosowane leczenie. Głównymi problemami, które ograniczają terapię resynchronizującą, są wysoki próg stymulacji elektrody lewokomorowej oraz stymulacja nerwu przeponowego (PNS). Stymulacja nerwu przeponowego występuje nawet u 30% chorych. W niniejszej pracy przedstawiono alternatywne metody unikania PNS na podstawie najnowszych badań klinicznych oraz własnego doświadczenia.

Słowa kluczowe: terapia resynchronizująca serca, niewydolność serca, stymulacja nerwu przeponowego (PNS)

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 522–526

Wprowadzenie

Niewydolność serca (HF, *heart failure*) jest jedną z najczęściej występujących chorób układu sercowo-naczyniowego zarówno w Europie, jak i Stanach Zjednoczonych. Mimo istotnych postępów w diagnostyce i leczeniu wywołujących ją chorób, takich jak choroba wieńcowa czy nadciśnienie tętnicze, liczba chorych z HF stale wzrasta. Ocenia się, że w Polsce jej objawy występują u 700 tys. do nawet miliona chorych, co stanowi 2,5% populacji ogólnej, 2% populacji w wieku 40–59 lat i ponad 10% osób w wieku powyżej 70 lat [1]. Mimo wprowadzenia nowych leków do terapii farmakologicznej szacuje się, że ponad milion pacjentów z HF wymaga hospitalizacji, spośród których około 20% jest ponownie przyjmowanych do szpitala w ciągu miesiąca od wypisania, a nawet do 50% — w ciągu 6 miesięcy. Chorzy ci są obarczeni blisko 12-procentową śmiertelnością 30-dniową, sięgającą 33% w obserwacji rocznej. Nagły zgon sercowy (SCD, *sudden cardiac death*) wśród pacjentów z HF występuje 6–9 razy częściej niż w populacji ogólnej. Oprócz optymalnej farmakoterapii w leczeniu tych chorych swoje istotne miejsce ma także terapia resynchronizująca (CRT, *cardiac resynchronization therapy*), stanowiąc jego bardzo cenne uzupełnienie. W 1994 roku badacze z dwóch niezależnych zespołów (Cazeau i wsp. we Francji oraz Bakker i wsp. w Holandii) opisali korzystny efekt jednoczasowej stymulacji obu komór u chorych z oporną na leczenie farmakologiczne skurczową niewydolnością lewej komory i poszerzonymi zespołami QRS. Od tego czasu nastąpił niezwykle szybki rozwój elektroterapii serca jako metody leczenia HF u pacjentów bez wskazań do implantacji stymulatora z powodu zaburzeń przewodzenia.

Terapia resynchronizująca

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) wskazaniami to tej formy terapii objęci są chorzy:

Adres do korespondencji: dr n. med. Tomasz Wcisło, Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Pracownia Implantacji Stymulatorów Serca i Elektroterapii, Szpital im. W. Biegańskiego w Łodzi, ul. Kniaziewicza 1/5, 91–347 Łódź, e-mail: tomasz-wcislo@wp.pl

z objawową HF w II–IV klasie czynnościowej według *New York Heart Association* (NYHA), mimo optymalnej farmakoterapii, z istotnym upośledzeniem funkcji skurczowej lewej komory (frakcja wyrzutowa [EF, *ejection fraction*] < 35%) oraz szerokim zespołem QRS (> 130 ms) na tle zaburzeń przewodzenia śródkomorowego, przy zachowanym rytmie zatokowym [2]. W tej grupie chorych na podstawie wielu randomizowanych badań klinicznych (m.in. COMPANION [*Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure*], CARE-HF [*Cardiac Resynchronization--Heart Failure*]) udowodniono korzystny wpływ CRT na rokowanie, poprawę jakości życia, jak również ograniczenie objawów HF wyrażające się jako zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu HF [3, 4]. Zaburzenia aktywacji elektrycznej w sercu z upośledzoną funkcją skurczową mogą powodować występowanie dyssynchronii:

- przedsionkowo-komorowej — nieefektywne napełnianie lewej komory oraz jej opóźniony skurcz w stosunku do skurczu przedsionka;
- międzykomorowej — brak jednoczasowego skurczu prawej i lewej komory;
- śródkomorowej — niesynchroniczny skurcz poszczególnych segmentów mięśnia lewej komory.

Działanie CRT polega na przywróceniu synchronicznej stymulacji dwukomorowej poprzez elektrody wprowadzone do serca przez układ żylny. Elektroda do stymulacji prawej komory, z funkcją kardiowersji/defibrylacji (CRT-D, *cardiac resynchronization therapy with defibrillation*) jest umieszczana zależnie od parametrów wyczuwania/stymulacji w wierzchołku prawej komory lub w przegrodzie międzykomorowej. Kluczową rolę w odpowiedzi na CRT (ang. *responders*) gra jednak wprowadzenie elektrody lewokomorowej poprzez zatokę wieńcową do miejsca o największym opóźnieniu aktywacji elektrycznej mięśnia lewej komory — jest to zazwyczaj żyła nasierdziowa położona na ścianie tylnej lub bocznej. Miejsce to można zlokalizować nieinwazyjnie nowoczesnymi metodami echokardiograficznymi (technika doplera tkankowego lub obrazowanie metodą *speckle tracking*) bądź rezonansu magnetycznego jądrowego [5, 6]. Warunkiem skutecznej stymulacji elektrody lewokomorowej w tym obszarze jest brak blizny, ponieważ to zapewnia prawidłowe parametry stymulacji i propagacji impulsu. Mimo to skuteczną implantację elektrody lewokomorowej determinuje dodatkowo kilka aspektów, takich jak [7]:

- doświadczenie operatora;
- dostępność różnych zestawów do intubacji zatoki wieńcowej (różne kształty i krzywizny);
- dostępność cewników do selektywnej intubacji żył serca;
- możliwość poszerzenia żyły za pomocą angioplastyki;
- możliwość stabilizacji elektrody w żyle za pomocą stentu.

W przypadku niemożności implantacji elektrody lewokomorowej poprzez zatokę wieńcową jako alternatywę można zastosować elektrodę nasierdziową naszywaną podczas zabiegu kardiochirurgicznego poprzez mikrotorakotomię boczną lub torakoskopię [7]. Zabieg ten w warunkach polskich wykonuje się bardzo rzadko. Jest to spowodowane w głównej mierze występowaniem groźnych powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz wysokim ryzykiem odelektrodowego bakteryjnego zapalenia wsierdzia.

Bardzo ważny z klinicznego punktu widzenia jest odsetek stymulacji resynchronizującej. Na podstawie wielu prac wieloośrodkowych udowodniono, że im wyższy odsetek stymulacji resynchronizującej, tym większa korzyść ze stosowanej terapii. Według aktualnych zaleceń uważa się, że odsetek stymulacji dwukomorowej powinien być jak najbardziej zbliżony do 100%.

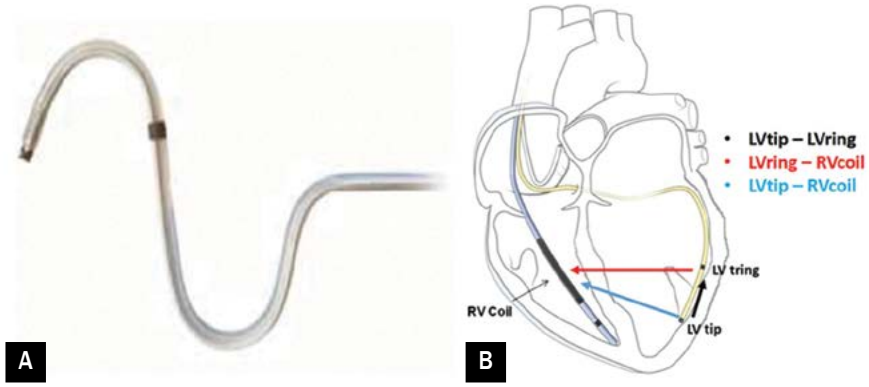
Jednakże, mimo dużej liczby implantowanych układów resynchronizujących oraz postępującego doświadczenia, nadal 20–30% pacjentów nie odpowiada na zastosowaną terapię (ang. *non-responders*). Powodzenie terapii zależy od właściwego doboru chorych (objawy kliniczne, niska EF, czas trwania zespołu QRS o morfologii lewej odnogi pęczka Hisa [LBBB, *left bundle branch block*]; klasa I zaleceń wg ESC) oraz cech dyssynchronii skurczu lewej komory, ale także od obecności żywotnego miokardium lewej komory o najpóźniejszej aktywacji elektrycznej. W doświadczonych ośrodkach skuteczność tego typu zabiegów ocenia się na 93–95% implantacji [8]. Powodzenie zabiegu zależy w głównej mierze od zmienności osobniczej anatomii układu żylnego oraz możliwej stymulacji nerwu przeponowego (PNS, *phrenic nerve stimulation*). Powikłania okołozabiegowe występują rzadko, natomiast zawsze trzeba się z nimi liczyć. Wśród możliwych powikłań należy wymienić:

- dyssekcję zatoki wieńcowej (2,1–3,3%);
- dyslokację elektrody lewokomorowej (4–13,6%);
- PNS (1,5–12%);
- zakażenia (1,3–3,4%).

Metody zapobiegania stymulacji nerwu przeponowego

U chorych po implantacji CRT głównymi problemami ograniczającymi stałą stymulację dwukomorową są wysoki próg stymulacji elektrody lewokomorowej oraz PNS. Niniejsza praca dotyczy przede wszystkim różnych metod unikania PNS. U pacjentów po umieszczeniu elektrody lewokomorowej ocenia się wyczuwanie (ang. *sensing*), próg stymulacji (tzn. najmniejsze napięcie prądu wywołujące efektywny skurcz lewej komory) oraz próg PNS [9]. Po skutecznej implantacji CRT zauważono, że u mniej więcej 1/3 pacjentów występowała PNS [10].

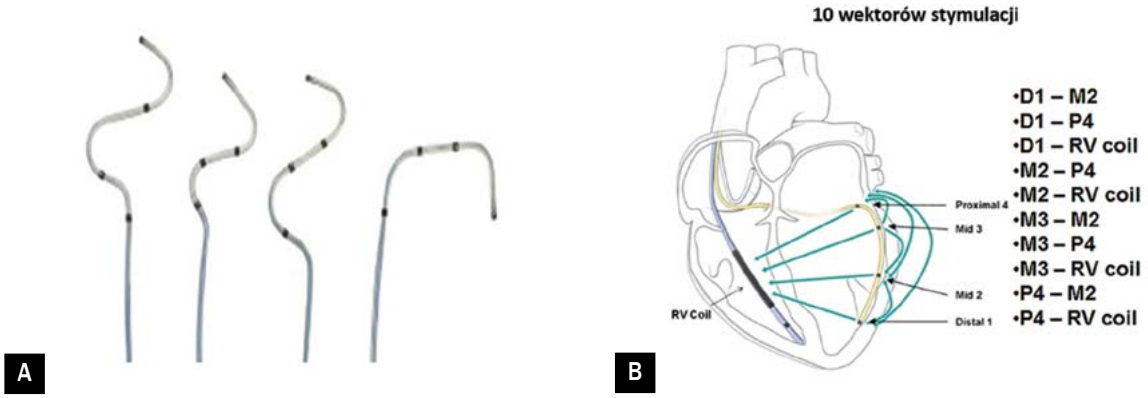
Pierwszym sposobem jej uniknięcia jest repozycjonowanie elektrody lewokomorowej, które wydłuża czas zabiegu i jest możliwe jedynie w przypadku odpowiedniej anatomii żył nasierdziowych.



Rycina 1A, B. Elektroda lewokomorowa bipolarna — dostępne wektory stymulacji (1. LVtip–LVring; 2. LVring–RVcoil; 3. LVtip–RVcoil); LV (*left ventricle*) — lewa komora; *tip* — końcówka; *ring* — pierścień; RV (*right ventricle*) — prawa komora; *coil* — koil

Drugim alternatywnym sposobem w elektrodach bipolarnych jest przeprogramowanie polaryzacji elektrody — wektorów stymulacji (ryc. 1). Dzięki temu w elektrodach tych można zaprogramować trzy różny wektory stymulacji mięśnia lewej komory. Zawsze poszukuje się odpowiedniego wektora, który powoduje skuteczną stymulację resynchronizującą, w przypadku braku PNS. Podstawowym wektorem stymulacji jest stymulacja, w której impuls elektryczny jest dostarczany z końcówki do pierścienia elektrody lewokomorowej (LVtip–LVring) — dzięki temu uzyskuje się stymulację bipolarną na samej końcówce elektrody, obniżając ryzyko PNS do minimum. Drugim jest stymulacja między końcówką elektrody lewokomorowej (LVtip) a pierścieniem elektrody prawokomorowej (RVring). Trzecim i zarazem ostatnim dostępnym wektorem stymulacji do sprawdzenia jest stymulacja między pierścieniem elektrody lewokomorowej (LVring) a koilem elektrody prawokomorowej (RVcoil). Zmiana polarności elektrody lewokomorowej służąca unikaniu PNS była celem badania o akronimie **ORPHEE** (***Bipolar Leads for Prevention of Phrenic Nerve Stimulation***) [11]. To wieloośrodkowe obserwacyjne badanie przeprowadzono we Francji w latach 2012–2015. Włączono do niego 90 pacjentów, którzy spełniali kryteria implantacji CRT-D (91% — prewencja pierwotna SCD; 9% — wtórna prewencja SCD [83,3% implantacja *de novo*; 16,7% — rozszerzenie układu]). Średni wiek chorych wynosił: 70.2 ± 8,9 roku, średnia wartość frakcji EF wynosiła 28,0% ± 5,5%, a średni czas obserwacji — 226,3 ± 98,7 dnia. Po umieszczeniu elektrody lewokomorowej w żyle nasierdziowej (stabilny próg stymulacji < 2,5 V) oceniano występowanie PNS. Brak PNS definiowano jako brak PNS przy progu przekraczających 7 V bądź brak PNS po zmianie polarności elektrody lewokomorowej. Celem badania było wykazanie, że zmiana polaryzacji elektrody lewokomorowej (LVtip–Lvring, LVtip–Rvring, LVring–Rvcoil) zapobiega występowaniu PNS u co najmniej 90% pacjentów. Spośród wszystkich pacjentów włączonych do badania wycofano z niego 10 chorych — 9 ze względu na wysoki próg stymulacji elektrody lewokomorowej wynoszący ponad 2,5 V i jednego z powodu braku testu PNS. Ostatecznie do badania włączono 80 chorych, spośród których u 12 (15%) występowała PNS. Jedynie u 10 spośród 12 chorych zmiana polarności elektrody wiązała się z brakiem PNS (LVring–RVcoil: 8 chorych [8/10, 80%]; LVtip–LVring: 1 chory [1/10, 10%]; LVtip–RVring 1 chory [1/10, 10%]). W całej badanej populacji (n = 90) ostatecznie zaprogramowane wektory stymulacji elektrody lewokomorowej wyglądały następująco: LVtip–LVring (37,1%), LVtip–RVring (32,6%) i LVring–RVcoil (30,3%). We wnioskach autorzy badania podkreślają, że po PNS implantacji CRT-D występowała u 15% pacjentów. U większości osób (78/80; 97,5%) PNS można uniknąć dzięki samej zmianie wektora stymulacji elektrody lewokomorowej. U chorych, u których anatomia żył serca uniemożliwia implantację elektrod czteropolowych, implantacja elektrod bipolarnych jest odpowiednią i niezawodną alternatywą.

Trzecim i zarazem ostatnim sposobem uniknięcia PNS podczas implantacji CRT jest zastosowanie podczas zabiegu elektrody czteropolowej (ang. *quadripolar*). Takie rozwiązanie oceniano w wieloośrodkowym badaniu o akronimie **EffaceQ** (***Effectiveness and Reliability of Selected Site Pacing for Avoidance of Phrenic Nerve Stimulation in CRT Patients with Quadripolar LV Leads***) [12], do którego włączono 344 chorych. Celem badania było wykazanie, że u co najmniej 90% pacjentów z implantowaną elektrodą czteropolową zmiany polarności impulsu elektrycznego są skuteczne do obniżenia progu stymulacji lewej komory, w przypadku braku PNS (LV ≤ 2,5 V/0,5 ms) W wynikach dowiedziono, że PNS była obecna u 65,0% pacjentów podczas implantacji CRT. Przeprogramowanie polarności elektrody lewokomorowej wykonano u 49,8% pacjentów. Oceniono, że PNS zmniejszała się od stymulacji pierścienia dystalnego do proksymalnego, natomiast progi stymulacji



Rycina 2A, B. Elektroda lewokomorowa czteropolowa — dostępne wektory stymulacji (1. D1–M2; 2. D1–P4; 3. D1–RVcoil; 4. M2–P4; 5. M2–RVcoil; 6. M3–M2; 7. M3–P4; 8. M3–RVcoil; 9. P4–M2; 10. P4–RVcoil); D (*distal*) — dystalny; M (*mid*) — środkowy; P (*proximal*) — proksymalny; RV (*right ventricle*) — prawa komora; *coil* — koil

lewej komory zwiększały się od pierścienia dystalnego do proksymalnego. We wnioskach podkreślano, że zmiana polarności czteropolowej elektrody lewokomorowej jest alternatywą nieinwazyjnego repozycjonowania stymulacji lewej komory w celu unikania PNS.

Obecnie każdy z producentów CRT ma w swojej ofercie takie elektrody. Różnią się one między sobą między innymi średnicą, kształtem, długością, rozmieszczeniem pierścieni stymulujących oraz miejscem uwalniania steroidów w celu zapobiegania zjawisku narastania progu stymulacji. Elektrody te zwiększają szansę skutecznej stymulacji mięśnia lewej komory nawet w przypadku niewielkiej dyslokacji. Wymaga to zmiany ustawień wektora stymulacji, których — zależnie od producenta — może być od 10 (ryc. 2B) do nawet 17 [13]. Wtedy ponowny zabieg w celu repozycji elektrody jest zbędny. Wydłuża to czas zabiegu, związany z czasem poszukiwania optymalnego wektora skutecznej stymulacji mięśnia lewej komory oraz brakiem PNS. W wielu rejestrach dowiedziono mniejszej śmiertelności u chorych z CRT z wykorzystaniem elektrody czteropolowej w porównaniu z elektrodą bipolarną [9]. Stosowanie elektrod czteropolowych istotnie zmniejszyło odsetek pacjentów, u których stymulacja lewokomorowa powodowała PNS. Dodatkowo duży obszar pierścienia stymulującego, w zależności od producenta obejmujący 16–64 mm, powoduje brak różnic w odpowiedzi na elektroterapię między pacjentami z niedokrwienną i nieniedokrwienną etiologią przewlekłej HF. Przemawia to za poprawą odpowiedzi na terapię CRT u chorych po zawale serca [14]. Dodatkowym atutem elektrod czteropolowych jest możliwość zastosowania stymulacji wielopunktowej za pomocą jednej elektrody. Jest to szczególnie istotne u chorych, u których istnieją obszary martwicy miokardium istotnie upośledzające propagację impulsu elektrycznego, hamując tym samym synchroniczny skurcz lewej komory. Zastosowanie w takim przypadku stymulacji wielopunktowej za pomocą elektrody czteropolowej daje szansę pobudzenia obszarów miokardium za pomocą sekwencyjnego/równoczesnego impulsu, co nie byłoby możliwe z zastosowaniem jednego impulsu stymulującego. Stymulacja wielopunktowa, obejmując większy obszar lewej komory, powoduje wcześniejsze pobudzenie miejsc o najpóźniejszej aktywacji elektrycznej, co skutkuje poprawą synchronii skurczu oraz zwiększeniem rzutu serca. W elektrokardiogramie objawia się to zwężeniem wystymulowanych zespołów QRS. Dzięki tak zaawansowanej technice uważa się, że stymulacja wielopunktowa w pewnych grupach pacjentów może powodować odwrócony remodeling lewej komory. Dodatkowo stymulacja wielopunktowa daje szansę poprawy odpowiedzi hemodynamicznej, a co za tym idzie — i rokowania, u chorych, którzy nie odczuwali oczekiwanych efektów dotychczasowej stymulacji dwukomorowej. Jednak w niektórych badaniach nie potwierdzono jednoznacznie przewagi tej metody stymulacji nad dotychczasową stymulacją CRT [15].

Podsumowanie

Terapia resynchronizująca jest uznaną metodą leczenia przewlekłej HF szczególnie u chorych bez poprawy klinicznej mimo optymalnego leczenia farmakologicznego. Największym wyzwaniem dla operatora staje się implantacja przez układ żylny serca elektrody lewokomorowej. Powodzenie tego zabiegu utrudnia zmienność anatomii układu żylnego serca oraz coraz częściej występująca PNS. Współczesny rozwój technologii pozwala na stosowanie elektrod lewokomorowych — bipolarnych i czteropolowych — wraz ze zmienną polarnością wektora stymulacji, w celu unikania PNS. Wpływa to korzystnie na poprawę skuteczności elektroterapii przy minimalizowaniu ryzyka powikłań i konieczności kolejnych zabiegów.

Abstract

Cardiac resynchronisation therapy is an established therapy for patients with advanced heart failure, decreased left ventricular ejection fraction, a wide QRS syndrome, and the presence of left ventricular dyssynchrony despite optimal pharmacotherapy. The key feature for applied treatment is proper qualification and the optimal placing of left ventricular electrode implantation. The major issues that limit resynchronisation therapy are high left ventricle pacing threshold and phrenic nerve stimulation (PNS). PNS occurs in 30% of patients at implantation. In this paper, we present alternative methods of avoiding PNS based on the latest clinical trials and our own experience.

Key words: cardiac resynchronisation therapy, heart failure, phrenic nerve stimulation (PNS)

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 522–526

Piśmiennictwo

1. Karasek D, Kubica A, Sinkiewicz W. Epidemia niewydolności serca — problem zdrowotny i społeczny starzejących się społeczeństw Polski i Europy. Folia Cardiol Excerpta. 2008; 3: 242–248.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016; 37(27): 2129–2200, doi: 10.1093/eurheartj/ehw128, indexed in Pubmed: 27206819.
3. Bristow MR, Saxon L, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med. 2004; 350(21): 2140–2150, doi: 10.1056/nejmoa032423.
4. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med. 2005; 352(15): 1539–1549, doi: 10.1056/NEJMoa050496, indexed in Pubmed: 15753115.
5. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, et al. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. J Am Coll Cardiol. 2002; 39(3): 489–499, doi: 10.1016/s0735-1097(01)01772-7, indexed in Pubmed: 11823088.
6. Lambiase PD, Rinaldi A, Hauck J, et al. Non-contact left ventricular endocardial mapping in cardiac resynchronisation therapy. Heart. 2004; 90(1): 44–51, doi: 10.1136/heart.90.1.44, indexed in Pubmed: 14676240.
7. Sterliński M, Maciag A, Kowalik I, et al. Success rate of transvenous left ventricular lead implantation for cardiac resynchronisation therapy — recent experience of a single centre. Kardiol Pol. 2010; 68(8): 903–909, indexed in Pubmed: 20730721.
8. McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. JAMA. 2007; 297(22): 2502–2514, doi: 10.1001/jama.297.22.2502, indexed in Pubmed: 17565085.
9. Biffi M, Exner DV, Crossley GH, et al. Occurrence of phrenic nerve stimulation in cardiac resynchronization therapy patients: the role of left ventricular lead type and placement site. Europace. 2013; 15(1): 77–82, doi: 10.1093/europace/eus237, indexed in Pubmed: 22848075.
10. Biffi M, Bertini M, Ziacchi M, et al. Management of phrenic stimulation in CRT patients over the long term: still an unmet need? Pacing Clin Electrophysiol. 2011; 34(10): 1201–1208, doi: 10.1111/j.1540-8159.2011.03147.x, indexed in Pubmed: 21651592.
11. Benkemoun H, Pons M, Kubler L, et al. Bipolar leads for prevention of phrenic nerve stimulation: results from the ORPHEE observational study. World J Cardiovasc Dis. 2017; 07(10): 323–331, doi: 10.4236/wjcd.2017.710030.
12. Oswald H, Asbach S, Köbe J, et al. Effectiveness and reliability of selected site pacing for avoidance of phrenic nerve stimulation in CRT patients with quadripolar LV leads: the EffaceQ Study. Pacing Clin Electrophysiol. 2015; 38(8): 942–950, doi: 10.1111/pace.12664, indexed in Pubmed: 25974406.
13. Crossley GH, Biffi M, Johnson B, et al. Performance of a novel left ventricular lead with short bipolar spacing for cardiac resynchronization therapy: primary results of the Attain Performa quadripolar left ventricular lead study. Heart Rhythm. 2015; 12(4): 751–758, doi: 10.1016/j.hrthm.2014.12.019, indexed in Pubmed: 25533587.
14. Forleo GB, Di Biase L, Della Rocca DG, et al. Impact of previous myocardial infarction on outcomes of CRT patients implanted with a quadripolar left ventricular lead. Results from a multicentric prospective study. Int J Cardiol. 2012; 160(2): 145–146, doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.077, indexed in Pubmed: 22726398.
15. Asbach S, Hartmann M, Wengenmayer T, et al. Vector selection of a quadripolar left ventricular pacing lead affects acute hemodynamic response to cardiac resynchronization therapy: a randomized cross-over trial. PLoS One. 2013; 8(6): e67235, doi: 10.1371/journal.pone.0067235, indexed in Pubmed: 23826245.

Folia Cardiologica 2019
vol. 14, no. 5, pages 527–531
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2353–7752

Methods of preventing phrenic nerve stimulation in patients with cardiac resynchronisation therapy

Metody zapobiegania stymulacji nerwu przeponowego u chorych z wszczepionym układem resynchronizującym

Tomasz Wcisło, Jarosław D. Kasprzak

Department of Cardiology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Wcislo T, Kasprzak JD. Metody zapobiegania stymulacji nerwu przeponowego u chorych z wszczepionym układem resynchronizującym. Folia Cardiol. 2019; 14 (5): 522–526. DOI: 10.5603/FC.2019.0104. Należy cytować wersję pierwotną

Abstract

Cardiac resynchronisation therapy is an established therapy for patients with advanced heart failure, decreased left ventricular ejection fraction, a wide QRS syndrome, and the presence of left ventricular dyssynchrony despite optimal pharmacotherapy. The key feature for applied treatment is proper qualification and the optimal placing of left ventricular electrode implantation. The major issues that limit resynchronisation therapy are high left ventricle pacing threshold and phrenic nerve stimulation (PNS). PNS occurs in 30% of patients at implantation. In this paper, we present alternative methods of avoiding PNS based on the latest clinical trials and our own experience.

Key words: cardiac resynchronisation therapy, heart failure, phrenic nerve stimulation (PNS)

Folia Cardiologica 2019; 14, 2: 527–531

Introduction

Heart failure (HF) is one of the most common cardiovascular diseases in Europe and the United States. Despite significant advances in the diagnosis and treatment of the diseases that cause it, such as coronary artery disease and hypertension, the number of patients with HF is on the rise.

In Poland, its symptoms are estimated to occur in 700,000 to 1,000,000 patients, which is 2.5% of the general population: 2% of those aged 40–59 and more than 10% of people aged over 70 [1]. Despite the introduction of new pharmacological treatments, it is estimated that more than one million patients with HR require hospitalisation, of whom about 20% will need re-admission to hospital within one month of discharge, and up to 50% within six months. These patients are burdened with nearly 12% 30-day mortality, and up to 33% during 12 months follow-up. Sudden cardiac death (SCD) among patients with HR occurs 6–9 times more often than in the general population. Cardiac resynchronisation therapy (CRT) has an important place as a valuable supplement in the treatment of these patients in addition to optimal pharmacotherapy.

In 1994, researchers from two independent teams (Cazeau et al. from France and Bakker et al. from the Netherlands) described the beneficial effect of simultaneous biventricular stimulation in patients with left ventricular systolic dysfunction and prolonged QRS syndromes. Since then, there has been an unusually rapid development of cardiac electrotherapy as a treatment for HR in patients without indications for pacemaker implantation due to conduction abnormalities.

Address for correspondence: Tomasz Wcisło MD, PhD, Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Pracownia Implantacji Stymulatorów Serca i Elektroterapii, Szpital im. W. Biegańskiego w Łodzi, ul. Kniaziewicza 1/5, 91–347 Łódź, Poland, e-mail: tomasz-wcislo@wp.pl

Resynchronisation therapy

According to the latest guidelines of the European Society of Cardiology (ESC), this form of therapy is indicated for patients with symptomatic HR in New York Heart Association (NYHA) functional classes II–IV despite optimal pharmacotherapy, with significant impairment of left ventricular systolic function [ejection fraction (EF) < 35%] and prolonged QRS syndrome (> 130 ms) against a background of intraventricular conduction abnormalities, while maintaining sinus rhythm [2]. In this group of patients, the beneficial effect of CRT on prognosis, improvement of quality of life, as well as reduction of HR symptoms expressed as a reduction in the frequency of hospitalisation due to HR, have been proved based on many randomised clinical trials [*e.g.* COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure), CARE-HF (Cardiac Resynchronization-Heart Failure)] [3, 4]. Disturbances in electrical activation in the heart with impaired systolic function may cause dyssynchronisation:

- atrioventricular — ineffective filling of the left ventricle and its delayed contraction in relation to the atrial contraction;
- interventricular — no simultaneous contraction of the right and left ventricles;
- intraventricular — desynchronous contraction of individual segments of the left ventricle muscle.

CRT works by restoring synchronous two-chamber stimulation through electrodes introduced into the heart through the venous system. The right ventricular pacing electrode with cardioversion/defibrillation function (CRT-D) is placed in the right ventricle apex or ventricular septum, depending on the sensing/pacing parameters. However, the key role in response to CRT is the introduction of the left ventricular electrode through the coronary sinus to the place with the greatest delay in electrical activation of the left ventricular muscle. This is usually the epicardial vein located on the posterior or lateral wall. This site can be located non-invasively by modern methods of echocardiography (Doppler tissue technique or speckle tracking imaging) or by nuclear magnetic resonance [5, 6]. The condition for successful stimulation of the left ventricular electrode in this area is the absence of a scar to ensure propagation of proper simulation parameters and pulse. Despite this, the successful implantation of the left ventricular electrode is additionally determined by several aspects such as [7]:

- operator experience;
- availability of different sets for coronary sinus intubation (various shapes and curves);
- availability of catheters for selective intubation of heart veins;
- possibility of widening the vein with angioplasty;
- ability to stabilise the electrode in the vein with a stent.

If the left ventricular electrode cannot be implanted through the coronary sinus, as an alternative an epicardial suture electrode may be used during cardiac surgery by lateral microthoracotomy or thoracoscopy [7]. This procedure is very rare in Poland. It is mainly caused by the occurrence of serious thromboembolic complications and a high risk of peri-electrodal bacterial endocarditis.

The percentage of resynchronisation stimulation is very important from a clinical point of view. Based on many multicentre studies, it has been proven that the higher the percentage of resynchronisation stimulation, the greater the benefit of the therapy. According to current recommendations, it is believed that the percentage of two-chamber stimulation should be as close as possible to 100%.

However, despite a large number of implantable resynchronisation systems and progressive experience, 20–30% of patients still do not respond to the therapy (non-responders). The success of the therapy depends on the proper selection of patients (clinical symptoms, low ejection fraction, duration of QRS syndrome with left bundle branch block (LBBB) morphology (class I recommendations according to ESC) and the features of dyssynchronisation of left ventricular contraction, but also on the presence of viable left ventricular myocardium with the latest electrical activation. In experienced centres, the effectiveness of this treatment is estimated at 93–95% [8]. The success of the procedure depends mainly on the variability of an individual's venous system anatomy and possible phrenic nerve stimulation (PNS). Perioperative complications are rare, but must be taken into consideration. Such possible complications include:

- coronary sinus dissection (2.1–3.3%);
- left-chamber electrode dislocation (4–13.6%);
- PNS (1.5–12%);
- infections (1.3–3.4%).

Methods of preventing phrenic nerve stimulation

In patients after CRT implantation, the main problem limiting permanent two-chamber stimulation is the high threshold for left-ventricular electrode stimulation and phrenic nerve stimulation. In this paper, we are focusing on different methods of phrenic nerve stimulation avoidance. Sensing, pacing threshold (*i.e.* the lowest voltage causing effective left ventricular contraction), and PNS threshold are assessed in patients after left ventricular electrode placement [9]. After successful CRT implantation, it has been noted that approximately one third of patients have PNS [10].

The first way to avoid this is to reposition the left ventricular electrode, which extends the duration of the procedure, and is possible only with appropriate epicardial vein anatomy.

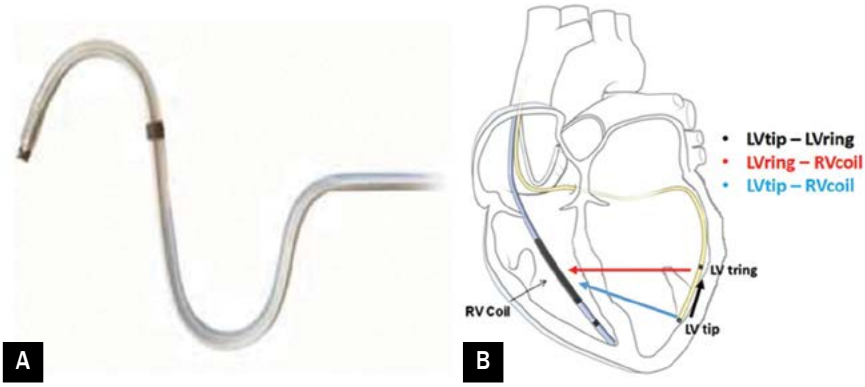


Figure 1A, B. Left ventricular bipolar electrode — available stimulation vectors (1. LVtip–LVring; 2. LVring–RVcoil; 3. LVtip–RVcoil); LV — left ventricle; RV — right ventricle)

The second alternative method for bipolar electrodes is electrode polarisation reprogramming — stimulation vectors (Figure 1). Thanks to this, we have the option to programme different ventricular muscle stimulation vectors in these electrodes. We are always looking for a suitable vector that causes effective resynchronisation stimulation in the absence of PNS. The basic stimulation vector is the one in which an electrical impulse is delivered from the tip to the left ventricular electrode ring (LVtip–LVring). Thanks to this, we get bipolar stimulation at the very tip of the electrode which minimises the risk of PNS. The second vector is stimulation between the left ventricular electrode tip (LVtip) and the right ventricular electrode ring (RVring). The third and last available stimulation vector to check is the stimulation between the left-cell electrode ring (LVring) and the right-cell electrode coil (RVcoil). Changing the polarity of the left ventricular electrode to avoid PNS was the purpose of the **ORPHEE (Bipolar Leads for Prevention of Phrenic Nerve Stimulation)** study [11]. This multicentre observational study was conducted in France in 2012–2015. It included 90 patients who met the criteria for CRT-D implantation [91% — primary prevention of SCD; 9% secondary prevention of SCD (83.3% *de novo* implantation, 16.7% — systemic extension)]. The mean age of patients was: 70.2 ± 8.9 years, mean EF 28.0% ± 5.5%, mean follow-up 226.3 ± 98.7 days. After placing the left ventricular electrode in the epicardial vein (stable stimulation threshold < 2.5 V), the occurrence of phrenic nerve stimulation was assessed. No PNS stimulation was defined as no PNS at a threshold > 7 V, or no PNS after changing the polarity of the LV electrode. The aim of the study was to show that changing the polarisation of the LV electrode (LVtip–LVring, LVtip–RVring, LVring–RVcoil) prevents the occurrence of PNS in at least 90% of patients. Of all patients included in the study, 10 patients were withdrawn from the study: nine due to the high threshold of LV electrode stimulation > 2.5 V, and one due to the lack of a PNS test. Eventually, 80 patients were enrolled in the study, of whom 12 (15%) had phrenic nerve stimulation. In only 10 out of 12 patients was a change in electrode polarity associated with a lack of PNS [LVring–RVcoil: eight patients (8/10, 80%); LVtip–LVring: one patient (1/10, 10%); LVtip–RVring one patient (1/10, 10%)]. In the entire study population (n = 90), the finally programmed LV electrode stimulation vectors were as follows: LV vectors were LVtip–LVring (37.1%), LVtip–RVring (32.6%), and LVring–RVcoil (30.3%). The authors of the study emphasised that after implantation of CRT-D, PNS occurred in 15% of patients. In nearly all of the patients (78/80, 97.5%) PNS could be avoided by changing the left ventricular electrode stimulation vector alone. In patients whose heart vein anatomy prevents four-pole electrode implantation, bipolar electrode implantation is a suitable and reliable alternative.

The third and final way to avoid PNS during CRT implantation is to use a quadripolar electrode during the procedure. This solution was evaluated in a multicentre study with the acronym **EffaceQ (Effectiveness and Reliability of Selected Site Pacing for Avoidance of Phrenic Nerve Stimulation in CRT Patients with Quadripolar LV Leads)** [12], in which 344 patients were enrolled. The aim of the study was to demonstrate that in at least 90% of patients with an implanted quadripolar electrode, changes in electrical pulse polarity in the absence of phrenic pacing (LV ≤ 2.5 V/0.5 ms) are effective in lowering the left ventricular pacing threshold. The results showed that PNS stimulation was present in 65.0% of patients during CRT implantation. Reprogramming of the left ventricle electrode polarity was performed in 49.8% of patients. PNS was assessed to decrease from distal to proximal ring stimulation, while LV stimulation thresholds increased from distal to proximal ring. The conclusions emphasised that the change in polarity of the quadripolar left ventricular

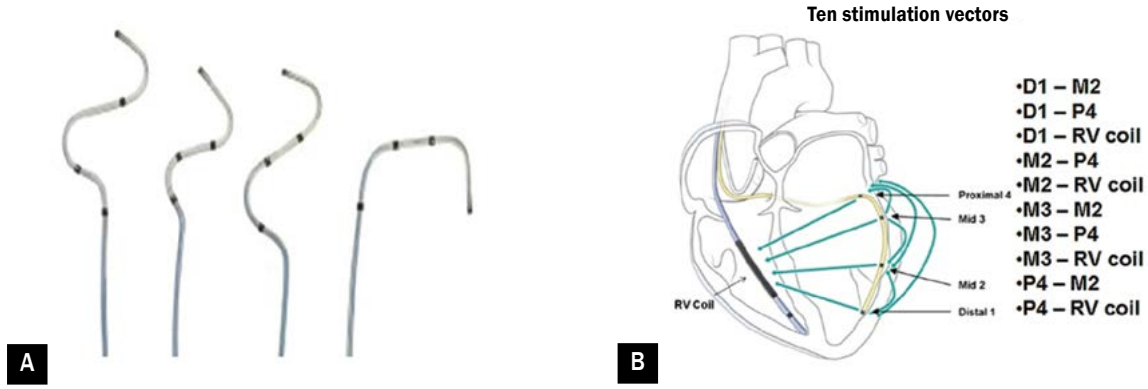


Figure 2A, B. Quadripolar left ventricular electrode — available stimulation vectors (1. D1–M2; 2. D1–P4; 3. D1–RVcoil; 4. M2–P4; 5. M2–RVcoil; 6. M3–M2; 7. M3–P4; 8. M3–RVcoil; 9. P4–M2; 10. P4–RVcoil); D — distal; M — mid; P — proximal; RV — right ventricle

electrode is an alternative to non-invasive repositioning of LV stimulation to avoid PNS.

Currently, each of the CRT manufacturers offers such electrodes. They differ in diameter, shape, length, arrangement of stimulation rings, and the place of steroid release in order to prevent the phenomenon of increasing stimulation's threshold. These electrodes increase the chance of successful stimulation of the left ventricular muscle even in a case of slight dislocation. This requires changing the settings of the stimulation vector, which, depending on the manufacturer, can be from 10 (Figure 2B) to as much as 17 [13]. Then, no further treatment to reposition the electrode is required. This extends the time of the procedure, associated with the time to look for the optimal vector for effective left ventricular muscle stimulation and the lack of PNS. Many registries have shown lower mortality in patients with CRT using a quadripolar electrode compared to a bipolar electrode [9]. The use of quadripolar electrodes significantly reduces the percentage of patients in whom left ventricular stimulation causes PNS. In addition, a large area of the stimulation ring, ranging from 16 to 64 mm depending on the manufacturer, causes no difference in response to electrotherapy between patients with ischaemic and non-ischaemic aetiology of chronic HF. This suggests improved response to CRT therapy in patients after myocardial infarction [14]. An additional advantage of quadripolar electrodes is the possibility of using multipoint stimulation with one electrode. This is particularly important in patients with areas of myocardial necrosis that significantly impair the propagation of electrical impulses, thus inhibiting synchronous contraction of the left ventricle. In this case, the use of multipoint stimulation with a quadripolar electrode allows stimulation of the myocardial areas with a sequential/simultaneous pulse that would not be possible with the use of one stimulation pulse. Multipoint stimulation covering a larger area of the left ventricle causes earlier stimulation of the places with the latest electrical activation, which results in improved synchronisation of contraction and increased cardiac output.

In the electrocardiogram, this is manifested by narrowing of the stimulated QRS complexes. Due to such advanced techniques, it is believed that multipoint stimulation in certain groups of patients may cause inverted left ventricular remodelling. In addition, multipoint stimulation gives a chance to improve the haemodynamic response, and hence the prognosis, in patients who did not achieve the expected effects of current dual-chamber stimulation. However, some studies do not explicitly confirm the advantage of this stimulation method over current CRT stimulation [15].

Summary

Resynchronisation therapy is a well-recognised method of chronic HF treatment, especially in patients who show no clinical improvement despite optimal pharmacological treatment.

The biggest challenge for the operator is implantation of the left ventricular electrode through the heart system. The success of this procedure is hindered by the variability of the anatomy of the heart's venous system and the increasingly more common PNS. Modern technology allows the use of left-ventricular electrodes: bipolar and quadripolar, together with the variable polarity of the stimulation vector to avoid PNS. This has a positive effect on improving the effectiveness of electrotherapy, while minimising the risk of complications and the need for subsequent treatments.

Streszczenie

Terapia resynchornizująca serca jest uznaną metodą leczenia chorych z zaawansowaną niewydolnością serca, obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, szerokim zespołem QRS i obecnością dyssynchronii skurczu lewej komory mimo optymalnej farmakoterapii. Właściwa kwalifikacja oraz optymalne miejsce implantacji elektrody lewokomorowej mają kluczowe znaczenie w odpowiedzi na zastosowane leczenie. Głównymi problemami, które ograniczają terapię resynchronizującą, są wysoki próg stymulacji elektrody lewokomorowej oraz stymulacja nerwu przeponowego (PNS). Stymulacja nerwu przeponowego występuje nawet u 30% chorych. W niniejszej pracy przedstawiono alternatywne metody unikania PNS na podstawie najnowszych badań klinicznych oraz własnego doświadczenia.

Słowa kluczowe: terapia resynchronizująca serca, niewydolność serca, stymulacja nerwu przeponowego (PNS)

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 527–531

References

1. Karasek D, Kubica A, Sinkiewicz W. Epidemia niewydolności serca — problem zdrowotny i społeczny starzejących się społeczeństw Polski i Europy. Folia Cardiol Excerpta. 2008; 3: 242–248.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016; 37(27): 2129–2200, doi: 10.1093/eurheartj/ehw128, indexed in Pubmed: 27206819.
3. Bristow MR, Saxon L, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med. 2004; 350(21): 2140–2150, doi: 10.1056/nejmoa032423.
4. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med. 2005; 352(15): 1539–1549, doi: 10.1056/NEJMoa050496, indexed in Pubmed: 15753115.
5. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, et al. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. J Am Coll Cardiol. 2002; 39(3): 489–499, doi: 10.1016/s0735-1097(01)01772-7, indexed in Pubmed: 11823088.
6. Lambiase PD, Rinaldi A, Hauck J, et al. Non-contact left ventricular endocardial mapping in cardiac resynchronisation therapy. Heart. 2004; 90(1): 44–51, doi: 10.1136/heart.90.1.44, indexed in Pubmed: 14676240.
7. Sterliński M, Maciag A, Kowalik I, et al. Success rate of transvenous left ventricular lead implantation for cardiac resynchronisation therapy — recent experience of a single centre. Kardiol Pol. 2010; 68(8): 903–909, indexed in Pubmed: 20730721.
8. McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. JAMA. 2007; 297(22): 2502–2514, doi: 10.1001/jama.297.22.2502, indexed in Pubmed: 17565085.
9. Biffi M, Exner DV, Crossley GH, et al. Occurrence of phrenic nerve stimulation in cardiac resynchronization therapy patients: the role of left ventricular lead type and placement site. Europace. 2013; 15(1): 77–82, doi: 10.1093/europace/eus237, indexed in Pubmed: 22848075.
10. Biffi M, Bertini M, Ziacchi M, et al. Management of phrenic stimulation in CRT patients over the long term: still an unmet need? Pacing Clin Electrophysiol. 2011; 34(10): 1201–1208, doi: 10.1111/j.1540-8159.2011.03147.x, indexed in Pubmed: 21651592.
11. Benkemoun H, Pons M, Kubler L, et al. Bipolar leads for prevention of phrenic nerve stimulation: results from the ORPHEE observational study. World J Cardiovasc Dis. 2017; 07(10): 323–331, doi: 10.4236/wjcd.2017.710030.
12. Oswald H, Asbach S, Köbe J, et al. Effectiveness and reliability of selected site pacing for avoidance of phrenic nerve stimulation in CRT patients with quadripolar LV leads: the EffaceQ Study. Pacing Clin Electrophysiol. 2015; 38(8): 942–950, doi: 10.1111/pace.12664, indexed in Pubmed: 25974406.
13. Crossley GH, Biffi M, Johnson B, et al. Performance of a novel left ventricular lead with short bipolar spacing for cardiac resynchronization therapy: primary results of the Attain Performa quadripolar left ventricular lead study. Heart Rhythm. 2015; 12(4): 751–758, doi: 10.1016/j.hrthm.2014.12.019, indexed in Pubmed: 25533587.
14. Forleo GB, Di Biase L, Della Rocca DG, et al. Impact of previous myocardial infarction on outcomes of CRT patients implanted with a quadripolar left ventricular lead. Results from a multicentric prospective study. Int J Cardiol. 2012; 160(2): 145–146, doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.077, indexed in Pubmed: 22726398.
15. Asbach S, Hartmann M, Wengenmayer T, et al. Vector selection of a quadripolar left ventricular pacing lead affects acute hemodynamic response to cardiac resynchronization therapy: a randomized cross-over trial. PLoS One. 2013; 8(6): e67235, doi: 10.1371/journal.pone.0067235, indexed in Pubmed: 23826245.

Folia Cardiologica 2019
tom 14, nr 5, strony 532–536
DOI: 10.5603/FC.a2019.0105
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2353–7752

Co nowego na Kongresie *American College of Cardiology* 2019? Nowy Orlean, 16 marca 2019 roku

What's new at the American College of Cardiology Congress 2019? New Orleans, March 16, 2019

Maria A. Sobczak-Kaleta, Jarosław D. Kasprzak

Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Wstęp

Od 16 do 18 marca 2019 roku w Nowym Orleanie odbywał się doroczny kongres *American College of Cardiology* (ACC), w czasie którego zaprezentowano wyniki wielu badań klinicznych mogących mieć istotne zastosowanie w codziennej praktyce kardiologa. Wiele uwagi poświęcono nowym technologiom zmieniającym filozofię badań medycznych, wykorzystanych na przykład w badaniu *Apple Heart Study*. Kilka nowych obiecujących leków nie sprostało oczekiwaniom, na przykład neladenozon w niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową, a niektóre skuteczne terapie (np. antybakteryjna kieszonka TYRX™ obniżająca ryzyko zakażeń loży implantacji kardiostymulatora w badaniu WRAP-IT [*World-wide Randomized Antibiotic Envelope Infection Prevention Trial*]) nie mają szans na rutynowe zastosowanie z powodu złych wskaźników efektywności kosztowej. Jednak kilka z przedstawionych badań ma — w opinii autorów — duże, a niekiedy wręcz przełomowe znaczenie dla praktyki kardiologicznej. Poniżej przedstawiono ich subiektywny wybór.

Przezcewnikowe wszczepienie zastawki aortalnej u pacjentów z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej z grupy niewysokiego ryzyka operacyjnego — badania PARTNER 3 i EVOLUT

Przezcewnikowe wszczepienie zastawki aortalnej (TAVI, *transcatheter aortic valve implantation*) jest alternatywą dla operacji u pacjentów z ciężką stenozą zastawki aortalnej, do niedawna zarezerwowaną dla pacjentów obarczonych wysokim ryzykiem zgonu w przypadku klasycznej operacji. Tegoroczny kongres przyniósł przełomowe dane na temat wyników klinicznych TAVI zastosowanego u pacjentów z grupy niskiego ryzyka. W badaniach PARTNER 3 [1] i EVOLUT *Low Risk* [2] porównywano wyniki TAVI z wynikami chirurgicznej wymiany zastawki (SAVR, *surgical aortic valve replacement*) u pacjentów z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej i cechujących się niskim ryzykiem zgonu podczas operacji w bardzo zbliżonych populacjach chorych (średni wiek ok. 74 lat, kalkulowane ryzyko zgonu wg STS-PROM [*Short Therm Risk Calculator — Predicted Risk of Mortality*] 1,9%). Do badania PARTNER 3 włączono 1000 pacjentów, losowo przydzielając ich do leczenia TAVI (rozprężana balonem zastawka SAPIEN 3) lub SAVR. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania obejmował zgon z jakiejkolwiek przyczyny, udar mózgu lub ponowną hospitalizację w ciągu roku po zabiegu. Wyniki badania były zaskakujące; wbrew aktualnym wytycznym wykazano znaczne korzyści kliniczne w grupie leczonej zabiegiem przezcewnikowym. W ciągu roku pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 8,5% grupy poddanych TAVR w porównaniu z 15,1% w grupie poddanych SAVR, co było wysoce znamiennym wskaźnikiem przewagi strategii TAVI (obniżenie ryzyka o 46%; p = 0,001)! W analizie rocznego występowania składowych pierwszorzędowych punktów końcowych dowiedziono wyraźnej przewagi strategii przezcewnikowej: śmiertelność wynosiła 1,0% w porównaniu z 2,5% (TAVI *vs.* SAVR), odsetek udarów — 1,2% w porównaniu z 3,1% (62-proc. obniżenie ryzyka), a rehospitalizacje były rzadsze o 35% — 7,3% w porównaniu z 11%. Dwóch pacjentów z grupy poddanych TAVI i 4 z grupy

Adres do korespondencji: dr n. med. Maria A. Sobczak-Kaleta, Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Kniaziewicza 1/5, 91–347 Łódź, e-mail: maria.sobczak@wp.pl

poddanej operacji chirurgicznej zmarło podczas hospitalizacji. Czas pobytu w szpitalu skrócił się znamiennie dzięki TAVI z 7 do 3 dni. Pacjenci leczeni metodą przezcewnikową wymagali implantacji kardiostymulatora z częstością podobną jak po SAVR (6,5% vs. 4%; p = NS [nieistotne statystycznie]), znacznie rzadziej natomiast (5% *vs.* 39,5%) w 1. miesiącu po zabiegu rozwijało się u nich migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*). W żadnej z grup nie zarejestrowano klinicznych objaów zakrzepicy zastawki, a odsetek umiarkowanych lub dużych fal zwrotnych na nowej zastawce był zbliżony (0,6% i 0,5% po roku). Łagodne fale zwrotne, podobnie jak subkliniczna (bezobjawowa) zakrzepica, zdarzały się rzadziej po SAVR.

Do badania EVOLUT *Low Risk* włączono 1468 pacjentów z losowym przydziałem do leczenia metodą TAVI (zastosowano w tym badaniu samorozprężalne zastawki CoreValve, Evolut R, Evolut PRO, Medtronic) lub SAVR. Podstawowy punkt końcowy badania stanowiła częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon lub udar mózgu powodujący niepełnosprawność) w obserwacji 24-miesięcznej. Wynosiła ona 5,3% w grupie poddanych TAVI w porównaniu z 6,7% w grupie poddanych SAVR, zatem TAVI nie ustępowało leczeniu kardiochirurgicznemu. Metoda TAVI okazała się bezpieczniejsza — drugorzędowy punkt końcowy w okresie 30 miesięcy dotyczył powikłań okołozabiegowych, które wystąpiły u 5,3% pacjentów w grupie po TAVI i u 10,7% po zabiegu kardiochirurgicznym. Po 30 dniach u pacjentów poddanych TAVI obserwowano mniejszą częstość udaru mózgu prowadzącego do niepełnosprawności (0,5% *vs.* 1,7% po SAVR), powikłań krwotocznych (2,4% *vs.* 7,5% po SAVR), ostrego uszkodzenia nerek (0,9% *vs.* 2,8% po SAVR) i AF (7,7% *vs.* 35,4% po SAVR). Jednocześnie pacjenci po TAVI zgłaszali wyższą jakość życia po 30 dniach. Po roku zmarło 2,4% pacjentów po TAVI i 3% po SAVR (p = NS). Ze względu na odmienną konstrukcję zastawek TAVI, inaczej niż w badaniu PARTNER, pacjenci leczeni metodą przezcewnikową wymagali częstszej implantacji kardiostymulatora (19,4 % *vs.* 6,7% po SAVR), jednak również znacznie rzadziej obserwowano u nich AF (9,8% *vs.* 38,3%) i rzadziej wymagali hospitalizacji z powodu HF (3,2% *vs.* 6,5%, obserwacja roczna). Zakrzepica zastawki w obu grupach była bardzo rzadka (< 1%). Częstość umiarkowanych lub dużych fal zwrotnych na nowej zastawce była nieco wyższa po TAVI (3.5% *vs.* 0.5% po roku), ale już umiarkowane lub znaczne niedopasowanie zastawki (zbyt małe efektywne pole ujścia) było rzadsze po leczeniu przezcewnikowym (1,78% *vs.* 8,2% po SAVR). W badaniu wykazano zatem co najmniej równoważność kliniczną TAVI z wykorzystaniem zastawki samorozprężalnej w porównaniu z SAVR.

W obu tych badaniach przeanalizowano więc po raz pierwszy grupy pacjentów z ciężką stenozą artalną o niskim ryzyku operacyjnym, którzy w 80% przypadków są obecnie leczeni operacyjnie. Biorąc pod uwagę dane z badań EVOLUT i PARTNER 3, wydaje się uzasadnione traktowanie TAVI jako akceptowalnej — a może właściwszej? — alternatywy terapeutycznej także dla pacjentów z grupy niskiego ryzyka. W planowanych przyszłych badaniach muszą jednak jeszcze zostać ocenione długoterminowe efekty obu strategii.

Wsparcie zastosowania apiksabanu stosowanego w ramach DAPT dla większości pacjentów z AF po ACS lub PCI w badaniu AUGUSTUS

Dylemat ryzyka i korzyści zależnych od leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z AF i wskazaniem do podwójnego leczenia przeciwpłytkowego (DAPT, *dual platelet therapy*) może się stać nieco mniejszy dzięki wynikom randomizowanego badania AUGUSTUS [3]. Objęto nim 4614 pacjentów z ośrodków w Ameryce Północnej, Europie, Azji i Ameryce Południowej z AF jako wskazaniem do przewlekłej doustnej antykoagulacji, u których wystąpił ostry zespół wieńcowy (ACS, *acute coronary syndrome*) lub wykonano elektywną angioplastykę wieńcową (PCI, *percutaneous coronary intervention*). U ponad 92% pacjentów stosowano klopidogrel (u pozostałych inne inhibitory $P2Y_{12}$). Dwie jednakowo liczne grupy pacjentów losowo przydzielono w schemacie 2 × 2 do dwóch alternatywnych terapii — stosowania apiksabanu (w dawce ustalonej dla AF) lub antagonisty witaminy K (VKA, *vitamine K antagonist*) oraz, dodatkowo, kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) w dawce 81 mg/dobę lub placebo. Pierwszorzędowym punktem końcowym było duże krwawienie lub inne klinicznie istotne krwawienie w ciągu 6 miesięcy obserwacji. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: zgon lub hospitalizację oraz zgon lub udar mózgu, zawał serca, zakrzepicę w stencie lub pilną rewaskularyzację. Wyniki badania były zgodne z rezultatami wcześniejszych obserwacji dotyczących nowych leków przeciwzakrzepowych (badania RE-DUAL z zastosowaniem dabigatranu i PIONEER-AF z zastosowaniem riwaroksabanu), wskazując na wyższość apiksabanu nad VKA i możliwość ograniczenia wskazań do ASA. Po 6 miesiącach leczenia ryzyko krwawienia obniżyło się o 31% wśród pacjentów przyjmujących apiksaban w porównaniu z warfaryną (p < 0,001) i o 47% wśród pacjentów przyjmujących placebo w porównaniu z ASA. Najwyższe wskaźniki krwawień odnotowano u chorych leczonych VKA z DAPT (18,7%), a najniższe u osób przyjmujących klopidogrel, apiksaban i placebo (7,3%). Pierwszorzędowy punkt końcowy (duże krwawienie lub krwawienie istotne klinicznie) wystąpił u 10,5% pacjentów przyjmujących apiksaban w porównaniu z 14,7% pacjentów przyjmujących VKA (p < 0,001). Wskaźnik ten wynosił 16,1% w analizie randomizacji do przyjmowania ASA i 9% w przypadku stosowania placebo. Liczba zgonów i hospitalizacji (stanowiących drugorzędowy punkt końcowy badania) była najwyższa u chorych przyjmujących VKA i ASA (27,5%), a najniższa u pacjentów przyjmujących

apiksaban i placebo (22,0%). Apiksaban zmniejszał o 17% ryzyko wtórnego punktu końcowego w stosunku do VKA, natomiast ASA nie zmieniał ryzyka w stosunku do placebo. U pacjentów z grupy leczonej apiksabanem obserwowano niższe o 50% ryzyko udaru w porównaniu z pacjentami przyjmującymi VKA. Pacjentów włączonych do badania po ACS cechowało znacząco obniżone ryzyko krwawienia podczas leczenia apiksabanem w porównaniu z VKA oraz podczas przyjmowania placebo w porównaniu z ASA. W AUGUSTUS jako kolejnym badaniu potwierdzono, że leczenie pacjentów z AF wymagających leczenia przeciwpłytkowego nowymi lekami przeciwzakrzepowych jest bezpieczne, a połączenie apiksabanu i klopidogrelu bez ASA może stanowić bezpieczny schemat leczenia w tej trudnej populacji chorych, bez znamiennego zwiększenia ryzyka zdarzeń niedokrwiennych, takich jak zawał serca lub udar mózgu.

Domowe leczenie zatorowości płucnej niskiego ryzyka riwaroksabanem? *The Home Treatment of Pulmonary Embolism* (HoT-PE) *trial*

Jednym z ważniejszych dla praktyki klinicznej badań na kongresie ACC'19 było badanie o akronimie HoT-PE (*The Home Treatment of Pulmonary Embolism Trial*) służące ocenie, czy wczesne zakończenie hospitalizacji (w ciągu 48 h od przyjęcia) oraz pozaszpitalne leczenie riwaroksabanem pacjentów z ostrą zatorowością płucną (PE, *pulmonary embolism*) niskiego ryzyka jest skuteczne i bezpieczne [4]. Pacjentów kwalifikowano do grupy niskiego ryzyka za pomocą kryteriów Hestii, które obejmują wiele nakładających się na siebie wskaźników z skalą PESI (*Pulmonary Embolism Severity Index*), ale nie wykluczają pacjentów starszych niż 80 lat lub z chorobą nowotworową. Leczenie riwaroksabanem w dawce 2 × 15 mg/dobę inicjowano w szpitalu i kontynuowano przez 3 tygodnie po wypisaniu, a następnie stosowano riwaroksaban 1 × 20 mg lub 15 mg u wybranych pacjentów przez co najmniej 3 miesiące. Średni czas hospitalizacji w badaniu wynosił 34 godziny, przy czym 93,6% pacjentów wypisano w ciągu 48 godzin. Nawrót objawowej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTA, *venous thromboembolism*) lub śmiertelnej ostrej PE (stanowiący punkt końcowy skuteczności) w ciągu 3 miesięcy wystąpił u 3 spośród 525 pacjentów (u 0,6% wyłącznie nawroty ostrej PE, bez zgonów). Wskaźnik skuteczności wynosił 1/3 progu 1,7% ustalonego przez badaczy na podstawie 3-miesięcznych wskaźników nawrotu VTE w poprzednich badaniach dotyczących leczenia domowego i badaniu EINSTEIN PE. W omawianym badaniu nastąpiły 2 zgony z powodu zaawansowanych zmian nowotworowych. W badaniu HoT-PE pojedynczą dawkę heparyny podawano tylko 10% pacjentów (od początku leczenia preferowano stosowanie riwaroksabanu). Odrębnie oceniane aspekty bezpieczeństwa stosowania leku były korzystne — rzadko wystąpiło poważne krwawienie (6 z 519 pacjentów), jakiekolwiek klinicznie istotne krwawienie (31 z 519) lub co najmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane (58 z 519). Tylko 2,3% pacjentów ponownie hospitalizowano z powodu podejrzenia nawrotu PE lub krwawienia. Wydaje się zatem, że u pacjentów z ostrą PE niskiego ryzyka, bez dysfunkcji prawej komory i skrzeplin wewnątrzsercowych, wczesne wypisanie ze szpitala i leczenie riwaroksabanem w domu jest skuteczne i bezpieczne. Wyniki badania HoT-PE wzmacniają zasadność kwalifikacji pacjentów z PE do leczenia ambulatoryjnego doustnym lekiem przeciwkrzepliwym, prawdopodobnie ograniczając powikłania szpitalne i koszty opieki zdrowotnej.

Abstynencja alkoholowa a występowanie AF

Jednym z ważniejszych badań z zakresu prewencji było randomizowane badanie dotyczące wpływu abstynencji u osób pijących umiarkowane ilości alkoholu, u których występuje AF [5]. Do badania włączono 140 pacjentów z AF napadowym (63%) lub przetrwałym (37%), obecnie w rytmie zatokowym, którzy spożywali tygodniowo co najmniej 10 ekwiwalentów alkoholowych (12 g etanolu). Monitorowanie rytmu odbywało się za pomocą wszczepialnego rejestratora pętlowego lub stymulatora albo domowego jednokanałowego rejestratora AliveCor. W badanej grupie wszyscy pacjenci wyrażali zgodę na całkowitą abstynencję, co sprawdzano, badając mocz pod kątem metabolitu alkoholu. W grupie kontrolnej dozwolone było kontynuowanie spożywania dotychczasowych dawek alkoholu. U pacjentów z AF umiarkowanie spożywających alkohol abstynencja alkoholowa wiązała się niezależnie ze skróceniem trwania AF (5,6% ± 12,4% *vs.* 8,2% ± 14,5%), zmniejszeniem częstości nawrotów AF, poprawą z zakresie odczuwania nasilenia objawów arytmii, zmniejszeniem masy ciała i lepszą kontrolą ciśnienia tętniczego. Wyniki tego badania wskazują, że zalecenie niespożywania alkoholu powinno być częścią interwencji odnoszącej się do stylu życia u osób z AF pijących umiarkowane ilości alkoholu.

Dapagliflozyna w przypadku HFrEF — badanie DECLARE-TIMI 58

Z niecierpliwością oczekiwano wyników subanaliz dużego badania DECLARE-TIMI 58 (*The Dapagliflozin and Effects on Cardiovascular Events*) poświęconego efektom leczenia u pacjentów z niewydolnością serca (HF, *heart failure*) [6]. W badaniu DECLARE-TIMI 58 uczestniczyło 17 160 pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącymi chorobami układu krążenia (41%) lub wysokim ryzykiem ich rozwoju (59% grupy). Randomizacja polegała na dodaniu do leczenia cukrzycy (trwającej średnio ok. 10 lat) 10 mg dapagliflozyny lub placebo. Mediana czasu obserwacji

wynosiła 4 lata. W najnowszych wynikach wykorzystano fakt, że na początku badania u 30% jego uczestników (5202) oceniono frakcję wyrzutową lewej komory, rozpoznając u 13% z nich (671 pacjentów) niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*). Zaobserwowano, że w tej podgrupie dapagliflozyna zmniejszyła śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego lub ryzyko hospitalizacji z powodu HF w większym stopniu (o 38%) niż u pozostałych badanych (o 12%, NS; p dla interakcji 0,046). Co najistotniejsze, dapagliflozyna ograniczyła śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych o 45% i śmiertelność całkowitą o 41% u pacjentów z HFrEF, ale nie u osób bez HFrEF (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 1,08; p = NS). Wpływ leku na śmiertelność krążeniową i ogólną wykazywał wyraźną interakcję ze zmniejszającą się frakcją wyrzutową lewej komory, zanikając powyżej EF wynoszącej 45%. Leczenie zmniejszyło również częstość hospitalizacji z powodu HF zarówno u osób z HFrEF (o 36%), jak i bez HFrEF (o 24%). Frakcja wyrzutowa lewej komory (a także wywiad HF) jest zatem istotnym parametrem w identyfikacji chorych na cukrzycę typu 2, którzy mogą czerpać szczególne korzyści z przyjmowania inhibitorów kotransportera glukozowo-sodowego 2 (SGLT2, *sodium-glucose transport protein 2*).

Antidotum odwracające działanie tikagreloru — cząsteczka PB2452

Terapia przeciwpłytkowa jest istotną częścią wtórnej profilaktyki zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale możliwość odwrócenia działania nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych stanowi duży problem w codziennej praktyce. Na kongresie ACC 2019 zaprezentowano pierwszą ocenę kliniczną cząsteczki PB2452 jako środka odwracającego działanie tikagreloru [7]. Zbadano czynność płytek u 64 zdrowych ochotników przed leczeniem tikagrelorem, a następnie po podaniu PB2452 (48 osób) lub placebo (16 osób). Wykazano, że po 48 godzinach leczenia tikagrelorem agregacja płytek została zahamowana o około 80%. Nowy lek PB2452 podawany jako początkowy bolus dożylny, po którym następował przedłużony wlew (8, 12 lub 16 h), powodował odwrócenie działania tikagreloru w ciągu 5 minut po rozpoczęciu podawania. Efekt ten utrzymywał się przez ponad 20 godzin. Nie obserwowano dowodów zwiększenia aktywności płytek (efekt „odbicia") po zaprzestaniu podawania leku, a dotyczące go zdarzenia niepożądane obejmowały głównie problemy związane z miejscem infuzji. Wyniki badania wskazują, że podawanie dożylnie PB2452 może zapewnić natychmiastowe i trwałe odwrócenie działania przeciwpłytkowego tikagreloru, co stanowiłoby unikatową szansę dla pacjentów wymagających pilnego zabiegu chirurgicznego lub z zagrażającym życiu krwawieniem podczas stosowania tikagreloru.

Czy kwas bempediowy obniża stężenie LDL? Badanie CLEAR

Kolejnym oczekiwanym badaniem z zakresu kardiologii prewencyjnej było badanie CLEAR *Wisdom*, w którym oceniano możliwości kliniczne związane z nowym lekiem — kwasem bempediowym [8]. Jest to nowy lek działający w tym samym, co statyny, szlaku syntezy cholesterolu w hepatocycie, jednak na wcześniejszym etapie, hamujący liazę ATP-cytrynianową. Co ważne dla profilu bezpieczeństwa, aktywowana forma kwasu bempediowego nie jest obecna w mięśniach szkieletowych. W badaniu CLEAR *Wisdom* 779 pacjentów przydzielono losowo do leczenia kwasem bempediowym w dawce 180 mg lub przyjmowania placebo (rok, oprócz maksymalnie tolerowanych dawek statyn) w celu oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. Podgrupa 77 badanych nie tolerowała żadnej dawki statyny. Badanie ukończyło 740 pacjentów (490 leczonych kwasem bempediowym, 250 przyjmujących placebo). Stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoproteins*) w grupie przyjmującej kwas bempediowy zmniejszyło się z 119,4 mg/dl do 97,6 mg/ dl w 12. tygodniu w porównaniu z brakiem zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w grupie otrzymującej placebo (122,4 mg/dl *vs.* 122,8 mg/dl). Średnia procentowa zmiana osoczowego stężenia cholesterolu frakcji LDL wynosiła 15,1% w przypadku kwasu bempediowego w porównaniu z 2,4% w przypadku placebo (p < 0,001). U pacjentów niestosujących statyn obniżenie wartości cholesterolu frakcji LDL wynosiło około 25%. Dodanie kwasu bempediowego do maksymalnie tolerowanej dawki statyny u pacjentów z hipercholesterolemią znacząco i trwale obniża stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i nie-HDL, apolipoproteiny B oraz białka C-reaktywnego w porównaniu z placebo. Profil działań niepożądanych był zbliżony do cechującego placebo, bez nadwyżki dolegliwości mięśniowych. Badanie CLEAR *Wisdom* wskazuje, że kwas bempediowym może poszerzyć zakres opcji leczenia dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego, u których stężenie cholesterolu frakcji LDL pozostaje niezadowalające wskutek nietolerancji statyn, ponieważ tolerancja leku wydaje się lepsza.

Apple Watch pomaga wykryć AF — czy to przyszłość?

W erze popularności „inteligentnych zegarków" (*smartwatch*) i innych urządzeń, a także nowych aplikacji zaprojektowanych do monitorowania tętna i innych parametrów pacjenci mają więcej możliwości niż kiedykolwiek do monitorowania własnych parametrów zdrowotnych

i podejmowania decyzji o tym, co zrobić z uzyskaną informacją. Badanie *Apple Heart Study* zaprojektowano, aby ocenić, czy Apple Watch może wiarygodnie wykryć AF i zachęcić do późniejszej oceny klinicznej [9]. W pierwszym badaniu tego rodzaju, w którym uczestniczyło 419 927 (!) osób, za pomocą Apple Watch do wykrywania nieregularnego rytmu stwierdzono, że pomaga w identyfikacji AF. Wyniki pokazały, że 2161 uczestników (0,5% zarejestrowanych) otrzymało powiadomienie o nieregularnym rytmie. Spośród 200 tys. uczestników w wieku poniżej 40 lat wskaźnik powiadomień wyniósł 0,16% w porównaniu z 3,2% w grupie 25 tys. osób w wieku 65 lat lub starszych. Dodatnia wartość predykcyjna, wynosząca 84%, potwierdza zdolność wspomnianej aplikacji do prawidłowej identyfikacji AF wśród osób, które zostały poinformowane o nieregularnym rytmie przez Apple Watch. W badaniu tym potwierdzono sens koncepcji wykorzystania niemedycznych urządzeń przenośnych do zastosowań medycznych i najprawdopodobniej doczeka się ona bardziej ukierunkowanej klinicznie kontynuacji (badanie HEARTLINE).

Piśmiennictwo

1. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. PARTNER 3 Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. N Engl J Med. 2019; 380(18): 1695–1705, doi: 10.1056/NEJMoa1814052, indexed in Pubmed: 30883058.
2. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. N Engl J Med. 2019; 380(18): 1706–1715, doi: 10.1056/NEJMoa1816885, indexed in Pubmed: 30883053.
3. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2019; 380(16): 1509–1524, doi: 10.1056/NEJMoa1817083, indexed in Pubmed: 30883055.
4. Konstantinides SV. Outpatient management of patients with acute pulmonary embolism. The Home Treatment of Pulmonary Embolism (HoT-PE) trial. American College of Cardiology Annual Scientific Session (ACC 2019). New Orleans, LA, March 18, 2019.
5. Voskoboinik A, Kalman JM, Nicholls T, et al. Impact of alcohol abstinence in moderate drinkers with atrial fibrillation: results from the alcohol-AF randomized controlled trial American College of Cardiology — 67th Scientific Sessions. New Orleans, LA, March 18, 2019.
6. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. Circulation. 2019; 139(22): 2528–2536, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130, indexed in Pubmed: 30882238.
7. Bhatt DL, Pollack CV, Weitz JI, et al. Antibody-based ticagrelor reversal agent in healthy volunteers. N Engl J Med. 2019; 380(19): 1825–1833, doi: 10.1056/NEJMoa1901778, indexed in Pubmed: 30883047.
8. Goldberg AC. Efficacy and safety of bempedoic acid added to maximally tolerated statins in patients with hypercholesterolemia and high cardiovascular risk — CLEAR Wisdom. American College of Cardiology Annual Scientific Session (ACC 2019). New Orleans, LA, March 18, 2019.
9. Turakhia M, Perez M. Results of a large-scale, App-based study to identify atrial fibrillation using a smartwatch: the Apple Heart Study. American College of Cardiology Annual Scientific Session (ACC 2019). New Orleans, LA, March 18, 2019.

Folia Cardiologica 2019
vol. 14, no. 5, pages 537–541
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2353–7752

What's new at the American College of Cardiology Congress 2019? — New Orleans, March 16, 2019

Co nowego na Kongresie *American College of Cardiology* 2019? Nowy Orlean, 16 marca 2019 roku

Maria A. Sobczak-Kaleta, Jarosław D. Kasprzak

Department of Cardiology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Sobczak-Kaleta MA, Kasprzak JD. Co nowego na Kongresie *American College of Cardiology* 2019? Nowy Orlean, 16 marca 2019 roku. Folia Cardiol. 2019; 14 (5): 532–536. DOI: 10.5603/FC.2019.0105. Należy cytować wersję pierwotną

Introduction

The annual American College of Cardiology congress was held in New Orleans from 16 to 18 March 2019, during which the results of numerous clinical studies that could have a significant impact on the everyday practice of cardiologists were presented. Much attention was devoted to new technologies that are changing the philosophy behind medical research — used *e.g.* in the Apple Heart Study. Several promising new drugs have not lived up to expectations — *e.g.* neladenoson in heart failure with preserved ejection fraction, while some effective therapies [*e.g.* TYRX™ antibacterial pocket reducing the risk of infection with the cardiac stimulator bed in the WRAP-IT (World-wide Randomised Antibiotic Envelope Infection Prevention Trial) study] have no chance of routine use due to their low cost-effectiveness. However, in the authors' opinion, several of the presented studies were of great importance for cardiological practice, indeed sometimes even groundbreaking importance. Below we present our subjective selection.

Transcatheter aortic valve implantation in patients with severe aortic stenosis and low operational risk — PARTNER 3 and EVOLUT studies

Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is an alternative to surgery in patients with severe aortic stenosis. Until recently, this was reserved for patients at high risk of dying from conventional surgery. This year's congress brought groundbreaking data on the clinical results of TAVI used in low-risk patients. In the PARTNER 3 [1] and EVOLUT Low Risk [2] studies, TAVI results were compared to those of surgical aortic valve replacement (SAVR) in patients with severe aortic stenosis and low risk of death during surgery in very similar patient populations [mean age approximately 74 years, calculated risk of death STS-PROM (Short Term Risk Calculator — Predicted Risk of Mortality) 1.9%]. 1,000 patients were enrolled in the PARTNER 3 trial and randomly assigned to TAVI (balloon-expanded SAPIEN 3 valve) or SAVR. The primary endpoint in the study was death from any cause, stroke or rehospitalisation within one year of surgery. The results of the study were surprising — contrary to current guidelines, significant clinical benefits were demonstrated in the group treated with transcatheter surgery. Within one year, the primary endpoint occurred in 8.5% of the TAVR group compared to 15.1% SAVR — a highly significant indicator of the advantage of a TAVI strategy (risk reduction by an impressive 46%, p = 0.001). Analysis of the annual occurrence of the primary endpoints showed a clear advantage of the transcatheter strategy: mortality 1.0% versus 2.5% (TAVI versus SAVR), stroke rate 1.2% versus 3.1% (a 62% decrease in risk), and 35% less frequent rehospitalisations — 7.3% vs. 11%. Two patients from the TAVI group and four from the surgical group died during hospitalisation. The hospital stay was significantly reduced, from seven to three days, thanks to TAVI. Patients treated with the transcatheter method required implantation of a cardiostimulator with a frequency similar to SAVR [6.5% vs. 4%, p = NS (not statistically significant)], while much less frequently (5% vs. 39.5%) developed atrial fibrillation in the month after the procedure. There were no clinical manifestations of valve thrombosis in any of the groups, and the percentage of moderate or large return waves on

Address for correspondence: Maria A. Sobczak-Kaleta MD, PhD, Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Kniaziewicza 1/5, 91–347 Lodz, Poland, e-mail: maria.sobczak@wp.pl

the new valve was similar (0.6% and 0.5% after a year). Mild reverse waves, as well as subclinical (asymptomatic) thrombosis were less common after SAVR.

The EVOLUT Low-Risk study included 1,468 patients with random assignment to TAVI (CoreValve, Evolut R, Evolut PRO, Medtronic self-expanding valves) or SAVR. The primary endpoint of the study was the incidence of the primary endpoint (death or stroke resulting in disability) in the 24-month follow-up. This was 5.3% in the TAVI group compared to 6.7% SAVR — therefore TAVI was non-inferior to cardiac surgery. TAVI proved to be a safer method — the secondary endpoint concerned peri-operative complications over a 30-month period, occurring in 5.3% of patients in the TAVI group, and in 10.7% after cardiac surgery. After 30 days, patients after TAVI had lower incidences of stroke causing disability (0.5% vs. 1.7% after SAVR), haemorrhagic complications (2.4% vs. 7.5% after SAVR), acute kidney damage (0.9 % vs. 2.8% after SAVR), and atrial fibrillation (7.7% vs. 35.4% after SAVR). At the same time, patients after TAVI reported a higher quality of life after 30 days. After a year, 2.4% of patients after TAVI and 3% after SAVR (p = NS) died. Due to the different design of the TAVI valves, unlike in the PARTNER study, patients treated with the transcatheter method required more frequent cardiac pacemaker implantation (19.4% vs. 6.7% after SAVR), but atrial fibrillation was also observed much less frequently (9.8% vs. 38.3%) and there were fewer hospitalisations for heart failure (3.2% vs. 6.5%, annual follow-up). Valve thrombosis in both groups was very rare (< 1%). The frequency of moderate or large return waves on the new valve was slightly higher after TAVI (3.5% vs. 0.5% after a year), but moderate or significant valve mismatch (too low effective outlet area) was less common after transcatheter treatment (1.78% vs. 8, 2% after SAVR). Therefore, the study showed at least the clinical equivalence of TAVI using a self-expanding valve compared to SAVR.

Both studies analysed for the first-time groups of patients with severe arterial stenosis and low operational risk, who comprise 80% of those currently undergoing surgery. Considering the data from the EVOLUT and PARTNER 3 studies, it seems justified to treat TAVI as an acceptable and perhaps more appropriate therapeutic alternative also for low-risk patients. However, planned future research still needs to assess the long-term effects of both strategies.

AUGUSTUS study supports the use of apixaban as part of DAPT for most patients with AF after ACS or PCI

The dilemma of risk and benefits dependent on anticoagulation in patients with atrial fibrillation (AF) and the indication for dual antiplatelet therapy may have become somewhat less challenging thanks to the results of the randomised AUGUSTUS study [3].

This study included 4,614 patients from centres in North America, Europe, Asia and South America, in whom AF was an indication for chronic oral anticoagulation, and in whom acute coronary syndrome (ACS) was diagnosed or percutaneous coronary intervention (PCI) was performed. Over 92% of patients were treated with clopidogrel (and the others with other $P2Y_{12}$ inhibitors). Two equally numerous patient groups were randomly assigned in a 2 × 2 schedule to two alternative therapies: apixaban (fixed-dose for AF) or vitamin K antagonist (VKA), plus in addition acetylsalicylic acid (ASA) at 81 mg/day or a placebo. The primary endpoint was major bleeding or other clinically significant bleeding during the six months of follow-up. Secondary endpoints included death or hospitalisation due to stroke, myocardial infarction, stent thrombosis or urgent revascularisation. The results of the study were in line with previous observations on new anticoagulants (RE-DUAL studies with dabigatran and PIONEER-AF with rivaroxaban), indicating the superiority of apixaban over VKA and the possibility of limiting indications to ASA. After six months of treatment, the risk of bleeding was reduced by 31% among patients taking apixaban compared to warfarin ($p < 0.001$) and by 47% among patients taking a placebo compared to aspirin. The highest bleeding rates were observed among patients treated with VKA with dual antiplatelet therapy (18.7%), and the lowest among those taking clopidogrel, apixaban and placebo (7.3%). The primary endpoint (major bleeding or clinically significant bleeding) occurred in 10.5% of patients receiving apixaban compared to 14.7% of patients receiving AWK ($p < 0.001$). The rate was 16.1% in the ASA randomisation analysis and 9% in the case of the placebo. The number of deaths and hospitalisations (the study's secondary endpoint) was highest in patients receiving AWK and ASA (27.5%), and lowest in patients receiving apixaban and placebo (22.0%). Apixaban reduced the risk of a secondary endpoint relative to AWK by 17%, while ASA did not change the risk relative to placebo. A 50% lower risk of stroke was observed in patients in the apixaban group compared to patients taking VKA. Patients enrolled to the study after acute coronary syndrome had a significantly reduced risk of bleeding during treatment with apixaban compared to VKA and when taking placebo versus ASA.

AUGUSTUS confirms that the treatment of patients with AF requiring antiplatelet therapy with new anticoagulants is safe, and the combination of apixaban and clopidogrel, without ASA, can be a safe treatment regimen in this difficult patient population, without a significant increase in the risk of ischaemic events such as heart attack or stroke.

Home treatment for low-risk pulmonary embolism with rivaroxaban — the Home Treatment of Pulmonary Embolism (HoT-PE) trial

One of the most important studies for clinical practice discussed at the ACC's 2019 congress was one with the acronym HoT-PE (Home Treatment of Pulmonary Embolism Trial) aimed at assessing whether the early termination of hospitalisation (i.e. within 48 hours of admission) followed by community-based treatment with rivaroxaban of patients with a low-risk acute pulmonary embolism (APE) is effective and safe [4]. Patients were qualified to the low-risk group using the Hestia criteria, which have many overlapping features with the PESI scale but do not exclude patients older than 80 years or those with cancer. Rivaroxaban 2 × 15 mg/ /day was initiated in the hospital and continued for three weeks after discharge, followed by rivaroxaban 1 × 20 mg or 15 mg in selected patients for at least three months. The average hospitalisation time in the study was 34 hours, with 93.6% of patients discharged within 48 hours. Recurrence of symptomatic venous thromboembolism (VTE) or fatal APE (endpoint of efficacy) within three months occurred in 3/525 patients (0.6% — only PE recurrences, no deaths). The efficacy rate was one-third of the 1.7% threshold set by researchers based on 3-month VTE recurrence rates in previous home-based and EINSTEIN PE studies. In this study, there were two deaths due to advanced cancer. In the HoT-PE study, a single dose of heparin was administered to only 10% of patients (rivaroxaban was preferred from the beginning of treatment). Aspects of safety assessed separately were favourable — major bleeding (six out of 519 patients), any clinically significant bleeding (31 out of 519) or at least one serious adverse event (58 out of 519) rarely occurred. Only 2.3% of patients were re-hospitalised for suspected APE recurrence or bleeding.

Therefore, it appears that in patients with low-risk acute pulmonary embolism, without right ventricular dysfunction and intracardiac thrombi, early discharge and rivaroxaban treatment at home is effective and safe.

The results of the HoT-PE study strengthen the legitimacy of PE patients for outpatient treatment with oral anticoagulants, possibly reducing hospital complications and healthcare costs.

Alcohol abstinence and the occurrence of atrial fibrillation

One of the more important preventive studies was a randomised study on the effects of abstinence in people who drink moderate amounts of alcohol and have AF [5]. The study included 140 patients with paroxysmal (63%) or persistent AF (37%), currently in sinus rhythm, who consumed at least 10 alcohol equivalents weekly (12 g ethanol). Rhythm monitoring was carried out using an implantable loop recorder or pacemaker or an AliveCor home single--channel recorder. In the study group, all patients consented to total abstinence, which was checked by urine analysis for the alcohol metabolite. In the control group, drinking alcohol was allowed. Among patients with moderate alcohol consumption, alcohol abstinence was independently associated with a reduction in the duration of AF (5.6% ± 12.4% compared to 8.2% ± 14.5%), a reduction in the frequency of AF relapse, an improvement in arrhythmia symptoms, weight loss, and improved blood pressure control. The results of this study indicate that the recommendation of alcohol abstinence should be part of lifestyle interventions in people with AF who drink moderate amounts of alcohol.

Dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction — DECLARE TIMI-58 study

The results of the large-scale DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin and Effects on Cardiovascular Events) study subanalysis regarding the effects of treatment in patients with heart failure were eagerly awaited [6].

17,160 patients with type 2 diabetes mellitus and concomitant cardiovascular disease (41%) or its high risk (59% of the group) participated in the DECLARE-TIMI 58 study. Randomisation required adding 10 mg of dapagliflozin or placebo to regular diabetes medication (diabetes having lasted approximately 10 years on average). The median follow-up was four years. The current results use the fact that at the beginning of the study 30% of participants (5,202) had their left ventricular ejection fraction assessed, thus 13% of patients (671) were diagnosed with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). It was observed that in this subgroup dapagliflozin reduced mortality due to cardiovascular diseases or the risk of hospitalisation due to heart failure to a greater extent (by 38%) than in other patients (by 12%, NS; p for interaction = 0.046). Most importantly, dapagliflozin reduced cardiovascular mortality by 45% and total mortality by 41% in patients with HFrEF, but not in people without HFrEF (HR 1.08, p = NS). The effect of the drug on mortality due to circulatory reasons and overall mortality showed a clear interaction with the decreasing left ventricular ejection fraction, disappearing above EF = 45%. Treatment also reduced the incidence of HF hospitalisation in both HFrEF (by 36%) and not-HFrEF (by 24%) patients.

Left ventricular ejection fraction (as well as a history of heart failure) is, therefore, an important parameter for identifying people with type 2 diabetes who may benefit particularly from SGLT2 inhibitors.

Antidote reversing the effect of ticagrelor — the molecule PB2452

Antiplatelet therapy is an important part of secondary prevention of cardiovascular events, but the possibility of reversing the effects of new oral anticoagulants is a major problem in everyday practice. The congress presented the first clinical evaluation of the PB2452 molecule as a method of reversing ticagrelor's effect [6].

Platelet function was tested in 64 healthy volunteers before treatment with ticagrelor and then after PB2452 (48 people) or placebo (16 people). Platelet aggregation was shown to be inhibited by approximately 80% after 48 hours of ticagrelor treatment. The new drug PB2452 was given as an initial intravenous bolus followed by a prolonged infusion (eight, 12 or 16 hours) and reversed the antiplatelet effect of ticagrelor within five minutes of treatment onset. This effect lasted for over 20 hours. No evidence of increased platelet activity (rebound effect) was observed after drug discontinuation, and drug-related adverse events were mainly related to infusion site problems. Study results indicate that intravenous administration of PB2452 can provide immediate and permanent reversal of ticagrelor's antiplatelet effect, which would be a unique opportunity for patients who need urgent surgery or experience life-threatening bleeding during ticagrelor therapy.

Does bempedia acid decrease LDL concentration — CLEAR Wisdom study

Another eagerly awaited study in the field of preventive cardiology was the CLEAR Wisdom study assessing the clinical possibilities of a new drug — bempedia acid [8]. This is a new drug that works in the same way as statins on the cholesterol synthesis pathway in the hepatocyte, but at an earlier stage — by inhibiting ATP-citrate lyase. Importantly, the safety profile of activated bempedia acid is not present in skeletal muscle. In the CLEAR Wisdom study, 779 patients were randomly assigned to treatment with 180 mg bempedic acid or placebo (for one year, in addition to the maximum tolerated statin doses) to assess the long-term efficacy and safety of patients at high risk for cardiovascular disease. A subgroup of 77 patients did not tolerate any statin dose. 740 patients (490 bempedia acid, 250 placebo) completed the study. Low-density lipoprotein (LDL) cholesterol in the bempedia acid group decreased from 119.4 mg/dL to 97.6 mg/dL at week 12 compared to no change from baseline in the placebo group (122.4 mg/dL vs. 122.8 mg/dL). The mean percentage change in plasma LDL cholesterol was 15.1% for bempedia acid compared to 2.4% for placebo ($p < 0.001$). In patients not using statins, the decrease in LDL cholesterol was about 25%. The addition of bempedia acid to the maximally tolerated statin dose in patients with hypercholesterolemia significantly and permanently reduced total cholesterol, LDL cholesterol, non-high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, apolipoprotein B, and C-reactive protein compared to placebo. Side effects were similar to placebo, without any excessive muscle discomfort.

The CLEAR Wisdom study indicates that bempedia acid may extend the range of treatment options for high-risk patients with atherosclerotic cardiovascular disease whose LDL cholesterol levels remain unsatisfactory due to statin intolerance — drug tolerance appears to be better.

Apple Watch helps detect AF — is this the future?

Today's patients have more options than ever before to monitor their own health data, and make decisions about what to do with such information, in the era of smartwatches and other devices, as well as new applications designed to monitor heart rate and other parameters.

The Apple Heart Study was designed to assess whether the Apple Watch can reliably detect AF and encourage subsequent clinical evaluation [9]. In the first study of this kind, which involved 419,927 (!) people, using an Apple Watch to identify an irregular rhythm was found to help identify AF. The results showed that 2,161 participants (0.5% registered) received an irregular rhythm notification. Of the 200,000 participants under the age of 40, the notification rate was 0.16% compared to 3.2% in the 25,000 people aged 65 or older. A positive predictive value of 84% confirms the ability to correctly identify AF among people who have been informed of an irregular rhythm by their Apple Watch. This study confirmed the soundness of the concept of using non-medical portable devices for medical applications, and will probably have a more clinically oriented continuation (HEARTLINE study).

References

1. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. PARTNER 3 Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. N Engl J Med. 2019; 380(18): 1695–1705, doi: 10.1056/NEJMoa1814052, indexed in Pubmed: 30883058.
2. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. N Engl J Med. 2019; 380(18): 1706–1715, doi: 10.1056/NEJMoa1816885, indexed in Pubmed: 30883053.
3. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2019; 380(16): 1509–1524, doi: 10.1056/NEJMoa1817083, indexed in Pubmed: 30883055.
4. Konstantinides SV. Outpatient management of patients with acute pulmonary embolism. The Home Treatment of Pulmonary Embolism (HoT-PE) trial. American College of Cardiology Annual Scientific Session (ACC 2019). New Orleans, LA, March 18, 2019.
5. Voskoboinik A, Kalman JM, Nicholls T, et al. Impact of alcohol abstinence in moderate drinkers with atrial fibrillation: results from the

alcohol-AF randomized controlled trial American College of Cardiology — 67th Scientific Sessions. New Orleans, LA, March 18, 2019.
6. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. Circulation. 2019; 139(22): 2528–2536, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130, indexed in Pubmed: 30882238.
7. Bhatt DL, Pollack CV, Weitz JI, et al. Antibody-based ticagrelor reversal agent in healthy volunteers. N Engl J Med. 2019; 380(19): 1825–1833, doi: 10.1056/NEJMoa1901778, indexed in Pubmed: 30883047.
8. Goldberg AC. Efficacy and safety of bempedoic acid added to maximally tolerated statins in patients with hypercholesterolemia and high cardiovascular risk — CLEAR Wisdom. American College of Cardiology Annual Scientific Session (ACC 2019). New Orleans, LA, March 18, 2019.
9. Turakhia M, Perez M. Results of a large-scale, App-based study to identify atrial fibrillation using a smartwatch: the Apple Heart Study. American College of Cardiology Annual Scientific Session (ACC 2019). New Orleans, LA, March 18, 2019.

Folia Cardiologica 2019
tom 14, nr 5, strony 542–544
DOI: 10.5603/FC.2019.0106
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2353–7752

How up-to-date does medical knowledge have to be?

Jak aktualna jest wiedza medyczna?

Kamila Kocańda

Institute of Medical Sciences of the Jan Kochanowski University in Kielce, Kielce, Poland
Regional Polyclinical Hospital in Kielce, Kielce, Poland

Abstract

The Act regulating the medical and dental professions says that every physician is obliged to perform his or her profession in accordance with current medical knowledge, available methods and means of prevention, diagnosis and treatment of diseases, the principles of professional ethics and with due diligence.

The doctors' code of ethics states that the professional activities of a physician must be in accordance with his or her conscience and modern medical knowledge. It also guarantees each physician the right to choose those treatment methods which he considers to be the most effective, always within the context of activities that are actually necessary according to the current state of medical knowledge. The physician's obligations are correlated with the patient's rights, namely a power to obtain treatment which meets the requirements of current medical knowledge. The legislature deliberately has not created a legal, precise definition of current medical knowledge, because this allows a wider assessment of a physician's performance in terms of compliance with its standards.

Key words: current medical knowledge, available means, due diligence

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 542–544

Introduction

The Act regulating the medical and dental professions says that every physician is obliged to perform his or her profession in accordance with current medical knowledge, available methods and means of prevention, diagnosis and treatment of diseases, the principles of professional ethics, and with due diligence [1]. The doctors' code of ethics states that the professional activities of a physician must be in accordance with his or her conscience and modern medical knowledge. It also guarantees each physician the right to choose those treatment methods which he considers to be the most effective, always within the context of activities that are actually necessary according to the current state of medical knowledge [2]. The physician's obligations are correlated with the patient's rights, namely a power to obtain treatment which meet the requirements of current medical knowledge [3]. The legislature deliberately has not created a legal, precise definition of current medical knowledge, because this allows a wider assessment of a physician's performance in terms of compliance with its standards [4].

How courts and doctrine define it

The judiciary also uses the definition of current medical knowledge as one of the main obligations and a legal criterion of health service provision. A physician may be responsible for a crime against the life or health of a patient in connection with a treatment only in the event of a culpable mistake within the medical profession and if his action or omission has not complied with the requirements of current knowledge and commonly accepted medical practice [5]. The obligation to act with current medical

Address for correspondence: dr n. prawnych Kamila Kocańda, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, ul. IX Wieków Kielc 19, 25–317 Kielce, Poland, e-mail: kamila.kocanda@gmail.com

knowledge obliges physicians to improve their professional qualifications and to keep up to speed with the progress of science and medical technology. Ignorance in this area constitutes a physician's guilt [6]. However, even if the proceedings are performed in compliance with current medical knowledge and due diligence, the risk of harm cannot be eliminated [7]. Acts or omissions of a physician in the field of diagnosis and therapy that are incompatible with medical science can be recognised as malpractice, on condition that a physician has not used or has incorrectly used available means [8].

Medical knowledge is current when it is not outdated, as medicine is subject to a dynamic development process [9]. It is defined as the currently available knowledge [10]. With reference to the term 'current', it is believed that the implementation of, among others, new drugs, methods or techniques, does not always make existing ones obsolete, but only increases the treatment possibilities available to a physician [11].

Safjan advises that we refer to a supranational (European) average of knowledge. At the same time, compliance with current medical knowledge does not oblige a physician to provide universal access to state-of-the-art medical technologies. It does however prevent him from adhering to old methods if they have been commonly replaced with others [12].

The state of knowledge that is considered to be current is that obtaining at the precise time of the procedure, due to the constant rapid advances in medicine [13]. Medical standards, understood as guidelines and algorithms of medical conduct, include, among others, indications concerning diagnostic, therapeutic and preventive methods [13].

If a physician complies with the standards issued by the relevant legislature or scientific societies, he or she is provided with legal security. This means that in typical situations his medical conduct path shall be considered as correct on condition that at the same time he acts with due diligence.

The standards developed by professional entities are defined as non-legal standards, often of the nature of professional rules, according to which we assess the level of professionalism (art practice) and conscientiousness: this is the physician's diligence. Such recommendations, opinions or positions constitute a determinant according to which we assess acts or omissions, and their legal consequences [14].

Performing professional activity using all available means must be considered in terms of fact, law and economics. Available means actually constitute a method that can be used by a doctor himself, which is available in a certain medical entity, or in another facility, in which case a physician should refer the patient on. Legal access means methods which are legally permissible. Availability in an economic sense defines a method as included within the list of guaranteed health services financed from public funds. However, the Supreme Court has underlined that priority is given to the obligation to help in a situation where there is a threat to life or of serious health damage [15]. In such cases all necessary procedures are available for physicians, regardless of economic limitations.

What is and what is not current medical knowledge

As medicine is a worldwide science, medical standards are not limited by national borders. Thus, the current state of knowledge is recognised to be both domestic and international. The standards may have a legal form, for instance when they have been issued by the Ministry of Health, *e.g.* in the cases of obstetrics and gynaecology or intensive therapy.

However, the legislature has not discussed each and every aspect of the above-mentioned fields of medicine at length. Scientific committees successfully and permanently not only follow the progress in medical sciences, but also create it. The standards are referred to as medicine based on objective knowledge, created on the basis of broad, medical, scientific reviews [16]. The source of the current state of knowledge also depends on professional literature, including scientific papers.

Legislation has excluded the possibility of using obsolete methods, or those which have been found to be ineffective, incorrect or even dangerous [17].

Neither is it acceptable, apart from in the course of a medical experiment, to use unproven methods that have not received sufficient assent from the medical community. At the same time, the legislation does not use the word 'latest' when discussing medical knowledge, because this could lead to the use of as yet not entirely proven scientific achievements, and thus bring medical treatment too close to the territory of a medical experiment [18].

Medical knowledge standards, other than in emergency cases, to some extent can be adjusted to stay within financial limits. However, even if a particular medical procedure cannot be performed at the level corresponding to the latest medical knowledge requirements, it mustn't go below the minimum limit of medical accuracy, according to the current state of knowledge [19]. At the same time, it is illegal, due to the lack of means, to apply to patients those methods of conduct that do not correspond to the current state of medical knowledge [20].

Conclusion

To act with current medical knowledge means to use scientifically verified methods with proven effectiveness. This obligation can be considered, together with due diligence,

to be the most important standard of medical activity. Current means not outdated, but at the same time not necessarily the newest. A patient cannot always expect the highest quality of healthcare, because, sometimes for legal or economic reasons, some health benefits are not available to a physician. Nevertheless, a patient is entitled to be provided with a healthcare service that is delivered to the best practicable standard [21].

Conflict(s) of interest

The author declare no conflict of interest.

Streszczenie

Ustawa o zawodach lekarza i dentysty stanowi, że każdy lekarz ma obowiązek wykonywać swój zawód zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, dostępnymi metodami i środkami zapobiegania, diagnozowania i leczenia chorób, zasadami etyki zawodowej i należytą starannością.

W kodeksie etyki lekarskiej przewidziano, że działalność zawodowa lekarza musi być zgodna z jego sumieniem i nowoczesną wiedzą medyczną. Gwarantuje on również każdemu lekarzowi prawo do wyboru metod leczenia, które uważa za najbardziej skuteczne, jednak w odniesieniu do rzeczywiście niezbędnych działań zgodnie z aktualnym stanem wiedzy medycznej. Obowiązki lekarza są skorelowane z prawami pacjenta, a mianowicie uprawnieniem do uzyskania świadczeń zdrowotnych, które spełniają wymagania aktualnej wiedzy medycznej. Prawodawca celowo nie stworzył legalnej, precyzyjnej definicji aktualnej wiedzy medycznej, ponieważ pozwala to na szerszą ocenę postępowania lekarza pod względem zgodności z jego standardami.

Słowa kluczowe: aktualna wiedza medyczna, dostępne środki, należyta staranność

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 542–544

References

1. Art. 4 of the Act on doctor's and dentist's profession. Journal of Laws 2019.537.
2. The announcement of the President of the Chief Medical Council number 1/04/IV 2nd January 2004.
3. The Act on patients' rights. Journal of Laws 2019.1127.
4. Kopeć M, Buczek E, Caban Ł. et al. ed. Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentysty. Komentarz. Wolters Kluwer, Warszawa 2016.
5. Judgment of the Supreme Court December 10, 2002, V KK 33/02, LEX No. 75498.
6. Judgment of the Supreme Court October 13, 2005, IV CK 161/05, TSO 2006; 6: 71 2006.
7. Judgment of the Supreme Court of January 18 2013, IV CSK 431/12, LEX 1275006.
8. Judgment of the Supreme Court of April 1, 1955, IV CR 39/54, OSNCK 1957; 1: 7.
9. Barcikowska-Szydło E, Kapko M, Majcher K. ed. Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentysty. Komentarz. LEX, Warszawa 2014.
10. Lenczowska-Soboń K. Ustalenie zdarzenia medycznego. Serwis Prawo i Zdrowie. Wolters Kluwer, Warszawa 2013.
11. Widłak T. Interpretacja klauzuli 'aktualna wiedza medyczna' w polskim prawie — zarys zagadnień epistemologicznych i metodologicznych. Gdańskie Studia Prawnicze. 2017; XXXVIII: 603–613.
12. Banaszczyk Z, Boratyńska Z, Borysiak W. et al. Prawo wobec medycyny i biotechnologii. Zbiór orzeczeń z komentarzami. (ed. Safjan M). Oficyna, Warszawa 2011: 110.
13. Karkowska D. Prawo medyczne dla pielęgniarek. LEX, Warszawa 2013.
14. Haberko J. Aktualna wiedza medyczna a stosowanie homeopatii. Medyczna Wokanda. 2008; 1: 47–59.
15. Judgement of the Appellate Court in Gdansk of 24 January 2018, V Aca 735/14, LEX 2515999.
16. Daniluk P. Czynność lecznicza jako kontratyp. PiM. 2008; 2: 35–36.
17. Karkowska D, Włodarczyk W. Prawo medyczne dla pielęgniarek. LEX, Warszawa 2013: 26.
18. Sadowska M. Zapobieganie błędom medycznym w praktyce. Wolters Kluwer, Warszawa 2019.
19. Dąbek A. Ograniczona względami ekonomicznymi dostępność świadczeń zdrowotnych a naruszenie przez lekarza reguł ostrożności. Zeszyt Studencki Kół Naukowych Wydziału Prawa i Administracji UAM. 2016(6): 69–83.
20. Dukiet-Nagórska T. Penal consequences of not taking medical intervention or providing the health service in a wrong way) due to a lack of funds in a public health care facility. PiM. 2000(2): 17–526.
21. Zielińska E. ed. Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentysty. Komentarz. LEX, Warszawa 2014: 87–89.

XI Konferencja

Choroby Serca i Naczyń

Sopot, 5–7 grudnia 2019 roku

Sheraton Sopot Hotel, ul. Powstańców Warszawy 10

Przewodniczący Komitetu Naukowego:
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Narkiewicz

X Zimowe Spotkanie Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

ORGANIZATOR
VIA MEDICA

PATRONAT MEDIALNY
tvmed

Szczegółowe informacje i rejestracja na stronie internetowej:
www.chorobyserca.viamedica.pl

18-0278.001.011

Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.)

VIII Forum Chorób Sercowo-Naczyniowych z Lipidologią 2020

Zintegrowane podejście do pacjenta w 2020 roku. Jak definiować i jak dążyć do normotonii, normoglikemii, normolipemii, normotrombozy i normokardii?

PATRONAT

Sekcja Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej PTK

ORGANIZATOR

VIA MEDICA MEDICAL INFORMATION

PRZEWODNICZĄCY KOMITETU NAUKOWEGO

prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC

www.forum2020.viamedica.pl

ORGANIZATOR VIA MEDICA

PARTNER ikamed.pl

PATRONAT MEDIALNY tvmed

Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).